



HİPERTANSİY ON Tedavisinde ortak yol

Hayriye Esra ATAÖĐLU

Vaka KT

- KT 60 yaşında erkek
- Emekli mühendis
- Şikayeti yokken kahvede ölçülen kan basıncı yüksek gelince dahiliye polklineğine başvurmuş.
- Herhangi bir şikayeti yok
- **Öz geçmiş: 3 yıldır Dislipidemi sebebiyle atorvastatin 10 mg kullanıyor.**
- **Soy geçmiş: Anne, baba ve abla hipertansif ayrıca anne diyabetik**
- **Alışkanlıkları : Sigara 30 paket/yıl, Alkol sosyal içici**
- **Emekli olduktan sonra özellikle son 3 yıldır hareketsiz yaşamı mevcut. 5-6 kg aldığını ifade ediyor**

Vaka KT

Fizik Muayene:

- **VKI: 33kg/m²**
- **Her iki koldan TA:160/90 mm Hg**
NDS:70/dk/ritmik
- Kardiak muayenede özellik yok
- Solunum sistemi muayenesinde özellik yok
- Organomegali (-) ödem (-)

Ofis kan basıncı ölçümüne göre:

Kategori				Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
ESC/ESH 2018	ISH 2020	ACC/AHA 2017	Türk HT uzlaşma raporu 2019			
Normal	Normal	Artmış KB	Normal	120 - 129	Ve/veya	80 - 84
Yüksek normal	Yüksek normal	Stage 1 HT	Artmış KB	130 - 139	Ve/veya	85 - 89
Grade 1 HT	Grade 1 HT	Stage 2 HT	Evre 1 HT	140 - 159	Ve/veya	90 - 99
Grade 2 HT	Grade 2 HT		Evre 2 HT	160 - 179	Ve/veya	100 - 109
Grade 3 HT				≥ 180	Ve/veya	≥ 110

KT Hipertansiyon tanısı koyabilirmiyiz!

- Evet
- Hayır

En Az 2- 3 vizit 2- 3 ölçüm

	Normal - optimal Kan basıncı (<130/85 mmHg)	Yüksek - normal Kan basıncı (130-139/85-89)	HT Grsde 1 (140-159/90-99 mmHg)	HT Grade 2 ve 3 (\geq 160/100 mmHg)
Teşhis	Normotansiyon yüksek ihtimal	Maskeli HT?	Beyaz önlük HT	Sürekli HT yüksek olasılıklı
Öneri	1 yıl sonra tekrar ölçüm (Diğer risk faktörleri varlığında 6 ay)	Ev Kan basıncı takibi (EKBT) ve/ veya Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBT). Bunlar yapılamazsa tekrarlayan ofis ölçümleri		1 kaç gün veya hafta içinde konfirmasyon . İdeali EKBT veya AKBT kullanarak

*Kan basıncı \geq 180/110 mmHg ise ve/veya hedef organ hasarı varlığında hemen tedavi başlanmalı

HİPERTANSİYON TANISI İÇİN AKIŞ ŞEMASI



Vaka

- Muhtamel Hipertansiyon
- Yaşam tarzı değişikliği ile ilgili önerilerde bulunuldu Tetkikleri istendi
- Ev ölçümü önerilip tetkiklerle kontrole çağrıldı

2. *Visit*

- Offis kan basıncı ölçümü: 160/100 mmHg
- Ev ölçümü ortalama kan basıncı 145/90 mmHg

Tetkik

İlaç kullanıyor

- Tam kan sayımı özellik yok
- Biyokimya

Açlık kan şekeri (serum): 114 mg/dl

kreatinin:1 mg/dl

Ürk asit: 4,3 mg/dl

Trigliserid:128 mg/dl

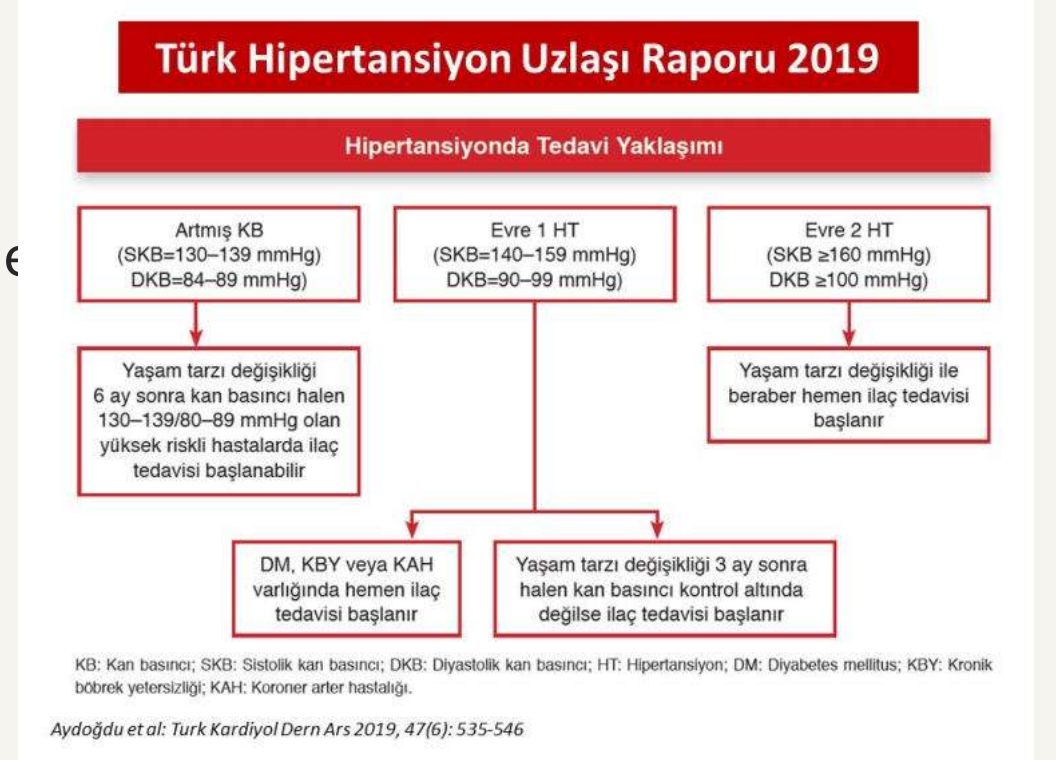
HDL kolesterol: 32 mg/dl

LDL kolesterl: 64 mg/dl

- EKG: SR normal sınırlarda
- Spot idrar albümin kreatinin oranı: 55 mg/g

Tedaviye giden yolda

1. Hipertansiyon tanısı - evresi
2. Sekonder hipertansiyon varlığı
3. Kardiyovasküler (KV) hastalık risk belirleme
4. Organ hasarı ve eşlik eden klinik durumlar



Hipertansif hastalar da kardiyovasküler riski etkileyen faktörler

- **Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)**
- Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık erkekte < 45 yaş kadında < 55 yaş
- **Sigara kullanımı**
- **Obezite veya viseral yağlanma**
- **Hipertansiyon**
- **Dislipidemi**
LDL yüksekliği,
HDL düşüklüğü,
Trigliserid yüksekliği
- DM ve **bozulmuş glukoz toleransı**
- Ürik asit
- **Aile de erken başlangıçlı hipertansiyon**
- **Sedanter yaşam**
- Psikosoyal ve sosyoekonomik faktörler
- Kalp hızı (istirahatte > 80 /dk)

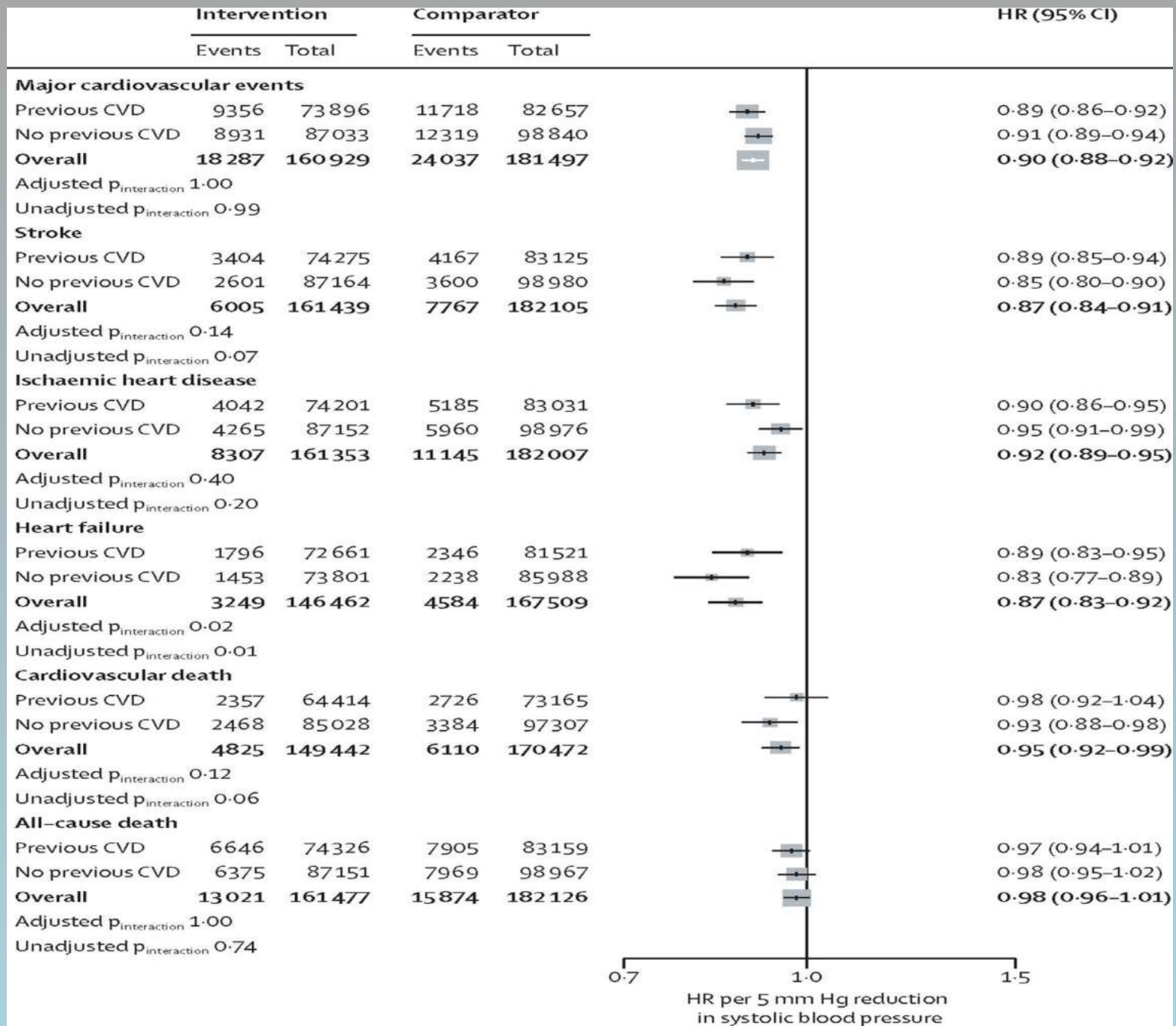
KT *kardiyovaskü* *ler risk*

- Grade 2 hipertansiyon
- Erkek cinsiyet
- Yaş
- Obezite
- Dislipidemi (ilaç kullanıyor)
- Bozulmuş glikoz toleransı
- Sigara
- Sedanter yaşam
- Ailede erken başlangıçlı hipertansiyon

Kan Basıncı Kontrolü ile Hipertansiyona Bağlı Komplikasyonlardaki Risk Azalması Meta-analiz...

