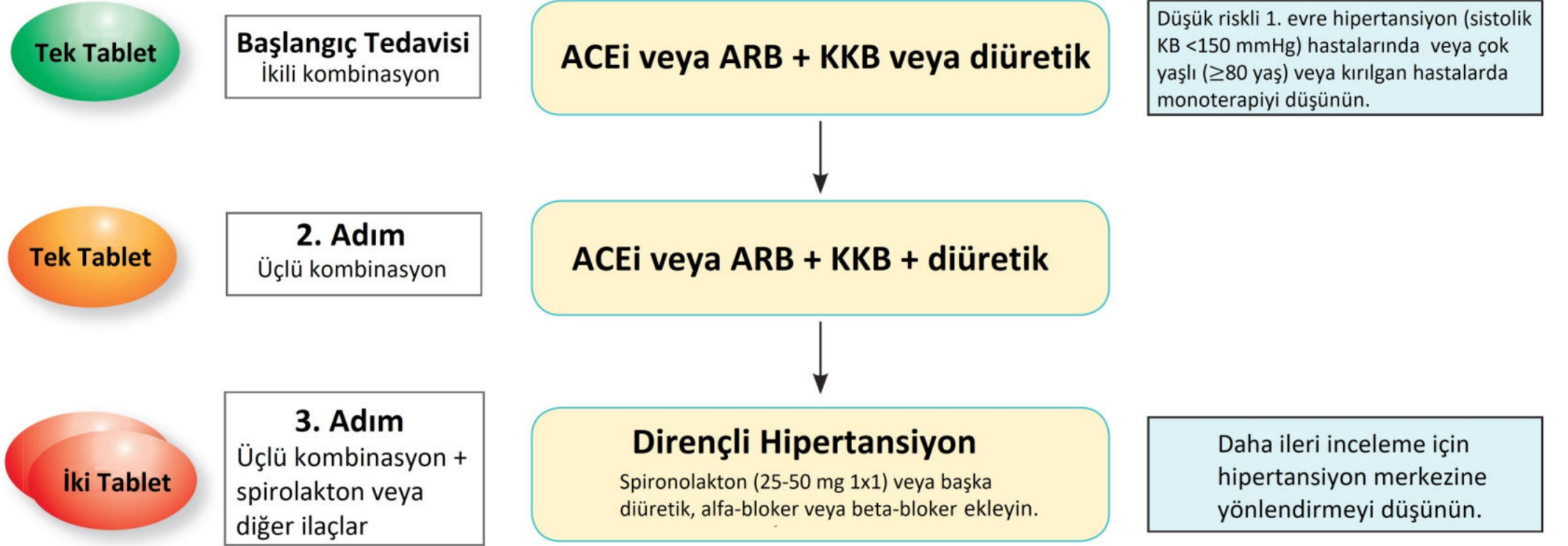


# Hipertansiyon Tedavisi

**Prof. Dr. Tufan Tükek**  
**İstanbul Tıp Fakültesi**  
**İç Hastalıkları**

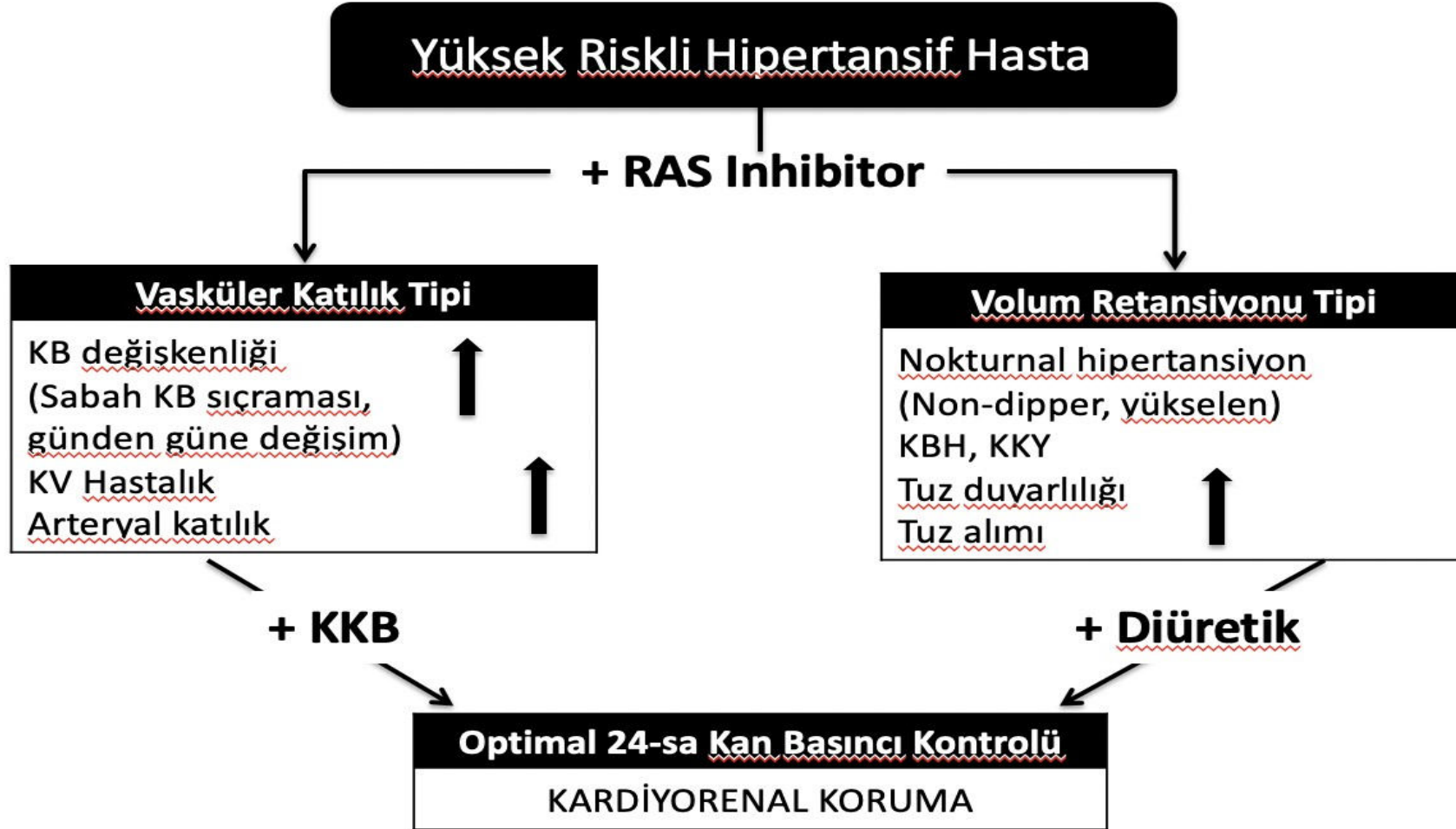
# Komplike Olmayan HT'da tedavi stratejisi: ESH/ESC tedavi algoritmi