68 Randomize Kontrollü Çalışma 245.885 hasta
SKB: 10mmHg↓, DKB: 5 mmHg↓

Komplikasyon	Risk Azalması (%)	NNT/5 Yıl
Inme	37 ↓	67
Kalp Yetersizliği	46 ↓	81
KKH	22 ↓	118
KV Ölümler	20 ↓	134
Genel Mortalite	11 ↓	124

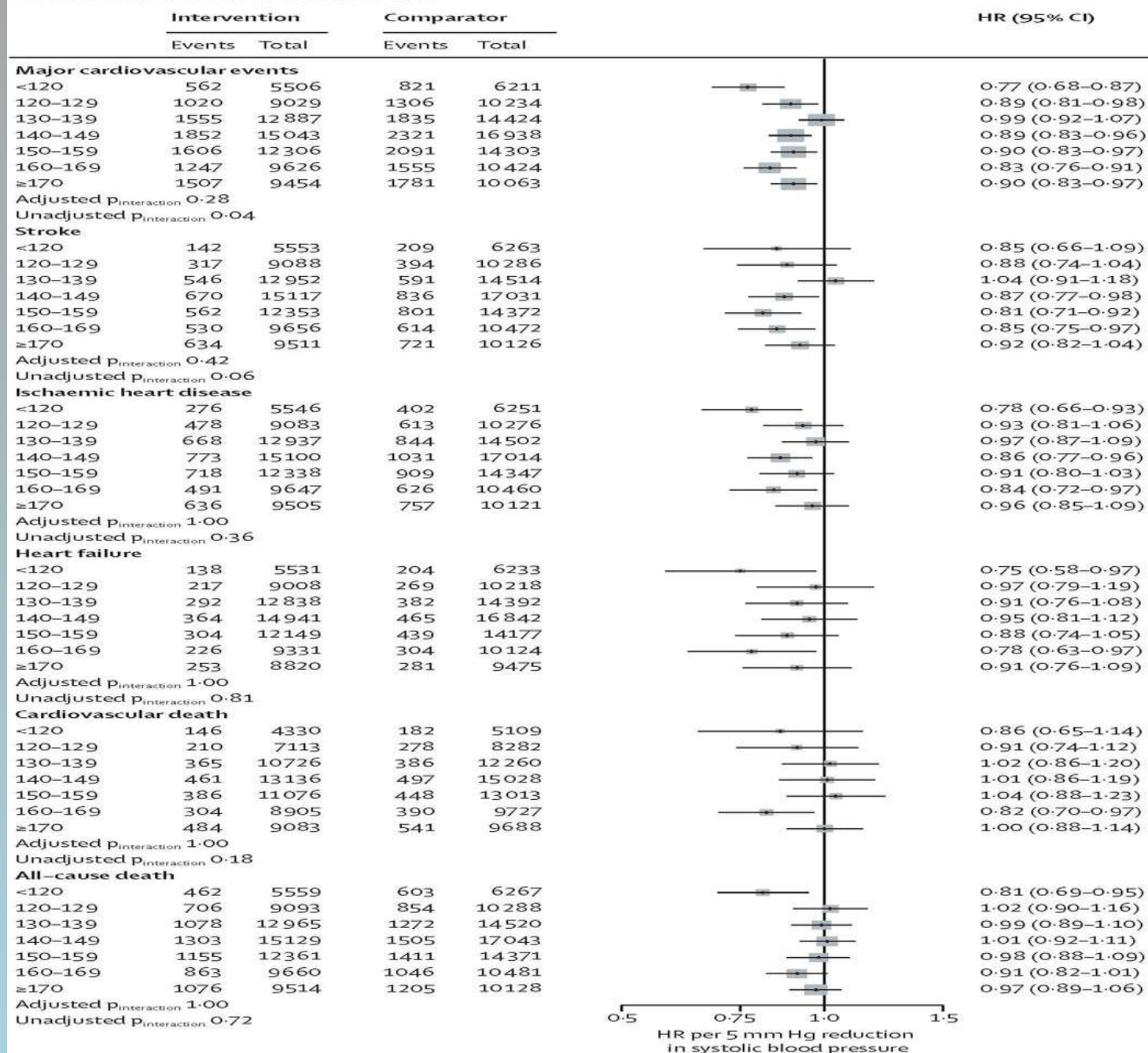


No previous cardiovascular disease at baseline

	Intervention		Comparator		HR (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
Major cardiovascular events					
<120	268	2193	395	2581	0.83 (0.71-0.97)
120-129	542	4542	788	5552	0.94 (0.84-1.06)
130-139	981	8538	1438	10313	0.89 (0.81-0.97)
140-149	1571	14249	2175	16947	0.95 (0.88-1.03)
150-159	1524	14737	2173	16948	0.87 (0.80-0.95)
160-169	1571	18773	2049	19811	0.89 (0.83-0.95)
≥170	2470	23933	3295	26614	0.90 (0.85-0.95)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 1.00					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.66					
Stroke					
<120	50	2197	77	2579	0.76 (0.53-1.08)
120-129	99	4545	152	5554	0.80 (0.60-1.06)
130-139	213	8546	334	10317	0.73 (0.60-0.89)
140-149	392	14255	490	16953	0.95 (0.80-1.12)
150-159	370	14743	549	16960	0.72 (0.60-0.86)
160-169	494	18803	649	19855	0.85 (0.75-0.96)
≥170	982	24005	1347	26688	0.88 (0.81-0.96)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 1.00					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.34					
Ischaemic heart disease					
<120	130	2197	180	2581	0.97 (0.77-1.22)
120-129	271	4544	382	5553	1.00 (0.85-1.17)
130-139	494	8539	713	10319	0.97 (0.86-1.09)
140-149	780	14255	1124	16951	1.00 (0.90-1.11)
150-159	771	14741	1125	16958	0.90 (0.80-1.01)
160-169	735	18801	980	19855	0.88 (0.80-0.97)
≥170	1083	24005	1454	26685	0.92 (0.85-1.00)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 1.00					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.86					
Heart failure					
<120	58	2170	85	2550	0.83 (0.59-1.16)
120-129	125	4361	163	5438	1.02 (0.80-1.30)
130-139	170	7984	305	9903	0.75 (0.62-0.91)
140-149	299	13000	447	15860	0.93 (0.78-1.10)
150-159	283	12926	435	15316	0.89 (0.74-1.07)
160-169	221	15001	394	16082	0.63 (0.52-0.77)
≥170	296	18310	409	20783	0.86 (0.74-1.00)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.28					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.04					
Cardiovascular death					
<120	77	2131	93	2517	0.95 (0.66-1.37)
120-129	114	4410	203	5461	0.85 (0.64-1.12)
130-139	259	8308	359	10145	0.94 (0.78-1.13)
140-149	381	13960	529	16721	0.92 (0.77-1.10)
150-159	392	14139	513	16431	0.95 (0.78-1.16)
160-169	443	18346	566	19540	0.94 (0.83-1.07)
≥170	800	23674	1119	26428	0.91 (0.83-1.00)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 1.00					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.37					
All-cause death					
<120	184	2192	217	2579	1.03 (0.83-1.27)
120-129	348	4543	473	5554	0.99 (0.85-1.15)
130-139	666	8548	859	10319	0.98 (0.88-1.10)
140-149	1048	14256	1312	16950	0.97 (0.87-1.08)
150-159	1034	14742	1307	16960	0.93 (0.83-1.04)
160-169	1137	18800	1374	19853	0.95 (0.88-1.03)
≥170	1953	24000	2420	26678	0.97 (0.91-1.03)
Adjusted $p_{\text{interaction}}$ 1.00					
Unadjusted $p_{\text{interaction}}$ 0.52					

HR per 5 mm Hg reduction in systolic blood pressure

Previous cardiovascular disease at baseline



Yaşam tarzı değişikliği ve antihipertansif ilaç başlama.

Diğer risk faktörleri (RF), klinik belirti göstermeyen organ hasar (OH) veya hastalık	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 SKB >180 veya DKB >110
Başka RF yok	KB girişimi yok	<ul style="list-style-type: none">Birkaç aylık yaşam tarzı değişiklikleriDaha sonra <140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Birkaç haftalık yaşam tarzı değişiklikleriDaha sonra <140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriHemen <140/90 hedefi ile KB ilaç tedavisi
1-2 RF	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriKB girişimi yok	<ul style="list-style-type: none">Birkaç haftalık yaşam tarzı değişiklikleriDaha sonra <140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Birkaç haftalık yaşam tarzı değişiklikleriDaha sonra <140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriHemen <140/90 hedefi ile KB ilaç tedavisi
≥3 RF	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriKB girişimi yok	<ul style="list-style-type: none">Birkaç haftalık yaşam tarzı değişiklikleriDaha sonra <140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleri<140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriHemen <140/90 hedefi ile KB ilaç tedavisi
OH, evre 3 KBH veya diyabet	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriKB girişimi yok	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleri<140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleri<140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriHemen <140/90 hedefi ile KB ilaç tedavisi
OD/RF'ler ile semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya diyabet	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriKB girişimi yok	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleri<140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleri<140/90 hedefiyle KB ilaçlarının eklenmesi	<ul style="list-style-type: none">Yaşam tarzı değişiklikleriHemen <140/90 hedefi ile KB ilaç tedavisi

KT kan basıncını düşürmek gerekli mi?

- Evet
- Hayır

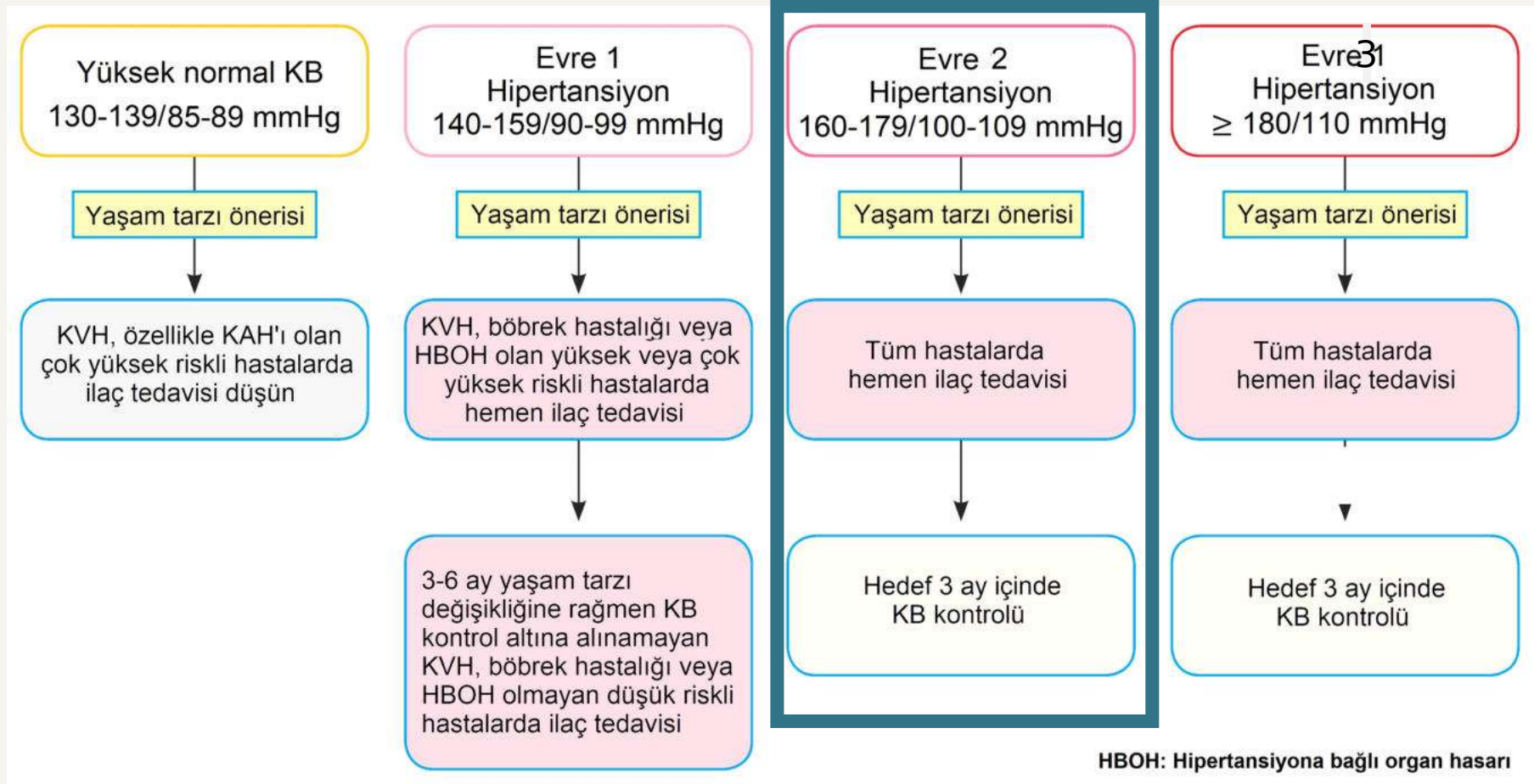
Kan basıncı ve kardiyovasküler risk değerlendirilerek

Ölçüm Yöntemine Göre Hipertansiyon Tanısı

Kategori	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Klinik	≥140	≥90
Ev	≥135	≥85
Ambulatuvar kan basıncı		
24 saatlik ortalama	≥130	≥80
Gündüz ortalaması	≥135	≥85

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı.

Ofis kan basıncı değerine göre tedaviye başlama



İlaç tedavisi

- RAS blokeri monoterapi
- RAS blokeri (ACEi veya ARB) + KKB
- RAS blokeri (ACEi veya ARB) + diüretik
- KKB + diüretik
- RAS blokeri+ beta blokeri

RAAS Blokajı: ACEİ? ARB?

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen metaanalize göre ACE inhibitörleri MI, KV kaynaklı ölüm ve tüm nedenli ölümden belirgin azalma sağlarken, ARB ler ile anlamlı fayda sağlanamamıştır.

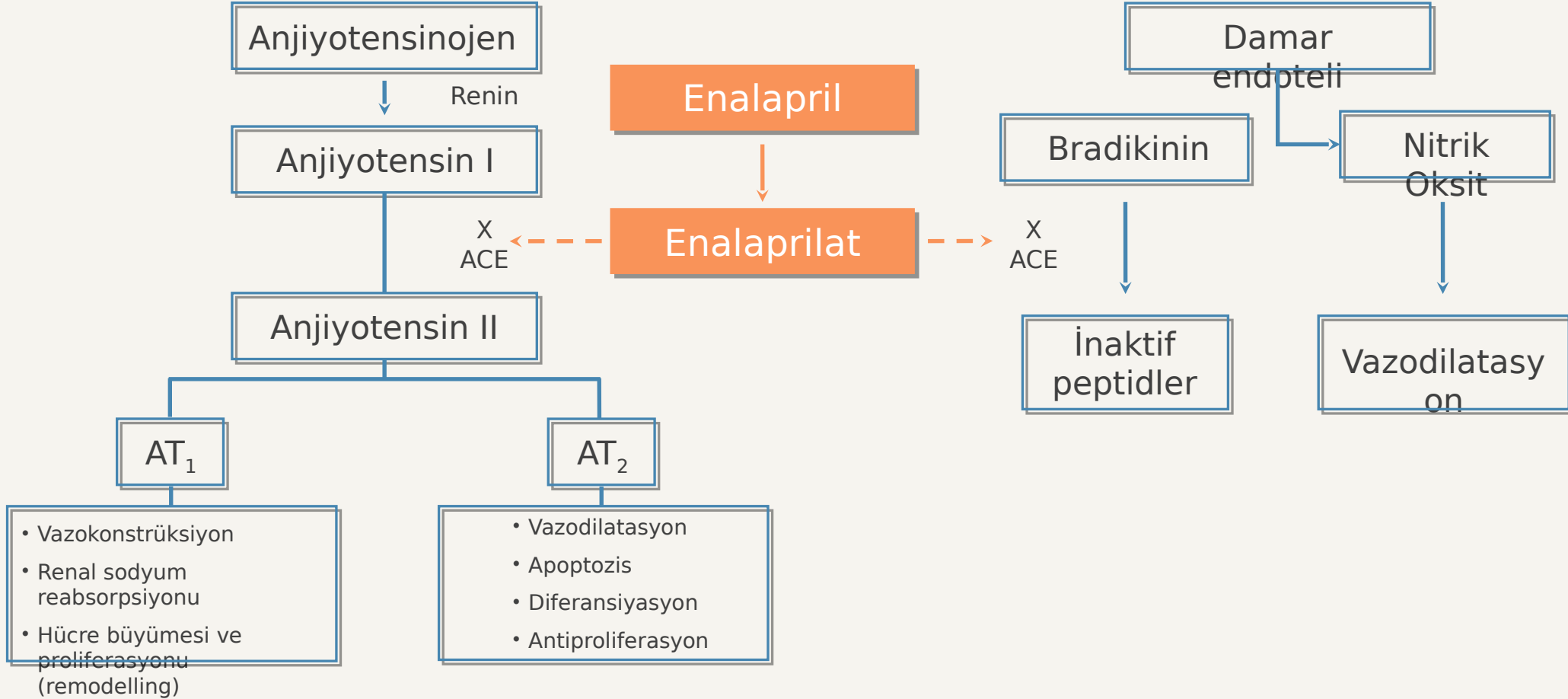
Table. Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Mortality, and All-Cause Mortality in Parallel Meta-Analyses of Placebo-Controlled Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers

	ACEI vs Placebo				ARB vs Placebo			
	Myocardial Infarction	Cardiovascular Death	All-Cause Death	N	Myocardial Infarction	Cardiovascular Death	All-Cause Death	N
High risk, Bangalore et al ³	0.83 (0.78–0.9)	0.83 (0.7–0.99)	0.89 (0.80–1.0)	62 398	0.93 (0.85–1.03)	1.02 (0.92–1.14)	1.01 (0.96–1.06)	66 282
High risk, Savarese ⁴	0.81 (0.75–0.88)	0.9 (0.78–1.03)	0.91 (0.85–0.98)	53 791	0.9 (0.8–1.02)	1.03 (0.85–1.26)	1.01 (0.94–1.08)	54 421
Diabetes mellitus, Cheng ⁵	NA	0.83 (0.70–0.99)	0.89 (0.79–0.99)	21 997	NA	1.21 (0.81–1.8)	1.03 (0.89–1.18)	13 304
Hypertension, Thomopoulos et al ⁶	NA	0.87 (0.78–0.98)	0.91 (0.85–0.98)	49 440	NA	1.03 (0.94–1.13)	1.01 (0.97–1.06)	65 256

Values indicate hazard ratio (95% confidence interval). ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker.

Enalapril Etki Mekanizması

Çift Yönlü Etki Mekanizması^{1,2}



Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence

This article was published in the following Dove Press journal:
Vascular Health and Risk Management
15 November 2016
Number of times this article has been viewed

Pharmacological characteristics	Lercanidipine	Enalapril
Molecular weight	648.2	492.53
Form	Citrine powder	Off-white powder
Solubility in water	No	Yes
Half-life	3 hours	1.3 hours
Absorption	Gastrointestinal	Gastrointestinal
Secretion	Urine, feces	Urine, feces

Enalapril



Enalapril ön ilaç formunda üretilerek yarılanma ömrü 1.3 saatten ~11 saate kadar uzatılmıştır.



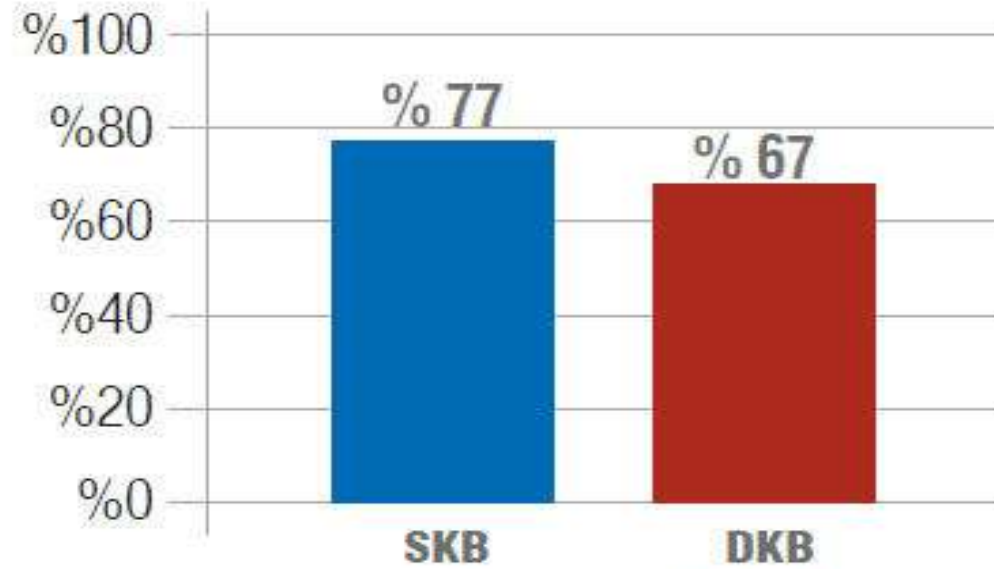
Enalaprilat aktif formu ile klinik etkililiği 24 saat sürmektedir.



Enalapril hidrofilik yapıdadır, hızlı etki başlangıcına sahiptir. (~1 saat)

Enalapril, Günde Tek Doz ile 24 Saat Boyunca Etkin Kan Basıncı Kontrolü Sağlar

Vadi/tepe oranı %50'nin üzerinde olan moleküller günde tek doz kullanılır.



Enalapril vadi/tepe oranı - AKBM sonuçları

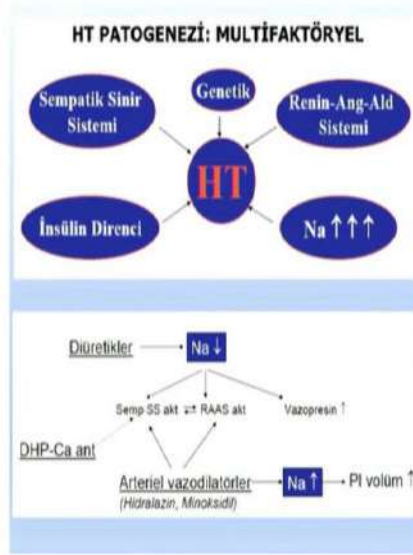
AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörijasyonu

Grafik referanstan uyarlanmıştır.

Enalapril Mortaliteyi Azaltır^{1,2,3,4}

Çalışma	Hasta Sayısı	Yaş	İlaç		Mortalite Azalması
CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)	253	70	Enalapril	188 gün	%27 ↓
V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trial)	804	61	Enalapril	2.5 yıl	%14 ↓
SOLVD Tedavi (Study of Left Ventricular Dysfunction)	2569	61	Enalapril	41.1 ay	%16 ↓
SOLVD Koruma (Study of Left Ventricular Dysfunction)	4228	59	Enalapril	37.4 ay	%8 ↓
Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe)	4695	>60	Enalapril + Nitrendipin+HCTZ	2 yıl	%26 ↓

Monoterapi mi? Kombinasyon



- Hipertansiyon patogenezi multifaktöryel (Genetik, Sempatik sinir sistemi, insülin direnci, Na↑↑↑, RAAS)
- Evre 1 dışındaki hipertansif popülasyonda monoterapi ile hedef kan basıncı değerlerine ulaşma oranı düşük (%30-50)

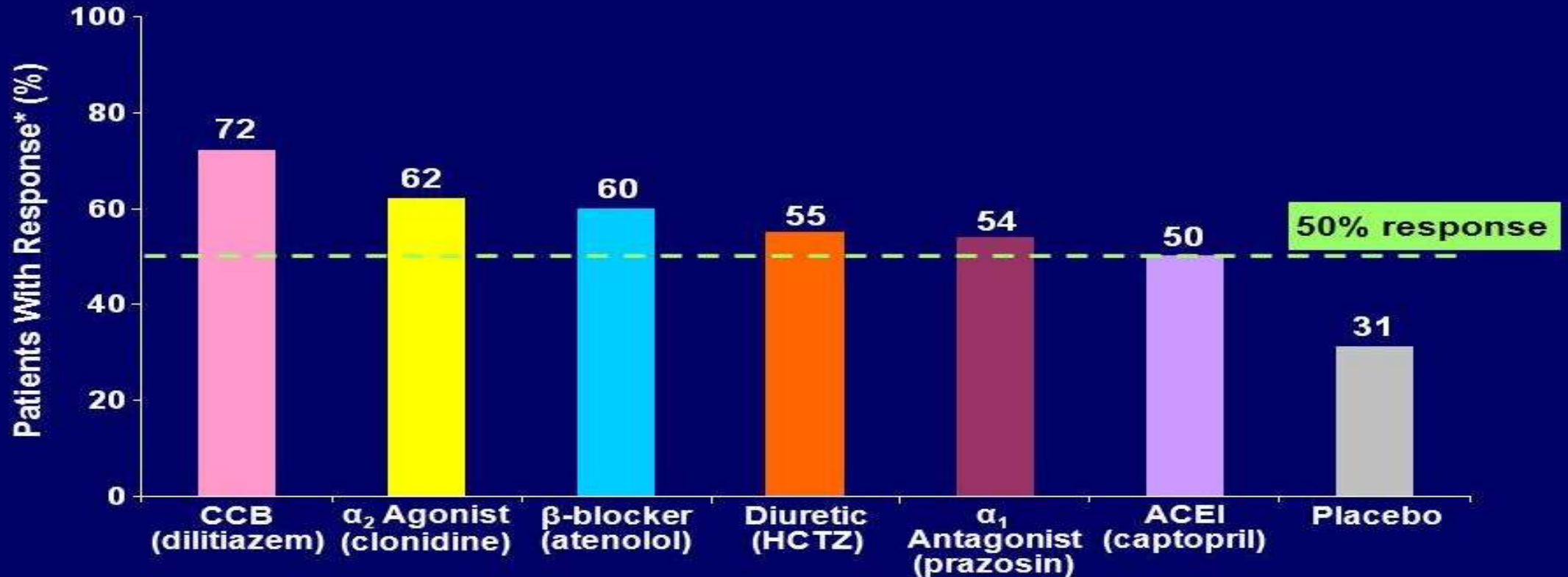
Tek ilaçtan beklenen KB düşüşleri

Sistolik KB 7-13 mmHg

Diastolik KB 4-8 mmHg

- Hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için, hastaların büyük bir bölümünde birden fazla ajanla tedavi gereklidir.