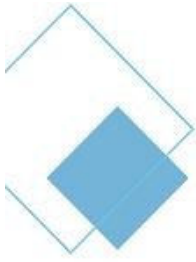


## Beta-Blokerler

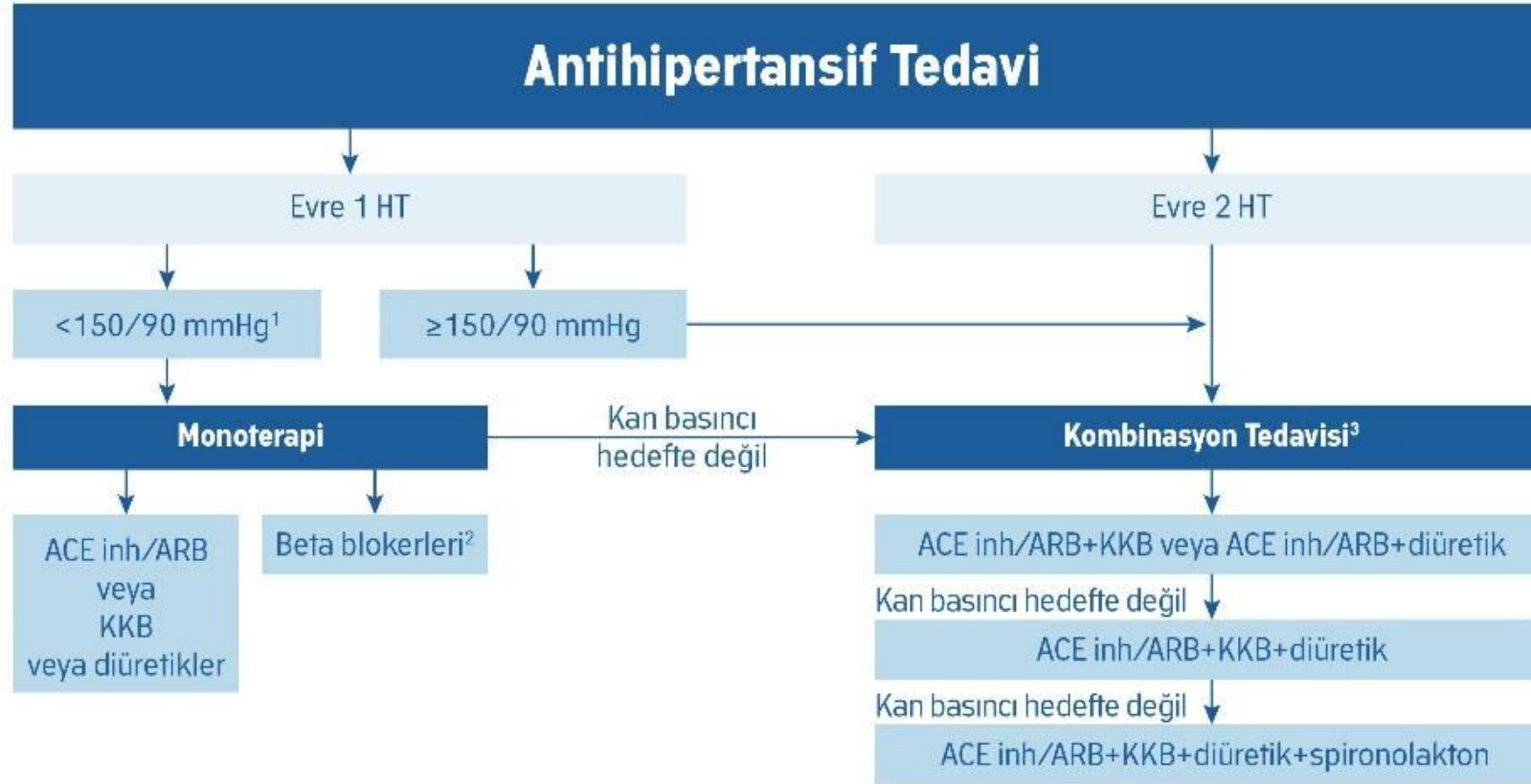
Kalp yetmezliği, angina, post-MI, AF gibi durumlar veya hamile veya hamileliği planlayan genç kadınlar gibi beta-bloker kullanımları için spesifik bir endikasyon varsa, herhangi bir tedavi basamağında beta-bloker kullanımını düşünün.