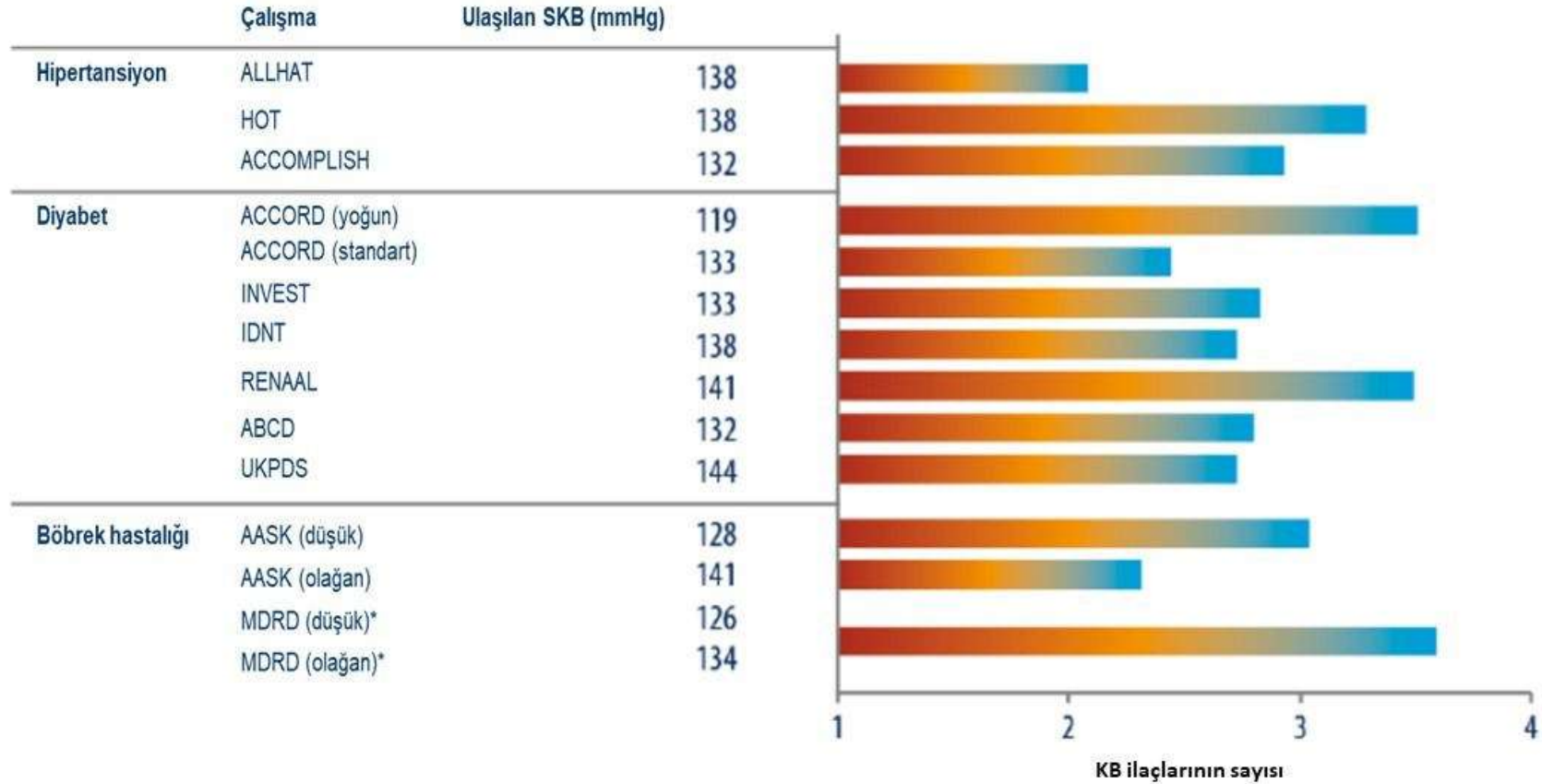
Monoterapi hastaların %40- 50 sinde yeterli değil



*Response = DBP <90 mm Hg at the end of titration period and having maintained a DBP of <95 mm Hg for 1 year without drug tolerance.
Mean baseline BP = 152/99 mm Hg.

Adapted from Materson BJ et al. *Am J Hypertens.* 1995;6:189-192.

Hedef KB'ye ulaşmak için tipik olarak birden fazla antihipertansif ilaca ihtiyaç vardır



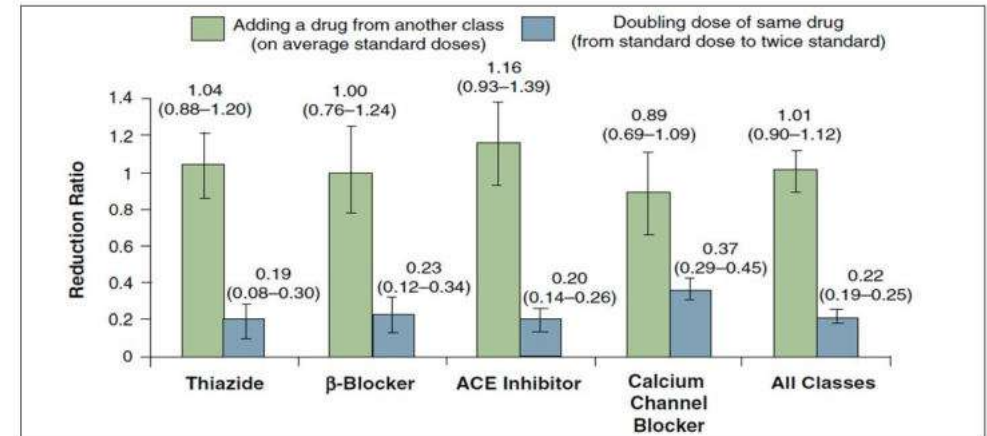
*Daha düşük ve olağan KB hedefleri için ayrı ayrı verilmemiş KB ilaçlarının sayısı

Tedaviye nasıl başlanmalı!

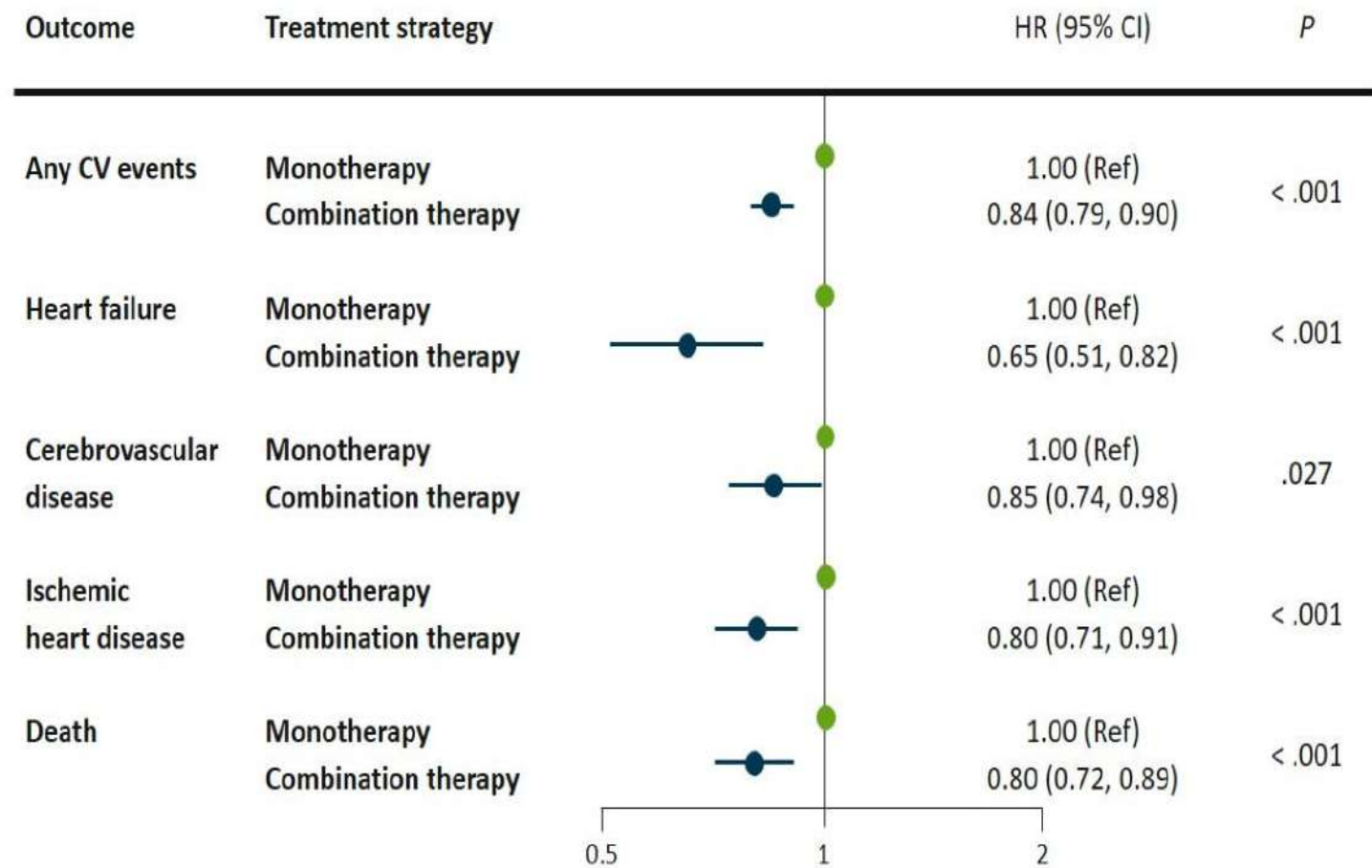
- Hastaların büyük çoğunluğunda hedef kan basıncı değerlerine ulaşabilmek için birden fazla ilaç kullanılması gerekmektedir.
- İki ilacın sabit dozda kombinasyonu, tedavi şemasını basitleştirerek tedavi uyumunu artırmaktadır.
- Pek çok hastada kan basıncı kontrolü iki ilaçla da başarılmamakta üç veya daha fazla ilacın kombinasyonunu kullanmak gerekmektedir.

Kombinasyon, ilacın dozunu iki katına çıkartmaktan

5 kat daha etkili...

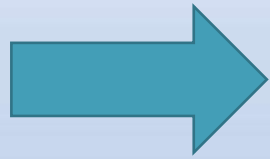


Walid DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122:290-300.



Rea F, et al. *Hypertension*. 2018;72:846-853.

Tedavi

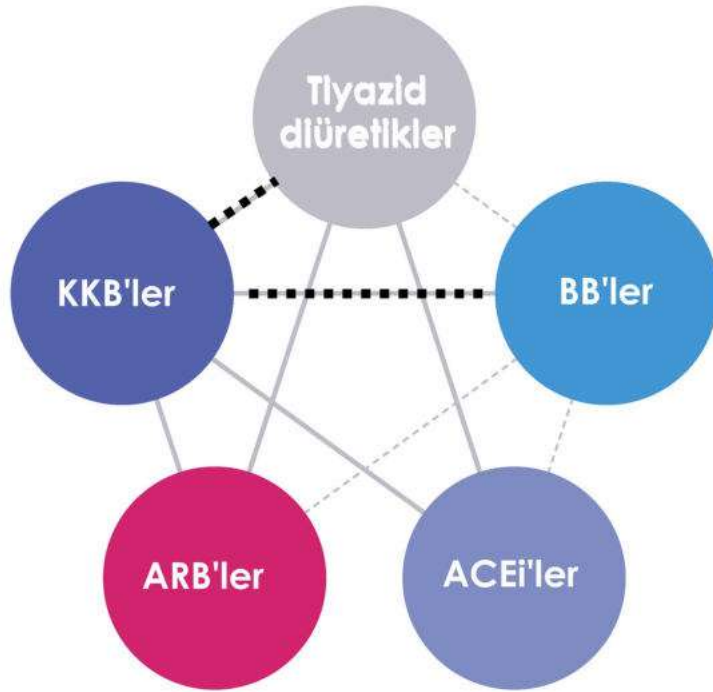


Drug treatment strategy for hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Among all antihypertensive drugs, ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, CCBs, and diuretics (thiazides and thiazide-like drugs such as chlorthalidone and indapamide) have demonstrated effective reduction of BP and CV events in RCTs, and thus are indicated as the basis of antihypertensive treatment strategies. ²	I	A
Combination treatment is recommended for most hypertensive patients as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or diuretic. Other combinations of the five major classes can be used. ^{233,318,327,329,341–345}	I	A
It is recommended that beta-blockers are combined with any of the other major drug classes when there are specific clinical situations, e.g. angina, post-myocardial infarction, heart failure, or heart rate control. ^{300,341}	I	A
It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in an SPC. Exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg). ^{342,346,351}	I	B
It is recommended that if BP is not controlled ^c with a two-drug combination, treatment should be increased to a three-drug combination, usually a RAS blocker with a CCB and a thiazide/thiazide-like diuretic, preferably as an SPC. ^{349,350}	I	A
It is recommended that if BP is not controlled ^c with a three-drug combination, treatment should be increased by the addition of spironolactone or, if not tolerated, other diuretics such as amiloride or higher doses of other diuretics, a beta-blocker, or an alpha-blocker. ³¹⁰	I	B
The combination of two RAS blockers is not recommended. ^{291,298,299}	III	A

©ESC/ESH 2018

SABİT DOZ KOMBİNASYONLARI AVANTAJLARI



Sabit doz kombinasyonu mevcut olanlar düz çizgiyle gösterilmiştir.*

Görsel 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Doğru antihipertansif sabit doz kombinasyon için, şu koşullar karşılanmalıdır:^{1,3,4}

- TERAPÖTİK ETKİDE ARTIŞ¹
- ADVERS ETKİLERDE AZALMA^{1,4}
- KULLANILAN DOZDA AZALMA¹
- DİRENÇ VEYA TOLERANSTA AZALMA¹
- HASTA UYUMUNUNDA ARTIŞ¹
- TEDAVİ MALİYETİNDE AZALMA¹
- ADİTİF veya SİNERJİSTİK ETKİ MEKANİZMASI^{1,3}

REFERANS

1. Paczkowska-Walendowska, et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022; 19: 4156-74
2. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021-104.
3. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2 (1): 44.
4. DiPette DJ, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: Clinical perspective and policy implications. J Clin Hypertens. 2019; 21 (1): 4-15.