# İdeal Kombinasyon ?





# Hipertansiyon tedavisinde ilaç seçimi akış şeması



1. Kan basıncı hedefinin  $\leq 130$  mmHg olduğu durumlarda doğrudan kombinasyon tedavisi başlanabilir.

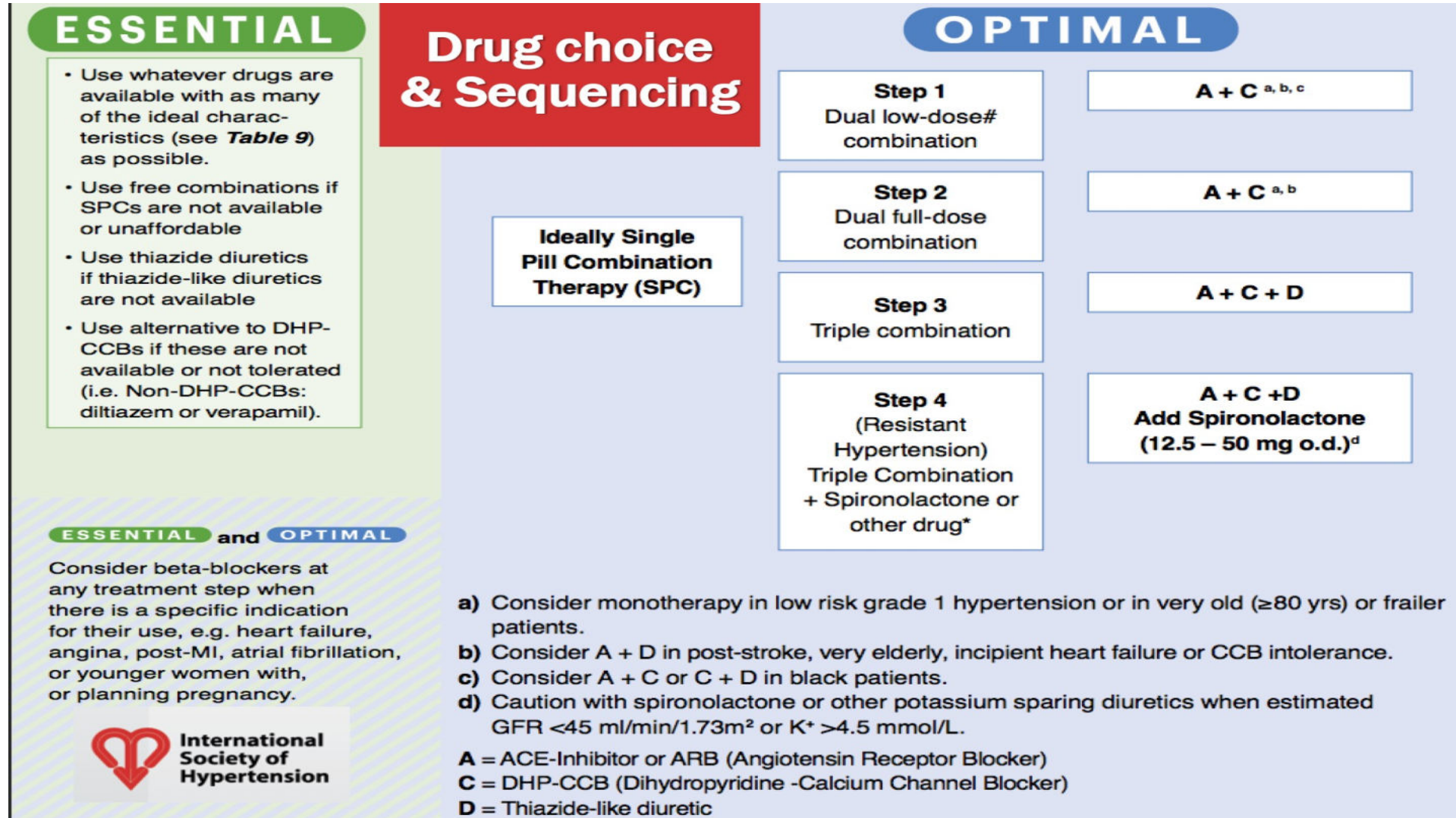
2. Betablokerler spesifik bir neden olması durumunda (KKY, KAH, angina pectoris veya gebelik planlayan hasta) başlanabilir.

3. 3 veya 4 ilaç gerektiren durumlarda tedavi etkinlik 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



# Uluslararası HT Cemiyeti Kılavuzu: İlaç Önerisi



**DSÖ: İlk ilaç olarak**  
*tiyazid ve tiyazid benzeri diüretik,*  
*ACEi/ARB,*  
*uzun etkili KKB...*  
**herhangi birini kullanın...**

**4. RECOMMENDATION ON DRUG CLASSES TO BE USED AS FIRST-LINE AGENTS**

For adults with hypertension requiring pharmacological treatment, WHO recommends the use of drugs from any of the following three classes of pharmacological antihypertensive medications as an initial treatment:

1. thiazide and thiazide-like agents
2. angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis)/angiotensin-receptor blockers (ARBs)
3. long-acting dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs).