RAAS BLOKERİ TEMELLİ KOMBİNASYON TEDAVİSİ

TIYAZİD VE TIYAZİD BENZERİ
DİÜRETİK İLE KOMBİNASYONA UYGUN

KKB İLE KOMBİNASYONA UYGUN

Aşırı sıvı yükü

Yüksek tuz alımı

Sağlıksız (fast food) beslenme

Tuz hassasiyeti ile birlikte aşırı kiloluluk

Kalp yetersizliğinin semptomatik
tedavisinde

Hiperkalemi

Bilek ödemi (KKB kaynaklı olmayan)

KKB intoleransı

Hasta tercihi

Tuz hassasiyeti ile birlikte tip 2 diyabet

Sodyum retansiyonu ile birlikte böbrek

Tablo referanstan uygulanmıştır.

yetmezliği

Metabolik sendrom

Sol ventrikül hipertrofisi

Tip 2 diyabet

Anjina pektoris*

Stabil koroner arter hastalığı

KOAH

Alt ekstremitelerde ateroskleroz*

Böbrek yetmezliği

Gut

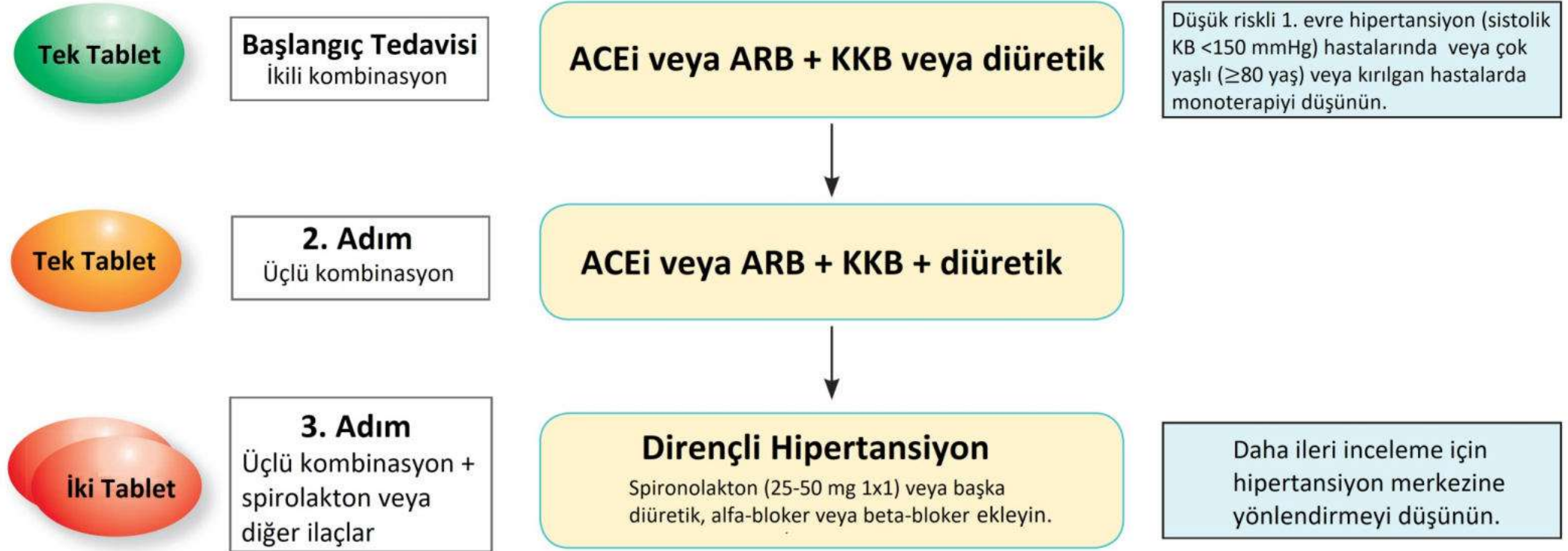
Diüretik intoleransı

Hasta Tercihi

kanal blokeri, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

*Anti-iskemik özellikler

Komplike olmayan hipertansiyonda temel ilaç tedavi stratejisi



Beta-Blokerler

Kalp yetmezliği, angina, post-MI, AF gibi durumlar veya hamile veya hamileliği planlayan genç kadınlar gibi beta-bloker kullanımları için spesifik bir endikasyon varsa, herhangi bir tedavi basamağında beta-bloker kullanımını düşünün.

2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines

ESSENTIAL

- Use whatever drugs are available with as many of the ideal characteristics (see **Table 9**) as possible.
- Use free combinations if SPCs are not available or unaffordable
- Use thiazide diuretics if thiazide-like diuretics are not available
- Use alternative to DHP-CCBs if these are not available or not tolerated (i.e. Non-DHP-CCBs: diltiazem or verapamil).

ESSENTIAL OPTIMAL

Consider beta-blockers at any treatment step when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-MI, atrial fibrillation, or younger women with, or planning pregnancy.

OPTIMAL

Ideally Single Pill Combination Therapy (SPC)

Step 1
Dual low-dose# combination

A + C^{a,b,c}

Step 2
Dual full-dose combination

A + C^{a,b}

Step 3
Triple combination

A + C + D

Step 4
(Resistant Hypertension)
Triple Combination + Spironolactone or other drug*

A + C + D
Add Spironolactone (12.5 – 50 mg o.d.)^d

- a) Consider monotherapy in low risk grade 1 hypertension or in very old (≥ 80 yrs) or frailer patients.
 b) Consider A + D in post-stroke, very elderly, incipient HF or CCB intolerance.
 c) Consider A + C or C + D in black patients.
 d) Caution with spironolactone or other potassium sparing diuretics when estimated GFR < 45 ml/min/1.73m² or K⁺ > 4.5 mmol/L.

A = ACE-Inhibitor or ARB (Angiotensin Receptor Blocker)
C = DHP-CCB (Dihydropyridine -Calcium Channel Blocker)
D = Thiazide-like diuretic

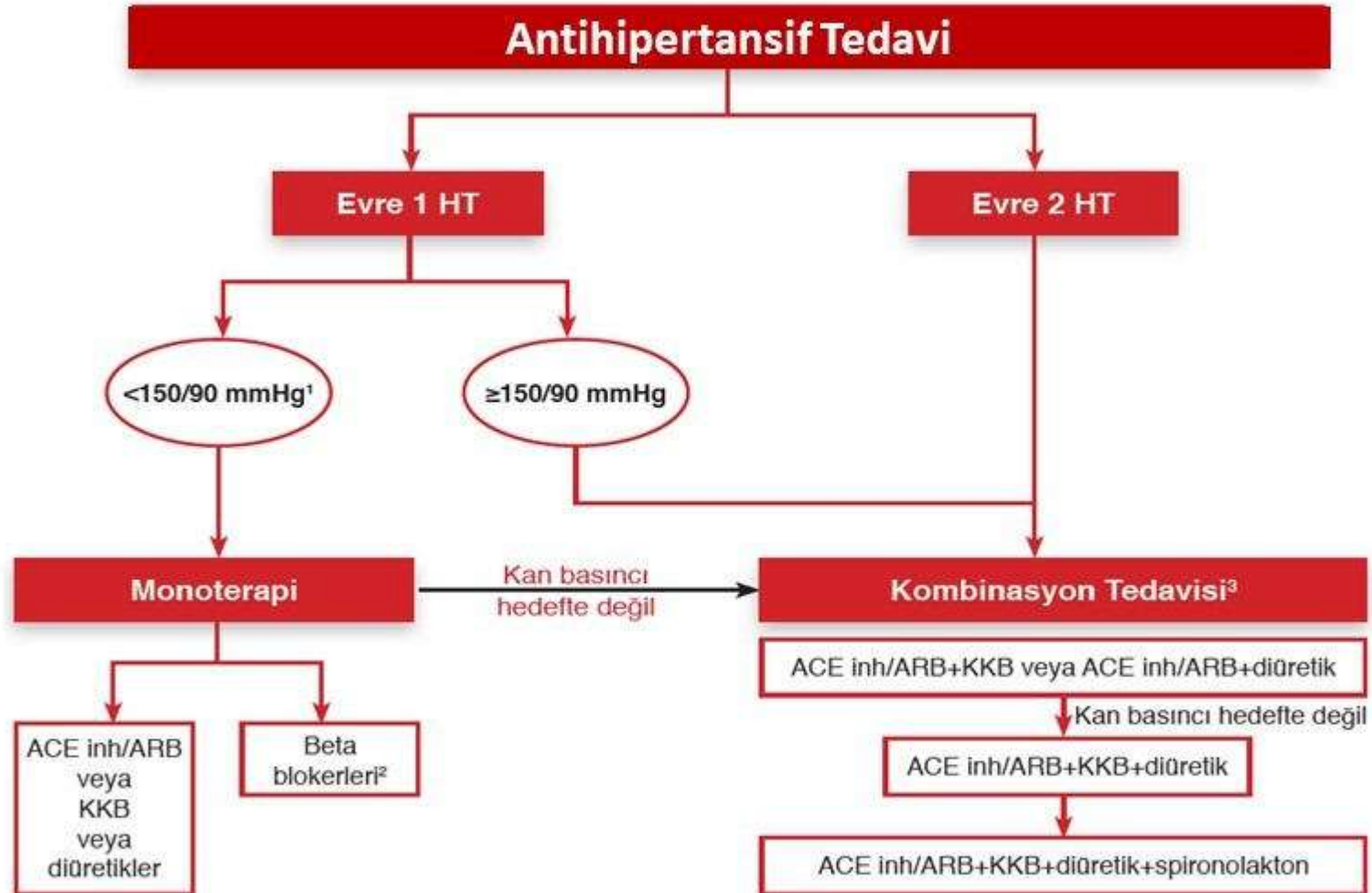
Supportive references: A + C,^{69,70} Spironolactone,⁷¹ Alpha-blocker,⁷² C + D⁷³.

* Alternatives include: Amiloride, doxazosin, eplerenone, clonidine or beta-blocker.

low-dose generally refers to half of the maximum recommended dose

RCT-based benefits between ACE-I's and ARB's were not always identical in different patient populations. Choice between the two classes of RAS-Blockers will depend on patient characteristics, availability, costs and tolerability.

Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019



¹Kan basıncı hedefinin ≤ 130 mmHg olduğu durumlarda doğrudan kombinasyon tedavisi başlanabilir.

²Betablokerler spesifik bir neden olması durumunda (KKY, KAH, angina pectoris veya gebelik planlayan hasta) başlanabilir.

³Üç veya dört ilaç gerektiren durumlarda tedavi etkilik ve uyumunu artırmak için ilaçlardan en az birinin serbest doz kombinasyonu şeklinde ve sabit doz kombinasyondan farklı zamanda uygulanması (biri sabah diğeri akşam) önerilir.

HT: Hipertansiyon; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; KKB: Kalsiyum kanal blokerleri.

Original Article

OPEN

Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial

Giuseppe Mancia^a, Antonio Coca^b, Irina Chazova^c, Xavier Girerd^d, Hermann Haller^e, Paolo Pauletto^f, Danuta Pupek-Musialik^g, Yevgeniya Svyshchenko^h, on behalf of the FELT investigators

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of combinations of lercanidipine (L) and enalapril (E) at different doses on office and home blood pressure (BP) in patients with Stage 2 hypertension.

Study design: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial study conducted in 100 centres from seven countries. Patients with office DBP 100–109 mmHg and home DBP at least 85 mmHg at the end of a 2-week placebo run-in period were randomized to a 10-week treatment with placebo, L (10 or 20 mg), E (10 or 20 mg) or the four L-E combinations. The efficacy parameters were office DBP at trough (primary), SBP at trough and home SBP and DBP. Office BP was measured at each visit in both the sitting and the standing position, while home BP was measured twice in the morning and twice in the evening for at least 3 days before treatment and at study end. Safety parameters included adverse events, laboratory tests and 12-lead ECG.

Results: A total of 1039 patients were randomized (48% men, mean age 54 years, mean BMI 30 kg/m², 40% obese patients). Baseline BP was similar in all groups and lower for home than for office values (149/95 and 159/103 mmHg, respectively). A marked placebo effect was observed on office but not on home BP. Combination therapy was superior to placebo at all doses for both office and home BP. The greatest effect was observed in the L20/E20 group, in which the SBP/DBP fall amounted to –19.2/–15.2 and –13.2/–7.5 mmHg for sitting office and home BP, respectively. Similar reductions were observed on standing office BP. The L20/E20 combination was associated with less cough, palpitations and leg oedema than monotherapies, with no increased rate of dizziness or hypotension.

Conclusion: In Stage 2 hypertension, a fixed-dose combination of L and E ensures a control of both office and out-of-office BP, with a favourable tolerability profile.

Keywords: combination therapy, enalapril, essential hypertension (Stage 2), factorial study design, home blood pressure, lercanidipine

Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial

Giuseppe Mancia^a, Antonio Coca^b, Irina Chazova^c, Xavier Girerd^d, Hermann Haller^e, Paolo Pauletto^f, Danuta Pucek-Musialik^g, Yevgeniya Svyshchenko^h, on behalf of the FELT investigators

TABLE 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the intention-to-treat population

	Placebo N = 111	E10 N = 118	L10 N = 116	E20 N = 111	L20 N = 109	L10 + E10 N = 116	L10 + E20 N = 118	L20 + E10 N = 110	L20 + E20 N = 116	Overall N = 1025
Males (%)	50.5	47.5	44.8	48.6	44.0	49.1	52.5	48.2	45.7	47.9
Age (years)	54.7 ± 9.8	54.8 ± 9.9	53.6 ± 9.8	52.1 ± 9.4	55.4 ± 9.7	54.0 ± 10.2	53.0 ± 10.1	51.9 ± 10.2	55.8 ± 10.1	53.9 ± 9.10
White (%)	99.1	99.2	99.1	99.1	100	100	99.2	100	99.1	99.4
BMI (kg/m ²)	29.89 ± 4.9	29.34 ± 5.2	30.60 ± 4.9	30.12 ± 5.2	29.73 ± 4.8	30.38 ± 4.8	29.72 ± 4.8	29.86 ± 4.7	29.11 ± 5.3	29.86 ± 4.10
Office SBP (mmHg)	160.5 ± 10.5	158.8 ± 10.3	159.5 ± 10.4	159.9 ± 9.7	159.2 ± 10.7	159.1 ± 10.2	159.4 ± 10.5	158.6 ± 10.4	159.0 ± 10.7	159.3 ± 10.4
Office DBP (mmHg)	103.2 ± 2.4	103.2 ± 2.2	102.9 ± 2.5	103.1 ± 2.6	103.3 ± 2.8	103.0 ± 2.6	102.9 ± 3.4	102.8 ± 3.1	103.1 ± 3.10	103.1 ± 2.9
Office HR (b/min)	77.6 ± 10.8	77.3 ± 11.0	77.8 ± 9.3	77.9 ± 10.6	78.5 ± 9.9	79.4 ± 9.5	78.7 ± 11.7	78.4 ± 11.3	77.1 ± 9.9	78.1 ± 10.5

Data are shown as % or as mean ± standard deviation (SD). E, enalapril; HR, heart rate; ITT, intention to treat; L, lercanidipine.

Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial

Giuseppe Mancia^a, Antonio Coca^b, Irina Chazova^c, Xavier Girerd^d, Hermann Haller^e, Paolo Pauletto^f, Danuta Pucek-Musialik^g, Yevgeniya Svyschenko^h, on behalf of the FELT investigators

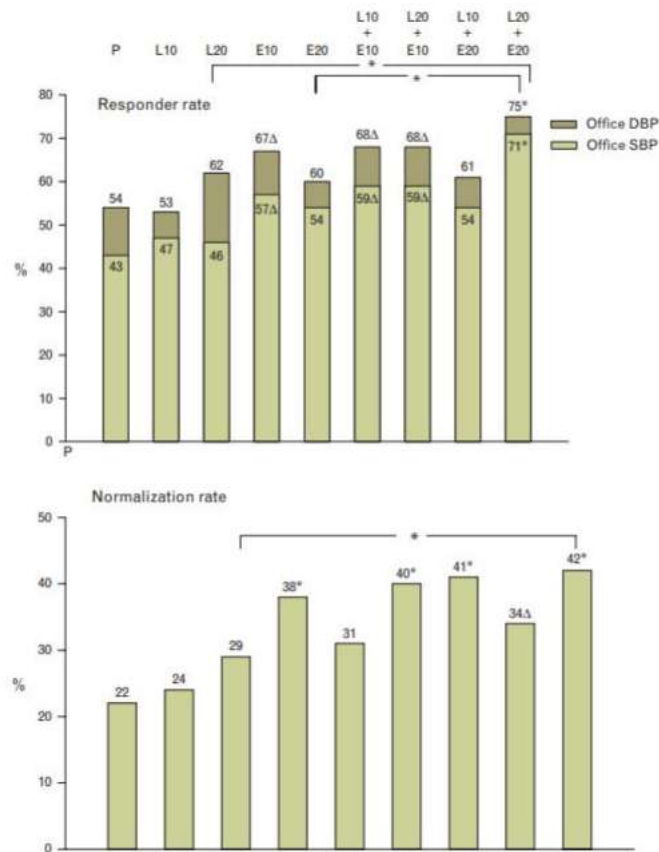


TABLE 2. Baseline home DBP and SBP – intention-to-treat population

	Placebo N = 105	E10 mg N = 109	L10 mg N = 110	E20 mg N = 104	L20 mg N = 103	L10 + E10 mg N = 114	L10 + E20 mg N = 113	L20 + E10 mg N = 102	L20 + E20 mg N = 109	Overall N = 969
Home SBP (mmHg)	148.0 ± 12.4	147.7 ± 12.3	150.8 ± 12.1	147.2 ± 12.3	149.8 ± 12.3	150.0 ± 11.5	150.1 ± 11.3	148.5 ± 12.0	148.0 ± 11.9	148.9 ± 12.0
Home DBP (mmHg)	93.5 ± 5.6	93.6 ± 6.0	95.8 ± 5.8	94.9 ± 7.1	94.4 ± 5.6	95.5 ± 5.7	95.7 ± 6.3	95.6 ± 6.5	94.4 ± 6.1	94.8 ± 6.1
Home HR (beats/min)	75.2 ± 9.8	74.4 ± 8.9	76.0 ± 8.9	77.1 ± 9.5	76.2 ± 8.7	76.4 ± 10.2	75.9 ± 9.6	75.9 ± 9.3	75.8 ± 9.0	75.9 ± 9.3

Data are shown as % or as mean ± standard deviation (SD). E, enalapril; HR, heart rate; ITT, intention to treat; L, lercanidipine.

TABLE 3. Adjusted office and home blood pressure changes at end of treatment in the intention-to-treat population

	Placebo (N = 111)	L10 mg (N = 116)	L20 mg (N = 109)	E10 mg (N = 118)	E20 mg (N = 111)	L10 + E10 (N = 116)	L10 + E20 (N = 118)	L20 + E10 (N = 110)	L20 + E20 (N = 116)
Office BP (N = 1025)									
SBP (mmHg)	-9.6	-11.0	-13.0	-14.7**	-15.3**	-15.8**	-16.2**	-17.1*	-19.2*
DBP (mmHg)	-8.8	-10.4	-13.0**	-13.8*	-11.3	-14.2*	-12.8**	-14.0*	-15.2*
Home BP (N = 854)									
SBP (mmHg)	-2.4	-8.8*	-7.7**	-9.1*	-9.2*	-11.2*	-10.6*	-9.6*	-13.2*
DBP (mmHg)	-1.5	-4.6**	-5.5**	-6.2*	-5.3**	-6.4*	-6.5*	-6.8*	-7.5*

Data refer to the differences between last on-treatment visit and baseline, adjusted for baseline values. Means ± SD are shown. P values refer to between-group differences.

*P < 0.001 versus placebo.

**P < 0.05 versus placebo.

TABLE 4. Difference between office immediate standing and sitting blood pressure at end of treatment in the safety population (N = 1036)

	Placebo (N = 113)	L10 mg (N = 117)	L20 mg (N = 113)	E10 mg (N = 119)	E20 mg (N = 111)	L10 + E10 (N = 117)	L10 + E20 (N = 118)	L20 + E10 (N = 112)	L20 + E20 (N = 116)
SBP (mmHg)	1.0 (9.8)	-2.9 (7.7)	-0.5 (10.0)	-0.5 (9.6)	0.3 (8.8)	-0.5 (9.7)	-2.0 (10.7)	0.5 (9.9)	-1.1 (9.1)
DBP (mmHg)	2.4 (6.7)	2.8 (5.9)	3.3 (6.3)	3.5 (5.8)	2.7 (6.3)	4.1 (7.1)	3.4 (7.0)	3.5 (7.1)	2.5 (5.7)

Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial

Giuseppe Mancia^a, Antonio Coca^b, Irina Chazova^c, Xavier Girerd^d, Hermann Haller^e, Paolo Pauletto^f, Danuta Pucek-Musialik^g, Yevgeniya Svyschenko^h, on behalf of the FELT investigators

TABLE 5. Adverse events during the double-blind treatment period (safety population)^a

Adverse events	Placebo N = 113	E10 mg N = 119	L10 mg N = 117	E20 mg N = 111	L20 mg N = 113	L10 + E10 mg N = 117	L10 + E20 mg N = 118	L20 + E10 mg N = 112	L20 + E20 mg N = 116	Overall N = 1036
Any TEAE										
No. of events	36	34	39	43	39	30	50	35	42	348
n (%)	27 (23.9)	23 (19.3)	26 (22.2)	30 (27.0)	29 (25.7)	20 (17.1)	30 (25.4)	26 (23.2)	29 (25.7)	240 (23.2)
Treatment-related adverse events ^b										
No. of events	8	11	13	14	13	14	16	14	12	115
n (%)	6 (5.3)	9 (7.6)	7 (6.0)	12 (10.8)	10 (8.8)	10 (8.5)	12 (10.2)	10 (8.9)	10 (8.6)	86 (8.3)
Adverse events leading to withdrawal										
No. of events	2	3	2	2	2	3	1	4	2	21
n (%)	2 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (1.7)	18 (1.7)

^aAdverse events with onset or increased severity anytime after the date of first dose of double-blind study drug and up to 30 days after the last dose.

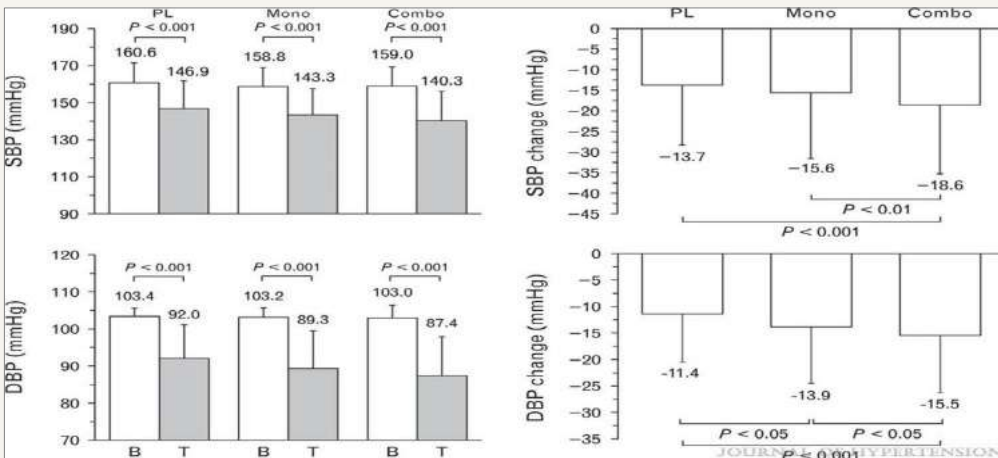
^bConsidered definitely, probably or possibly related to study drug.

Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large data base

Mancia, Giuseppe; Omboni, Stefano; Chazova, Irina; Coca, Antonio; Girerd, Xavier; Haller, Hermann; Parati, Gianfranco; Pauletto, Paolo; Pupek-Musialik, Danuta; Svyschenko, Yevgeniya; on behalf of the FELT Study Group Journal of Hypertension 34(1):139-148, January 2016. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767

	Placebo (n = 89)	Monotherapy (n = 370)	Combination therapy (n = 395)	All (n = 854)
Age (years, means ± SD)	54.7 ± 10.3	54.2 ± 9.8	53.7 ± 10.3	54.0 ± 10.1
Elderly, age >65 years (%)	18.0	13.5	13.7	14.1
Males (%)	46.1	44.9	48.6	46.7
Whites (%)	100.0	99.5	99.5	99.5
Height (cm, means ± SD)	168.7 ± 8.6	168.9 ± 8.5	169.4 ± 9.1	169.1 ± 8.8
Weight (kg, means ± SD)	84.3 ± 15.0	85.3 ± 16.2	85.1 ± 16.7	85.1 ± 16.3
BMI (kg/m ² , means ± SD)	29.6 ± 4.6	29.9 ± 5.2	29.6 ± 4.9	29.7 ± 5.0
Obesity (BMI >30 kg/m ² , %)	40.4	43.5	41.8	42.4
Concomitant therapies (%)	43.8	42.7	40.8	41.9
Previous antihypertensive treatment (%)	61.8	65.7	64.6	64.8
Office SBP (mmHg, means ± SD)	160.6 ± 10.8	158.8 ± 10.2	159.0 ± 10.3	159.1 ± 10.3
Office DBP (mmHg, means ± SD)	103.4 ± 2.2	103.2 ± 2.5	103.0 ± 3.4	103.1 ± 2.9
Home SBP (mmHg, means ± SD)	147.0 ± 11.6	148.7 ± 12.3	149.3 ± 11.7	148.8 ± 11.9
Home DBP (mmHg, means ± SD)	92.9 ± 5.2	94.5 ± 6.2	95.3 ± 6.1	94.7 ± 6.1

Demographic and clinical data of the intention-to-treat population (n = 854) at the time of randomization. Data are also separately shown for the placebo, monotherapy and combination therapy groups. Numbers refer to means (±SD) or relative frequencies (%)



Office systolic (S) and diastolic (D) blood pressure (BP) values at baseline (B) and end of treatment (T) for the placebo group (PL, n = 89), the group under monotherapy with enalapril or lercanidipine (mono, n = 370) and the group under combination with the two drugs (combo, n = 395). Treatment-induced BP changes from baseline are also shown (right panels). Data are shown as absolute mean values (±SD) and mean changes (95% confidence interval) from baseline. P values for statistically significant differences refer to BP changes as adjusted for baseline BP values.