*Strong recommendation, high-certainty evidence*

4

## Kalsiyum antagonistinden beklenen özellikler

- 24 saat boyunca homojen antihipertansif etki
- Yüksek etkinlik ve başarı
- **Yüksek vasküler selektivite** ve yüksek T/L kalsiyum kanalı seçiciliğine sahip olmak
- **Nefroprotektif ve antiaterojenik** etki ile uç organ koruması yapmak
- Diğer kalsiyum kanal blokerlerine kıyasla daha yüksek kan basıncı kontrolüne ve nabız basıncı kontrolüne sahip olmak

- Yüksek tolerabilite, **daha az ödem yapmak**
- N tipi kalsiyum kanallarını bloke etmemek ve NA seviyesini arttırmamak
- **Sempatik aktiviteyi indüklememek**, negatif inotrop etki yapmamak
- Yaşlı hastalarda hipotansiyon ve senkop yapmamak



1. Yüksek lipofiliteye sahip Lerkanidipin ile 24 saat boyunca homojen bir antihipertansif etki gözlenir

(Guiseppe mancia et al. BLOOD PRESSURE 1998; 7 (Suppl 2): 23±26 4)

2. Lerkanidipin sempatik aktiviteyi indüklemez ve negatif inotropik etkisi yoktur.

(Guido Grassi, Nicolàs R. Robles,1 Gino Seravalle. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Oct-Dec; 8(4): 155–165. 2. Giuseppe Specchia, Silvia Pia Saccaggi, Cristina Chezzi. Cardiovascular Current Therapeutic Research Volume 62, Issue 1, January 2001, Pages 3-15. )

# Lerkanidipin

## Yeni Nesil, Uzun Etkili Bir Kalsiyum Kanal Blokeri



1. Nesil	2. Nesil	3. Nesil	4. Nesil
Nifedipin Felodipin Nicardipine Isradipin	Nifedipin GITS Felodipin SR	Amlodipin	Lasidipin <b>Lerkanidipin</b> Manidipin Benidipin Barnidipin

# Lipofilite Ölçütü Membran Partisyon Katsayısıdır. <sup>1</sup>

## Lercadipin Yüksek Lipofilite Sergileyen Bir Kalsiyum Kanal Blokeridir.<sup>2</sup>

### Dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Lipid Partisyon Katsayısı

	0:1 C:L	0.3:1 C:L
<b>Lerkanidipin</b>	315 600 ± 7700	230 900 ± 8400
<b>Amlodipin</b>	21 300 ± 1200	19 300 ± 1300

- Lercadipin yüksek lipofilik yapısı sayesinde;<sup>2,3</sup>
  - Uzun etki süreli arterlerde kademeli vazodilatasyon,
  - Sirkadyen ritim ile uyumlu 24 saat süren homojen antihipertansif etki sağlar.

1-EdwardLau (Deceased). Separation Science and Technology Volume 3, 2001, 173-233

2-Epstein M. Heart Disease 2001;3:398–407

3-GIUSEPPE MANCIA et al. BLOOD PRESSURE 1998; 7 (Suppl 2): 23±26

- Lerkanidipin, N-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmez ve norepinefrin düzeylerini değiştirmez

(1. E. Cerbai, a. Mugelli. Lercanidipine and T-type calcium current. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jun;22(12):4025-4031. 29. M V Melnik, I I Afonicheva, A V Beloborodova. The role pleiotropic effects of calcium channel blocker lercanidipine in perioperative therapy of arterial hypertension. Anesteziol Reanimatol. 2016 Sep;61(5):395-398.

## Hipertansiyon Hastalarında Artmış Sempatik Aktivitenin Sonuçları

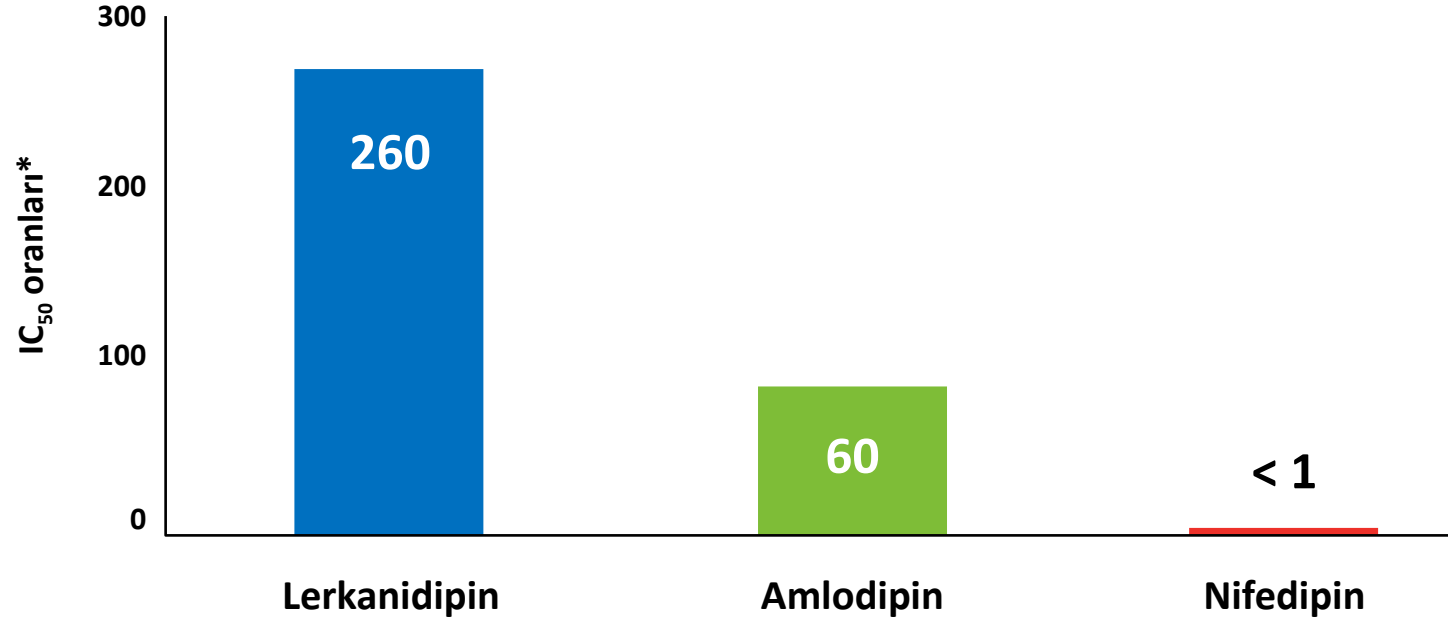
Vasküler	Kardiyak	Renal	Metabolik	İmmün
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Damar duvarında kalınlaşma</li><li>➤ Endotelial disfonksiyon</li><li>➤ Arteriyel sertlikte artış</li><li>➤ Periferal vasküler direnç artışı</li><li>➤ Ateroskleroz gelişimi</li><li>➤ Kan basıncında yükselme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Kardiyak miyositlerde hipertrofi</li><li>➤ Sol ventrikül hipertrofisi</li><li>➤ Aritmi</li><li>➤ insidansında artış</li><li>➤ Taşikardi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Renal vazokonstriksiyon</li><li>➤ Sodyum ve sıvı retansiyonu</li><li>➤ Glomerüloskleroz gelişimi</li><li>➤ Mikroalbuminüri</li><li>➤ RAS aktivasyonu</li><li>➤ Aldosteron seviyelerinde yükselme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ İnsülin rezistansında artış</li><li>➤ Plazma insülin seviyelerinde artış</li><li>➤ Dislipidemi</li><li>➤ Ateroskleroz gelişimi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ İnflamasyonda artış</li><li>➤ İnflamatuar mediyatörlerin salınımında artış</li><li>➤ Lökosit aktivasyonu</li><li>➤ Oksidatif stres artışı</li></ul>