Lerkanidipin Enalapril kombinasyonu Metabolik Sendrom Parametrelerinde İyileşme Sağlar¹

	Başlangıç	12. hafta	24. hafta
Total Kolesterol	203 ± 40	212 ± 50	207 ± 41
HDL Kolesterol	31 (28-42)	37 (31-41)	36 (29-43)**
Trigliserid	161 (111-191)	148 (96-187)	141 (91-210)*
Serum Glikoz	5.2 (4.7-5.7)	5.4 (4.8-5.9)	5.3 (5.0-5.6)
İnsülin	13 (10-19)	16 (12-20)	14 (11-21)
HOMA-IR	3.0 (2.3-5.0)	3.9 (2.9-5.0)	3.9 (2.7-5.7)

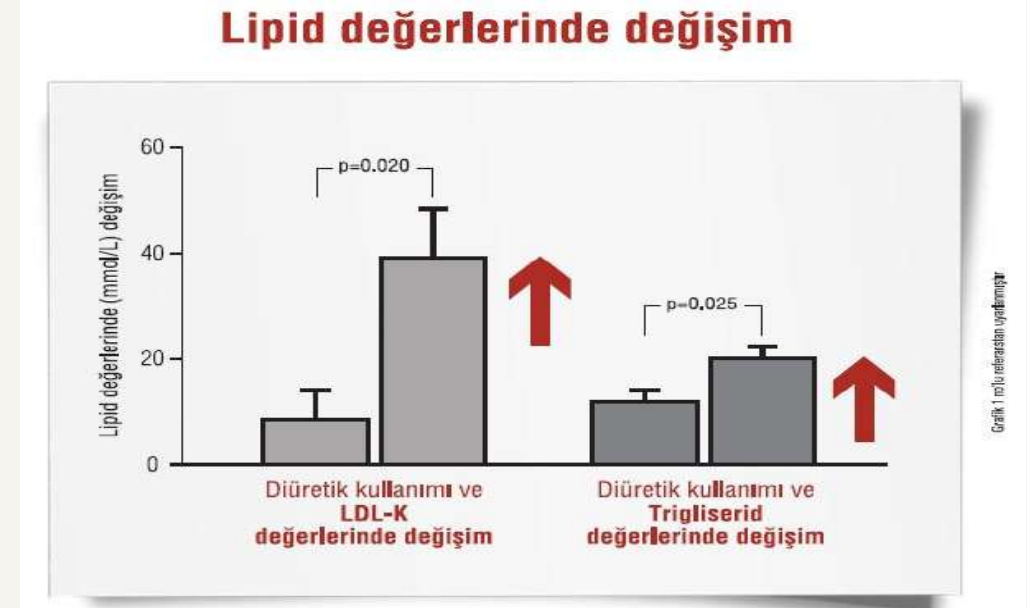
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assesment - İnsülin Rezistansı

* p < 0.05 (başlangıca kıyas ile)

** p < 0.05 (enalapril/hidroklorotiyazide kıyas ile)

- Enalapril serum ghrelin seviyelerinin regülasyonunda rol olarak metabolik sendrom parametrelerinde iyileşme sağlar.²
- Lerkanidipin ile lipid profillerinde iyileşme, glikoz

- 474 çalışmanın meta-analizin sonuçlarına göre diüretik kullanımı kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı derecede artışa neden olabilir.¹
- Diyabetik hastalarda diüretik kullanımı HDL kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olabilir.¹
- 22 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre diüretik kullanımı yeni başlangıçlı diyabet gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir.²



RAAS BLOKERİ TEMELLİ KOMBİNASYON TEDAVİSİ

TIYAZİD VE TIYAZİD BENZERİ
DİÜRETİK İLE KOMBİNASYONA UYGUN

KKB İLE KOMBİNASYONA UYGUN

Aşırı sıvı yükü

Yüksek tuz alımı

Sağlıksız (fast food) beslenme

Tuz hassasiyeti ile birlikte aşırı kiloluluk

Kalp yetersizliğinin semptomatik
tedavisinde

Hiperkalemi

Bilek ödemi (KKB kaynaklı olmayan)

KKB intoleransı

Hasta tercihi

Tuz hassasiyeti ile birlikte tip 2 diyabet

Sodyum retansiyonu ile birlikte böbrek

Tablo referanstan uygulanmıştır.

yetmezliği

Metabolik sendrom

Sol ventrikül hipertrofisi

Tip 2 diyabet

Anjina pektoris*

Stabil koroner arter hastalığı

KOAH

Alt ekstremitelerde ateroskleroz*

Böbrek yetmezliği

Gut

Diüretik intoleransı

Hasta Tercihi

kanal blokeri, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

*Anti-iskemik özellikler

Vaka tedavi kararı

- Yaşam tarzı değişikliği
- Düşük doz dual kombinasyon
(**Enalapril 20 mg + lerkadipindipin 10mg**)
- 2-4 hafta sonra serum üre, kreatinin,
potasyum
- Kan basıncı kontrolü için 6 hafta sonra vizit
(Gelmeden önceki 7 gün ev kan basıncı takibi
önererek)

Vaka

- 6 hafta sonra vizitte

KT

- Polk Kan basıncı 145/85 mmHg
- Ev ölçüm ortalaması 140/85 mmHg

Ofis kan basıncı tedavi başlama eşik değerleri (2018)

- İlk amaç kan basıncını <140/90 mmHg tüm hastalar için
- < 65 yaş altı <130/80 mmHg
- KBH SKB 130-139 mmHg
- ≥ 65 yaş SKB 130-139 mmHg
- Tüm hastalar için DKB <80 mmHg

Yaş grubu	Ofis sistolik KB tedavi hedef değerleri					Diyastolik tedavi hedefi (mmHg)
	Hipertansiyon	+ Diyabet	+ KBH	+ KAH	+ İnme/TIA	
18-65 yaş	130 veya tolere edilirse daha aşağısı 120'nin altına indirme	130 veya tolere edilirse daha aşağısı 120'nin altına indirme	<140-130, tolere edilirse	130 veya tolere edilirse daha aşağısı 120'nin altına indirme	130 veya tolere edilirse daha aşağısı 120'nin altına indirme	70-79
65-79 yaş	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	70-79
≥ 80 yaş	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	130-139 , tolere edilirse	70-79
Diyastolik tedavi hedefi (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Vaka

- 6 hafta sonra vizitte

KT

- Polk Kan basıncı 145/85 mmHg
- Ev ölçüm ortalaması 140/85 mmHg

Tedavi Kararı

- **Enalapril 20 mg + lerkadipindipin 20mg**
- Gelecek vizit 1 ay sonra (ev ölçümü önererek)

Vaka

- 6 hafta sonra vizitte

KT

- Polk Kan basıncı 130/75 mmHg
- Ev ölçüm ortalaması 125/80 mmHg

Tedavi Kararı

- **Enalapril 20 mg + lerkadipindipin 20mg**
- Gelecek vizit 3 ay sonra (ev ölçümü önererek)

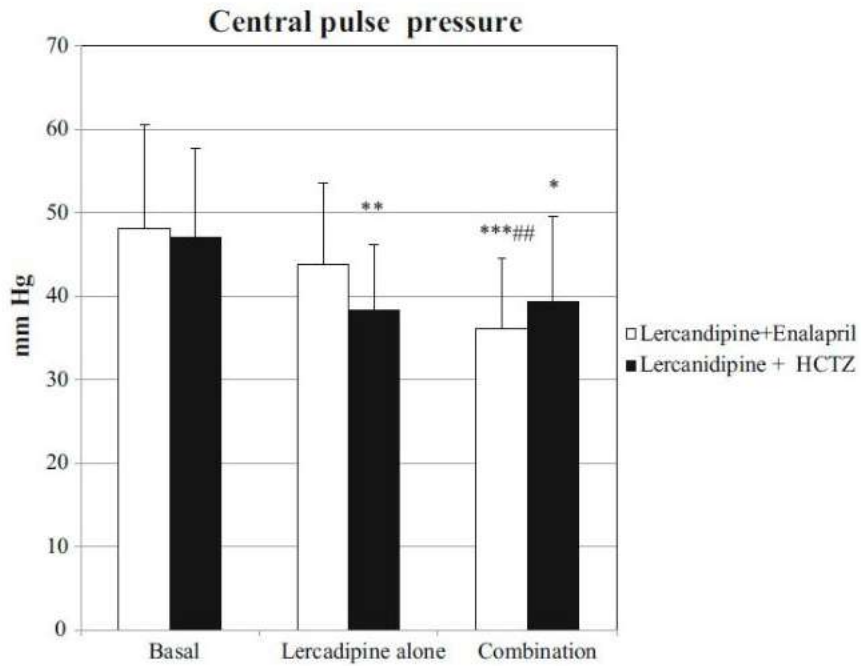
Hipertansif hastalar da kardiyovasküler riski etkileyen faktörler

- Arterial sertlik
- Nabız basıncı (yaşlı) ≥ 60 mmHg
- Karotis – femoral pulse wave velocity > 10 m/s
- EKG sol ventriküler hipertrofisi
- EKO sol ventrikül hipertrofisi
- Albuminüri
- KBH
- Ankle – brachial index < 0.9
- İleri retinopati (hemoraji, eksuda , papil ödemi)

Comparison of lercanidipine plus hydrochlorothiazide vs. lercanidipine plus enalapril on micro and macrocirculation in patients with mild essential hypertension

Carolina De Ciuceis¹ · Massimo Salvetti¹ · Anna Pajni¹ · Claudia Rossini¹ · Maria Lorenza Mulesan¹ · Sarah Duse² · Stefano Caletti¹ · Maria Antonietta Coschignano¹ · Francesco Semeraro² · Valentina Trapletti¹ · Fabio Bertacchini¹ · Valeria Brami¹ · Alina Petelea¹ · Enrico Agabiti Rosei¹ · Damiano Rizzoni^{1,2} · Claudia Agabiti Rosei¹

30 esansiyel hipertansiyon tanılı hasta 4 hafta boyunca günde 20 mg lerkanidipin oral olarak tedavi sonrası lerkanidipin + enalapril (n = 15) veya lerkanidipin + hidroklorotiyazid (n = 15) kombinasyonları ile 6 ay takip ediliyor. Duvar-lumen oranının (WLR) ve retinal arteriyollerin diğer morfolojik parametrelerinin non-invaziv ölçümleri, taramalı lazer Doppler akış ölçer veya adaptif optikler kullanılarak yapıldı. Kapiler yoğunluk, kapilleroskopi ile değerlendirilirken, nabız dalga hızı ölçümü ve merkezi kan basınçları, basınç dalga formu analizi ile değerlendiriliyor.



Sonuç olarak, her iki terapötik kombinasyonla kan basıncında bir düşüş gözlenmesine rağmen lerkanidipin hem monoterapide hem de enalapril ile kombinasyon halinde (hidroklorotiyazid ile karşılanmamış) mikrovasküler yapıyı iyileştirebilmektedir.

in combination with the calcium channel blocker lercanidipine [20] that microvascular and macrovascular alterations may represent potential drug targets in hypertension, since they may be reliably assessed during antihypertensive treatment. In addition, alterations both in the micro and in the macrocirculation are interrelated and may influence each other [54]. Most importantly, the study has confirmed that the calcium channel blocker lercanidipine in combination with the ACE inhibitor enalapril is more effective than the combination lercanidipine plus hydrochlorothiazide in improving microvascular structure. The regression of structural and functional alterations in both large and small arteries may have a relevant clinical impact.

PAIT-Araştırması

Hafif - Orta Derecede Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hipertansif Diyabetik Hastalarda Albüminürideki Değişimler

- PAIT araştırması, mevcut durumda RAAS inhibitörleri-KKB kombinasyonları ile tedavi altında olan diyabetik hipertansiyon hastalarında albüminüri prevalansını değerlendirmek amacıyla tasarlanmış gözlemsel, kesitsel bir çalışmadır.
- Bu çalışmada albüminüri bulunan ve bulunmayan ve amlodipin-valsartan, amlodipin perindopril, Lerkanidipin-Enalapril, verapamil-trandolapril, nitrendipin-Enalapril ve felodipin-ramipril tedavileri ile 6 ay boyunca idame ettirilmiş 668 adet hastanın verileri analiz edilmiştir.

	Mean (SD)			
	Amlodipine valsartan	Amlodipine perindopril	Lercanidipine enalapril	Verapamil trandolapril
SBP				
Before	139.9 (18.8)	137.6 (17.9)	138.5 (18.1)	135.3 (18.7)
After	134.7 (16.5)**	132.5 (15.7)**	131.9 (14.0)**	132.9 (15.8)**
DBP				
Before	83.8 (10.2)	83.6 (10.2)	85.2 (12.9)	82.8 (9.4)
After	81.2 (8.6)**	81.3 (9.3)*	81.5 (7.8)**	80.0 (10.4)*

**p < 0.01

*p < 0.05

Treatment	Amlodipine-valsartan	Amlodipine-perindopril	Lercanidipineenalapril	Verapamil trandolapril
Microalbuminuria				
Before (n)	77	68	92	26
After (n)	65	60	54	21
Δ (n)	- 12	- 8	- 38	- 5
%	- 15.6%	- 11.8%	- 41.3% **	- 19.2%*
Macroalbuminuria				
Before	18	10	16	3
After	12	10	12	3
Δ (n)	- 6	0	- 4	0
%	- 27.8%	-	- 25.0%	-
Normoalbuminuria				
Before	122	75	133	28
After	140	83	175	33
Δ (n)	+ 18	+ 8	+ 42	+ 5
%	+ 14.8%	+ 10.7%	+ 28.6%**	+ 17.8%*

**p < 0.001 vs baseline, [McNemar test]

**p < 0.05 vs baseline, [McNemar test]

§p < 0.05 vs other groups, [Chi-square test]

Abstract

Introduction Albuminuria is an early marker of kidney disease and reduction of albuminuria translates into a decreased occurrence of cardiovascular and renal outcomes.

Aims To evaluate the changes in the prevalence of albuminuria in diabetic hypertensive patients treated with several combinations of renin-angiotensin aldosterone system with calcium channel blockers.