3. Uzun etkili yeni nesil bir kalsiyum kanal blokeri olan Lerkanidipin yüksek vasküler selektiviteye en yüksek T/L kalsiyum kanalı seçiciliğine sahiptir

(E. Cerbai, A. Mugelli Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22 (12): 4025-4031 2. McClellan KJ. Drugs 2000 Nov; 60 (5): 1123-1140 3. Epstein M. Heart Disease 2001;3:398–407)



# Lerkanidipin Yüksek Vazoselektiviteye Sahiptir



IC: Vazorelaksan Potens  
Grafik, referanstan uyarlanmıştır.

# Lercanidipin ile Gerçekleşen Artmış Vasküler Selektivitenin Getirdikleri

- 24 saat süren homojen antihipertansif etki ile hedef organ hasarını önleyici etki
- **Kademeli kan basıncı düşüşü** ile sempatik sistem aktivasyonunu önleyici etki
- Kademeli kan basıncı düşüşü ile refleks taşikardi ve diğer yan etki gelişimini önleyici etki
- Ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde yavaşlatıcı etki
- Kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma
- Uzamış reseptör kalım süresi ile uzun süreli vazodilatör etki
- Afferent ve efferent artriollerde vazodilatör etki

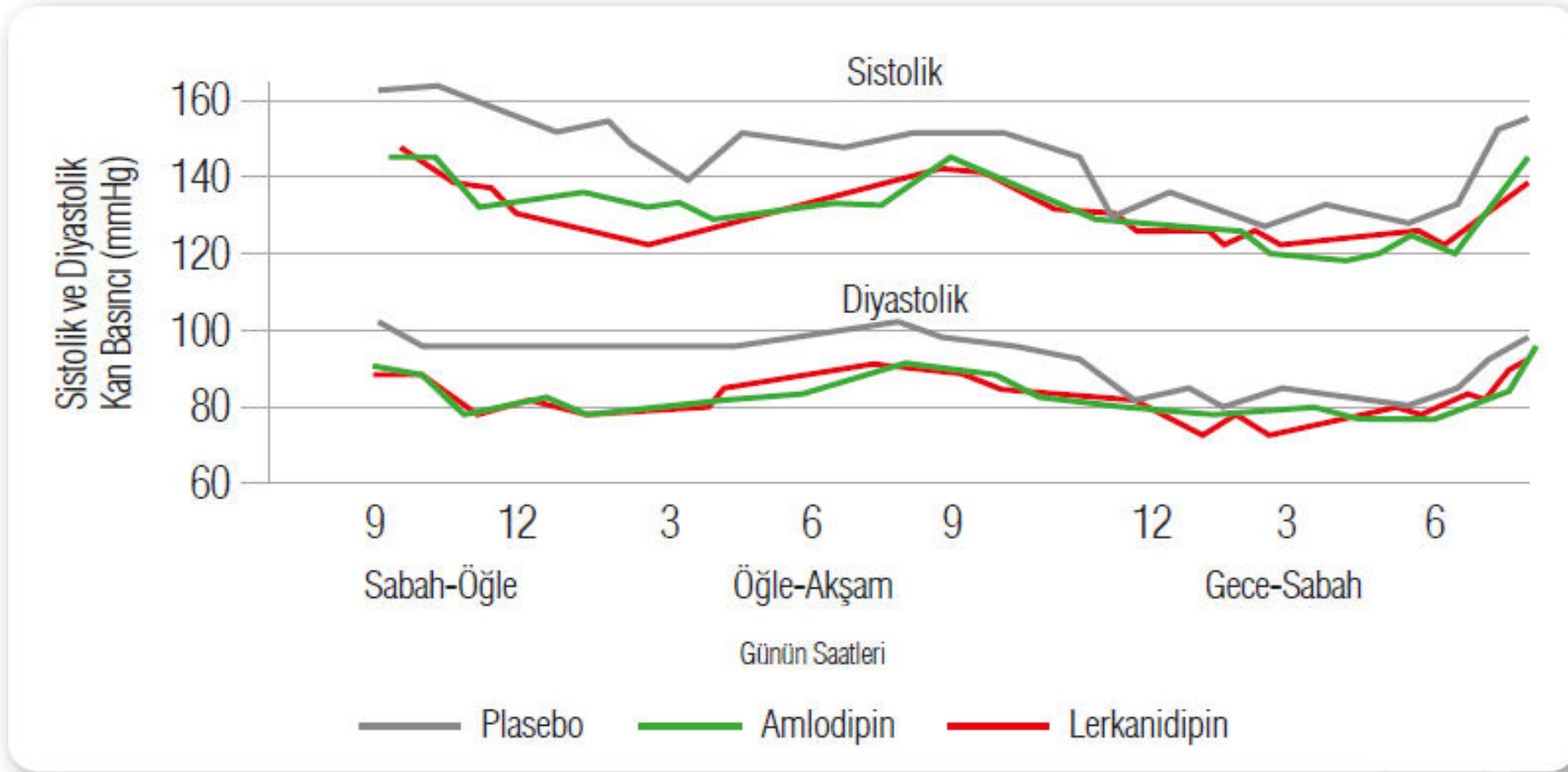
- Lerkanidipin ile 10 hastadan 9'u kan basıncı hedefine ulaşmaktadır

( R. Gasser et al. Journal of Clinical and Basic Cardiology 1999; 2 (2), 169-174)

- Yaşlı hastalarda lerkanidipin kullanımına bağlı hipotansiyon da görülmez.

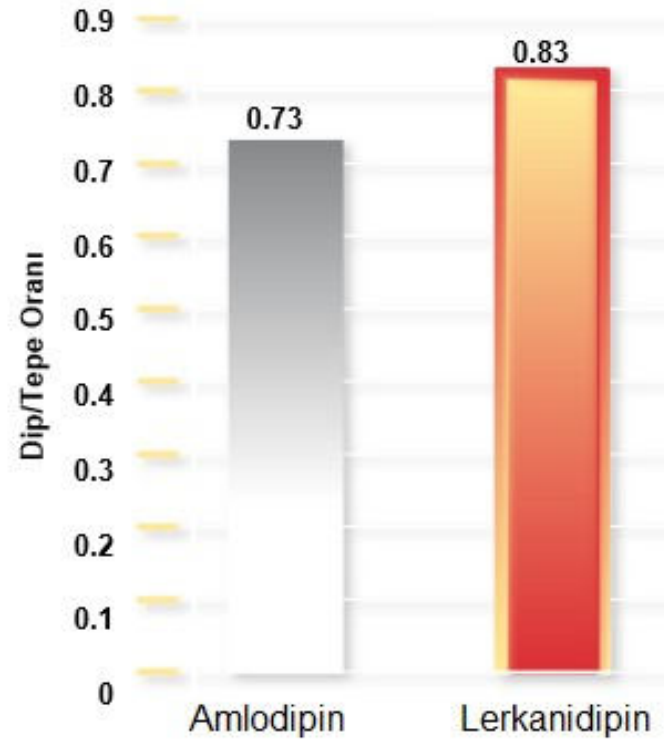
(Gastone Leonetti, Bruno Magnani, Achille Cesare Pessina et al. Tolerability of Long-Term Treatment With Lercanidipine Versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensives. AJH 2002; 15:932–940 )

# Lerkanidipin 24 saat boyunca etkin kan basıncı kontrolü sağlar



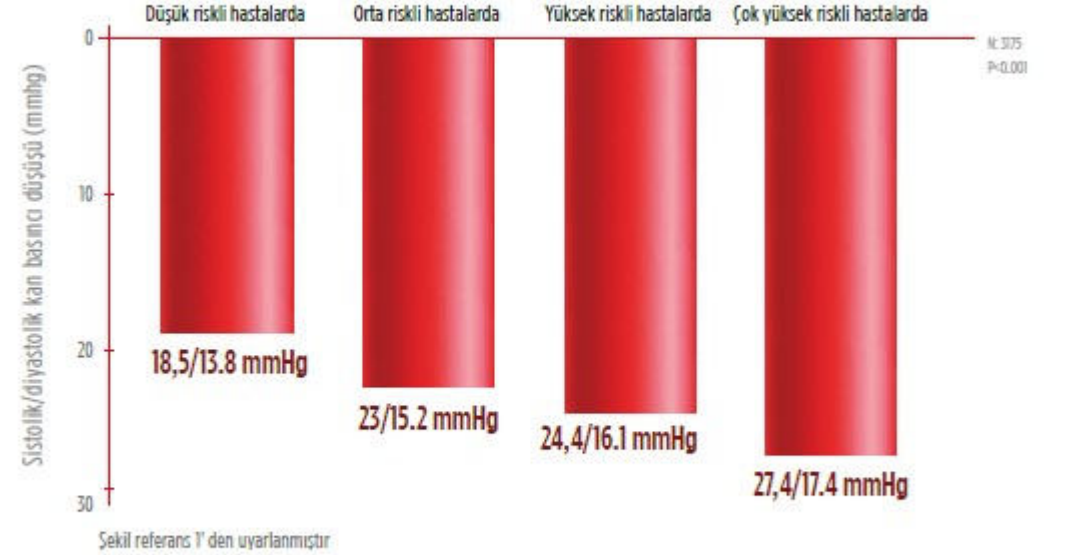
Grafik referanstan uyarlanmıştır.