Methods We analysed data from 668 unselected patients from the PAIT survey (mean age 60.4 ± 10.2 years, prevalence of males 38%), with and without albuminuria, maintained for 6 months with the previous treatment with amlodipine-valsartan, amlodipine perindopril, lercanidipine-enalapril, verapamil-trandolapril, nitrendipine-enalapril and felodipine-ramipril. Albuminuria was assessed, as urinary albumin-creatinine ratio, using a Multistix-Clinitek device analyzer. Microalbuminuria was defined as a loss of 3.4–33.9 mg albumin/mmol creatinine (30–300 mg/g) and macroalbuminuria as a loss of > 33.9 mg albumin/mmol creatinine (> 300 mg/g). Blood pressure was measured with a validated digital device.

Results At baseline, albuminuria was present in 310 subjects (46.4%) (microalbuminuria in 263 (84.8%), macroalbuminuria in 15.2%), and normoalbuminuria in 53.6% 358. After 6 months, the prevalence of subjects with albuminuria was significantly lowered ($p < 0.01$) by 23.5% (microalbuminuria – 23.9%, $p < 0.01$ and macroalbuminuria – 21.3%). The prevalence of subjects with microalbuminuria was reduced with all treatments: amlodipine-valsartan – 15.6%, amlodipine-perindopril – 11.8%, lercanidipine-enalapril – 41.3% and verapamil-trandolapril – 19.2%. Data with nitrendipine-enalapril and felodipine-ramipril were not analyzed, due to the low number of patients. The frequency of patients with normoalbuminuria was significantly higher ($p < 0.01$) with lercanidipine-enalapril compared with any other treatment. Blood pressure was significantly ($p < 0.01$) reduced, with a similar effect between treatments.

Conclusions The treatments decrease the prevalence of subjects with albuminuria, showing a significant difference among the different drug combinations, favoring the use of new dihydropyridine calcium channel blockers, such as lercanidipine, combined with RAAS inhibitors, to control albuminuria in diabetic hypertensive patients.

Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine- enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension

L. Christian Rump

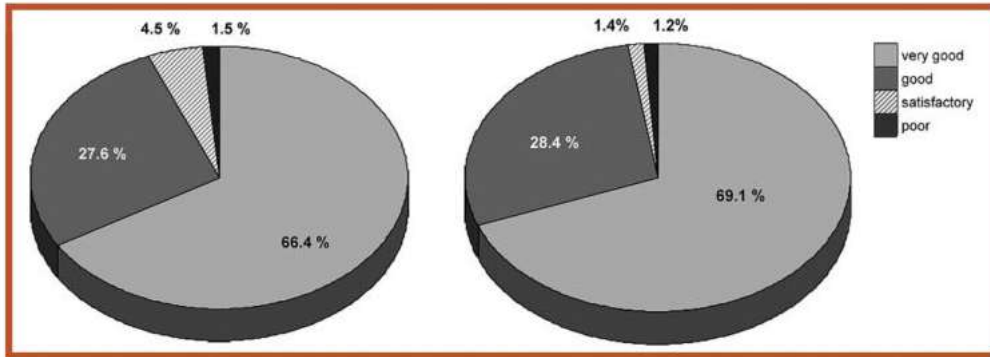
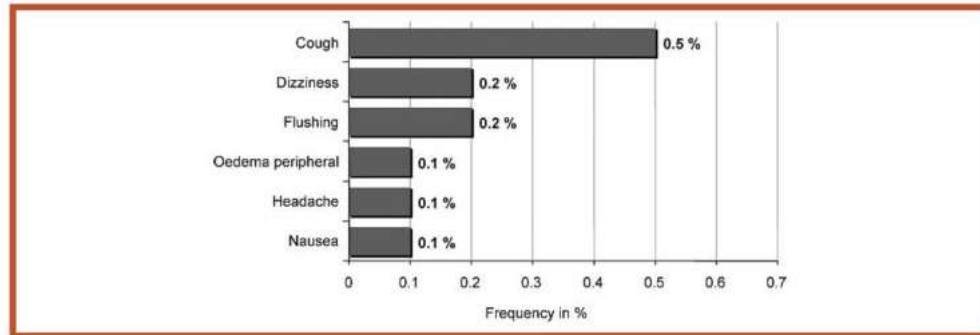


Fig. 3: Assessment of the global efficacy (a) and tolerability (b) as judged by physicians on the basis of a 4-stage score.



Abstract

The purpose of this first prospective observational cohort study after launch was to document the efficacy and tolerability of therapy with the fixed combination of lercanidipine HCl (CAS 132866-11-6), a third-generation calcium antagonist, and the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril maleate (CAS 76095-16-4) in patients with essential hypertension in daily practice. Both parts of the observational study were conducted with the fixed combination of enalapril maleate 10 respectively 20 mg and lercanidipine HCl 10 mg, one part with Zaneril® and the other with Zanipress®. The fixed combination is marketed under these product names in Germany.

The data of 8,440 patients with a mean age of 62 years and a mean body mass index (BMI) of 28 kg/m² were evaluated. 84 % of the patients had already received

pre-treatment for essential hypertension. 26 % of all the patients were known to have had hypertension for at least 10 years. Around 70 % had further concomitant diseases.

The mean blood pressure before the beginning of the study was 162.5/94.5 mmHg, the mean reduction after around three months was 28.4/13.5 mmHg. Just under 80 % of the patients reached the desired target blood pressure after the observation period.

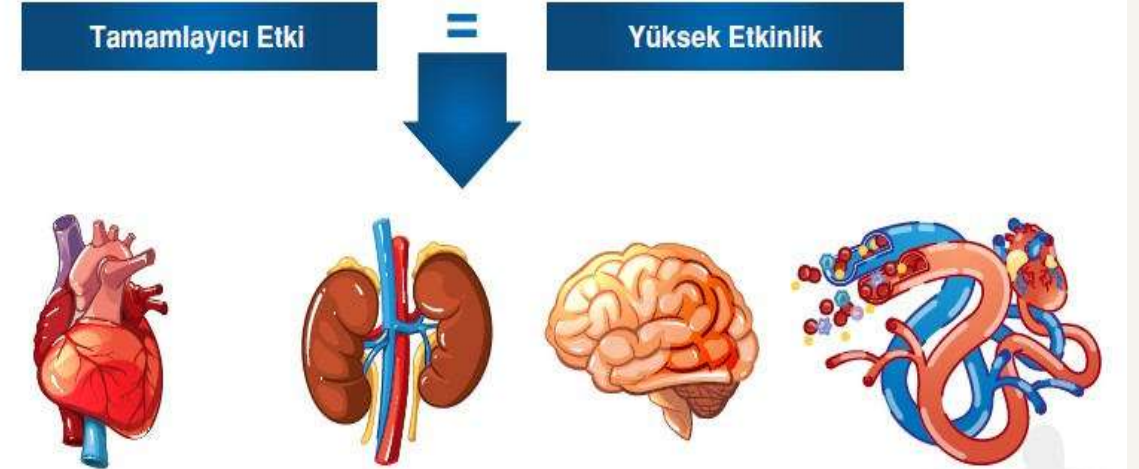
The global assessment of the physicians shows that the efficacy of the drugs was “very good” to “good” for 94 % of the patients. Global tolerability was assessed as “very good” and “good” for 97 % of the patients. Compliance was stated as “very good” and “good” for 97 % of the patients. Adverse drug reactions were documented for 2 % of all patients.

Table 2: Laboratory parameters at Visit 1 and Visit 3.

Laboratory parameter	Patients within reference range – Visit 1 (%)	Patients within reference range – Visit 3 (%)
Albumin (n = 4,109)	85.8	90.7
Creatinine (n = 4,061)	90.1	93.6
LDL (n = 2,574)	50.9	62.7
HDL (n = 2,441)	66.8	77.1
HbA1c (n = 2,077)	39.3	43.8

- 1) Metabolik parametreler üzerine olumlu etki gösterir
- 2) Diyabetik hipertansif hastalar
- 3) Kardiyovasküler koruma
- 4) Nefroprotektif
- 5) Yüksek tedavi yanıt oranı
- 6) Tek dozla hasta uyumu
- 7) Yüksek hasta güvenliği

LERKANİDİPİN + ENALAPRİL İki Etki Mekanizması ile Hedef Organ Koruması

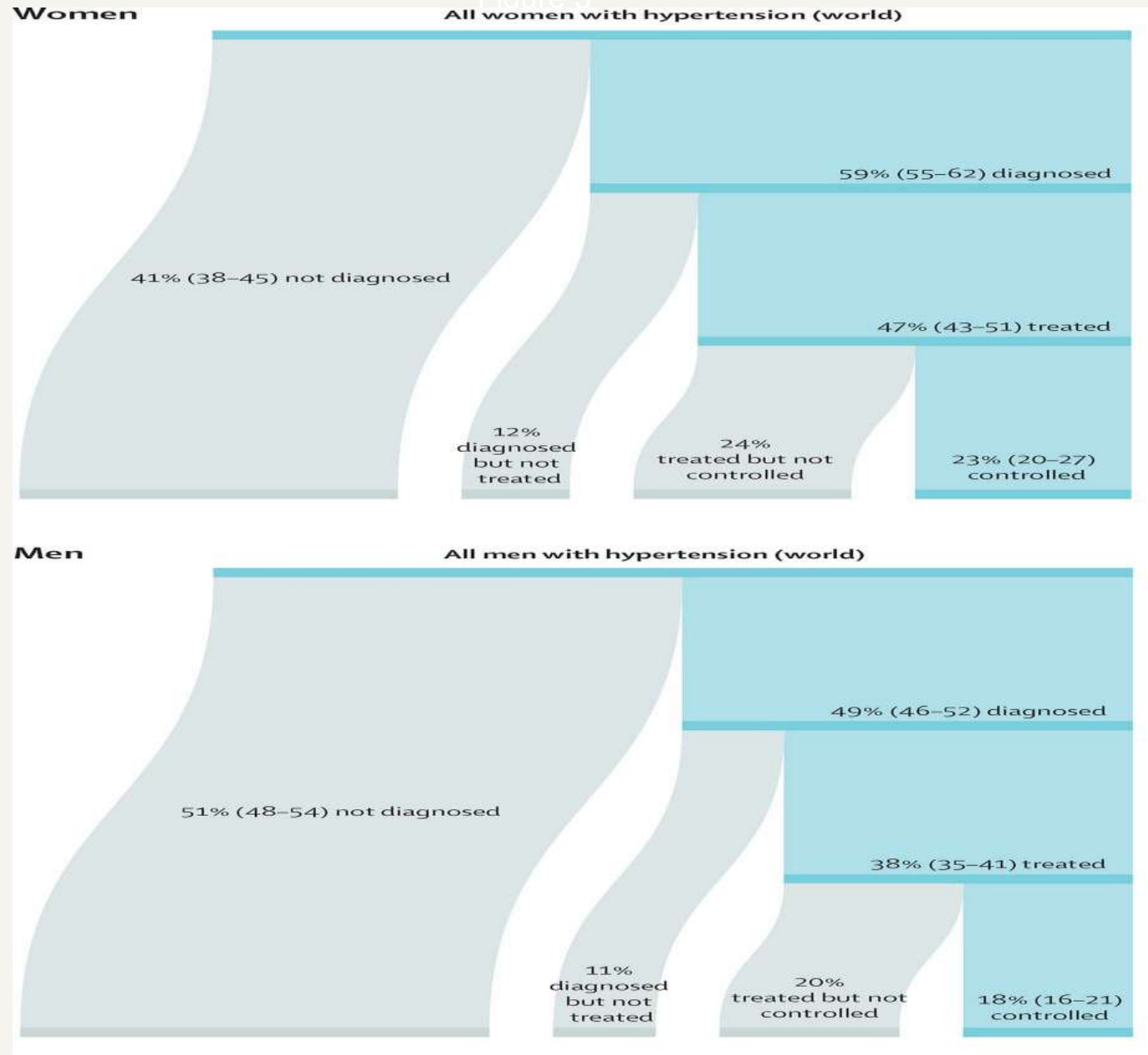


Lercanidipin	SVH Geriletir ^{1,2}	Böbrek Hasarından Korur ^{1,2}	Refleks Taşikardi ¹ Gözlenmez	Antioksidan Etkisiyle Endotele ^{1,2} Bağımlı Vasodilatasyon
Enalapril	Atrial Fibrilasyonu Azaltır ³	Böbrek Hasarından Korur ³	SVH Azaltır ^{2,4}	Mortaliteyi Azaltır ⁵

1. Lorenzo Ghiadoni et al. Vascul Pharmacol. 2017 May;92:16-21.
 2. Christina Antza et al. Vascular Health and Risk Management 2016;12 443-451.
 3. Giuliano Tocci et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Feb;7(2):115-23.
 4. L Christian Rump et al. Arzneimittelforschung. 2010;60(3):124-30.

1. Borghi C. Vasc Health Risk Manag 2005;1(3):173-82. 2. Borghi C. Cicero AF. Cin Drug Investing 2010;30(12):843-54. 3. Shi Y et al. Cardiovasc Res 2002;54(2)456-61.
 4. Davies RO et al. Br J Clin Pharmacol 1984;18 Suppl 2:2155-2295. 5. CONSENSUS Trial Study Group. N Eng J Med 1987;316:1429-35.

Figure 3



Alınacak Mesaj



Hipertansiyon tanısı ve Kardiyovasküler sistem riskini azaltmak için
uyumaktan vazgeçin !!!

İlginiz için teşekkür ederim