# *Lerkanidipin Amlodipine Kıyas İle Daha Homojen Antihipertansif Etki Sağlar*



Evre 1 ve 2 hipertansif hastalarda 4 ay boyunca Lerkanidipin 10 mg/gün (n:15) ve Amlodipin 10 mg/gün (n:20) kullanımının 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı zirve ve dip değerlerinin değerlendirildiği gözlemsel çalışma

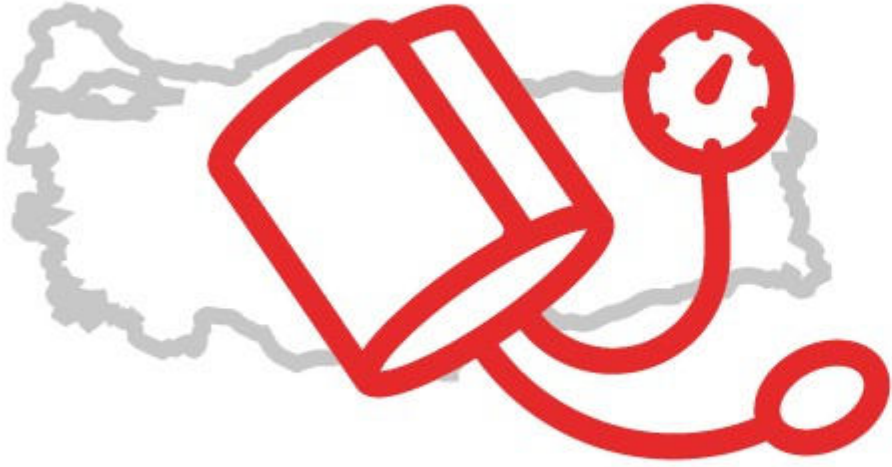
# Lercadip, tüm kardiyovasküler risk gruplarındaki hastalarda etkin kan basıncı düşüşü sağlar.<sup>1</sup>



Lercadip tedavisiyle **düşük**, **orta**, **yüksek** ve **çok yüksek** kardiyovasküler riskli olan hastalarda tedavinin başlangıcında, **4.**, **12.**, ve **24. haftasında** elde edilen ortalama sistolik (SBP) ve diyastolik kan basıncındaki (DBP) **düşüş değerleri** (SBPmmHg/DBPmmHg)<sup>1</sup>

1. Barrios V et al. Int J Clin Pract 2006;60:1364-70.





Türkiye’de hipertansiyon tedavisi alan hastaların  
**%46**’sının kan basıncı kontrol altında değildir.<sup>1</sup>



Lercadip ile  
her **10 hastadan ≈9’u**  
kan basıncı hedefine  
ulaşmaktadır.<sup>2</sup>



Lercadip ile  
**24 saat** boyunca  
homojen antihipertansif  
etki izlenir<sup>3</sup>

- Lerkanidipin, benidipin ile kıyaslandığında daha yüksek kan basıncı kontrolüne, ve daha yüksek nabız basıncı kontrolüne sahiptir.

(Francesco Fici et al. Comparison of the efficacy of amlodipine, benidipine and lercanidipine in hypertensive patients. 38. Ulusal Kardiyoloji Kongresi.PB-025)

# Lercanidipin Yüksek Nabız Basıncında Kontrolü Sağlar<sup>1</sup>

## Kalsiyum Kanal Bloker Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Nabız Basıncındaki Değişim

<b>Nabız Basıncı (mmhg)</b>	<b>Benidipin n= 105</b>	<b>Lerkanidipin n=591</b>	<b>p-değeri</b>
Tedavi Öncesi	57.1±14.8	56.9±14.8	0.550
Tedavi Sonrası	<b>52.2±10.8</b>	<b>46.3±8.9</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>p-değeri</b>	<b>0.007</b>	<b>&lt;0.001</b>	

Nabız basıncı hem hipertansif hem de normotansif popülasyonlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin majör bağımsız bir belirleyicisidir.<sup>2</sup>

1157 kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansif hastanın değerlendirildiği çalışmanın sonucuna göre;<sup>1</sup>

Lercadipin benidipine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek nabız basıncı kontrolü sağlar.  
(p<0.001)

# Lercanidipin Yüksek Kan Basıncı Kontrolü Sağlar

## Kalsiyum Kanal Bloker Tedavisi İle Kan Basıncı Kontrol Altına Alınan Hasta Oranı

Kan Basıncı Kontrol Altına Alınan Hasta Yüzdesi (%)	Benidipin n= 105	Lerkanidipin n=591	p-değeri
Tedavi Öncesi	30.5%	29.4%	0.240
Tedavi Sonrası	<b>69.5%</b>	<b>89.3%</b>	<b>&lt;0.001</b>

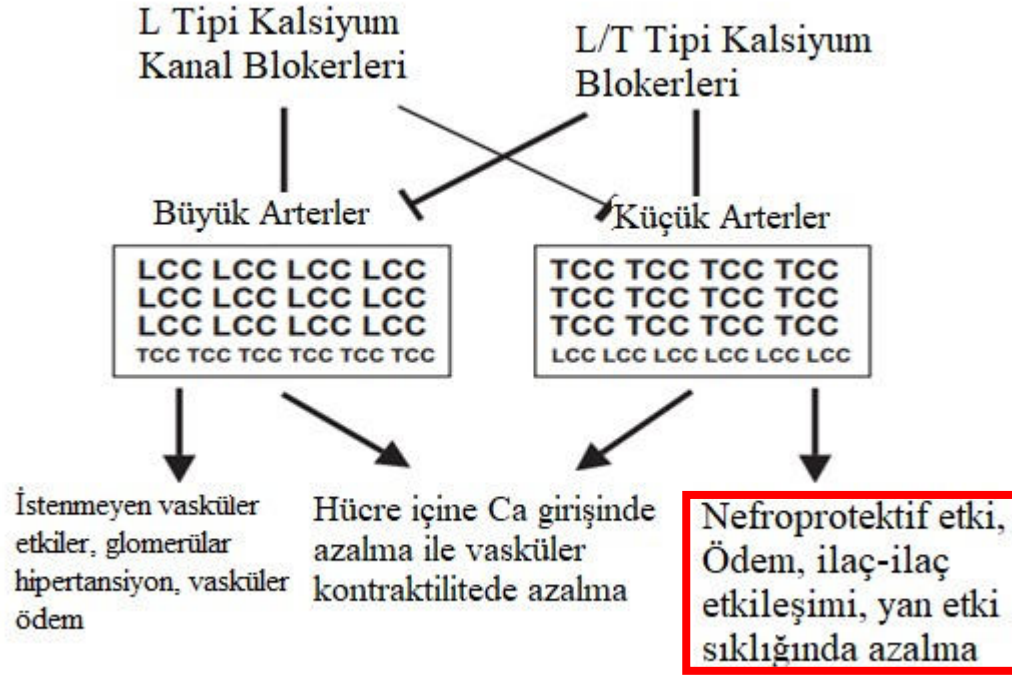
1157 kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansif hastanın değerlendirildiği çalışmanın sonucuna göre;

- Lercanidipin kullanan hastalarda benidipine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kan basıncı kontrolü sağlanır ( $p<0.001$ ).

- Lerkanidipin, etkili kan basıncı düşüşü yanısıra nefroprotektif ve antiaterojenik etkileri ile uç organ koruması sağlar.

(McClellan KJ. Drugs 2000 Nov; 60(5): 1123-1140; Epstein M. Heart Disease 2001;3:398–407; Robles et al. Renal Failure 32(2):192-7; Robles NR. Renal Failure, 1:73–80, 2005.)

# Böbrek Korumada Kalsiyum Kanal Blokajının Yeri



- Hali hazırda tanımlanan kalsiyum kanalları olan, L, T, N, P, Q, R tipi kalsiyum kanallarından **L ve T tipi kalsiyum kanallarının eşzamanlı blokajı** ile renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ek fayda izlenebilmektedir.

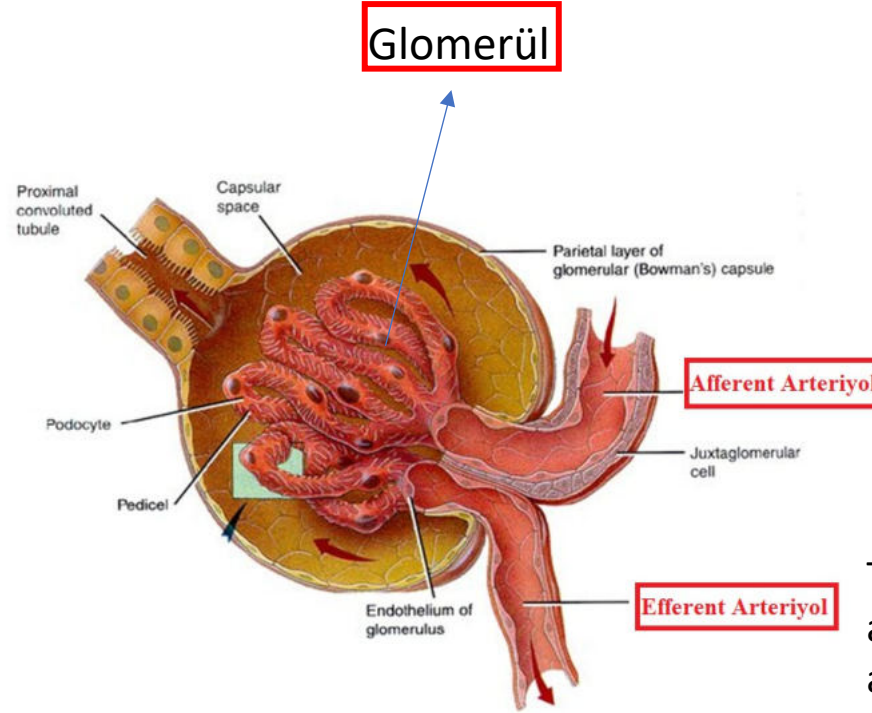


# Böbrek Korumada Kalsiyum Kanal Blokajının Yeri

## Kalsiyum Kanallarının Lokalizasyonları ve Blokajlarının Klinik Önemi

	<i>L-type</i>	<i>N-type</i>	<i>T-type</i>
<b>Sistemik Lokalizasyon</b>	İskelet Kasları Yumuşak doku Beyin, Adrenal Bez Pankreas, Retina	Sinir Sistemi Bevin	Kalp Beyin Adrenal Bez Karaciğer Afferent Arteriyol
<b>İntrarenal Lokalizasyon</b>	Afferent Arteriyol  Mezengial Hücreler	Afferent ve Efferent Arteriyoller Boyunca Sinir Uçlarında	Efferent Arteriyoller Vsa Recta Distal Tübüller Kortikal Toplayıcı Kanal Mezengial Hücreler

# Lercanidipin Güçlü Böbrek Koruma Sağlar.<sup>1</sup>



L tipi kalsiyum kanalları afferent arteriyollerde konumlanmışlardır.<sup>2</sup>

T tipi kalsiyum kanalları hem afferent hem efferent arteriyollerde konumlanmıştır.<sup>2</sup>

- Kombine L/T tipi kalsiyum kanal blokerleri hem afferent hem efferent arteriyollerde sağladığı vazodilatasyon ile;
  - Glomeruler mikrosirkülasyonu düzenler,
  - RAAS, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri baskılayarak kardiyovasküler olayların önlenmesi açısından etkinlik sağlar.<sup>2</sup>
- Lercanidipin en yüksek T/L kalsiyum kanalı seçiciliğine sahip olarak RAAS blokajına benzer nefroproteksiyon sağlar.<sup>1</sup>

### Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)

M. Dalla Vestra\*, G. Pozza\*\*, A. Mosca\*\*\*, V. Grazioli\*\*\*\*, A. Lapolla\*\*\*\*\*, P. Fioretto\* and G. Crepaldi\*

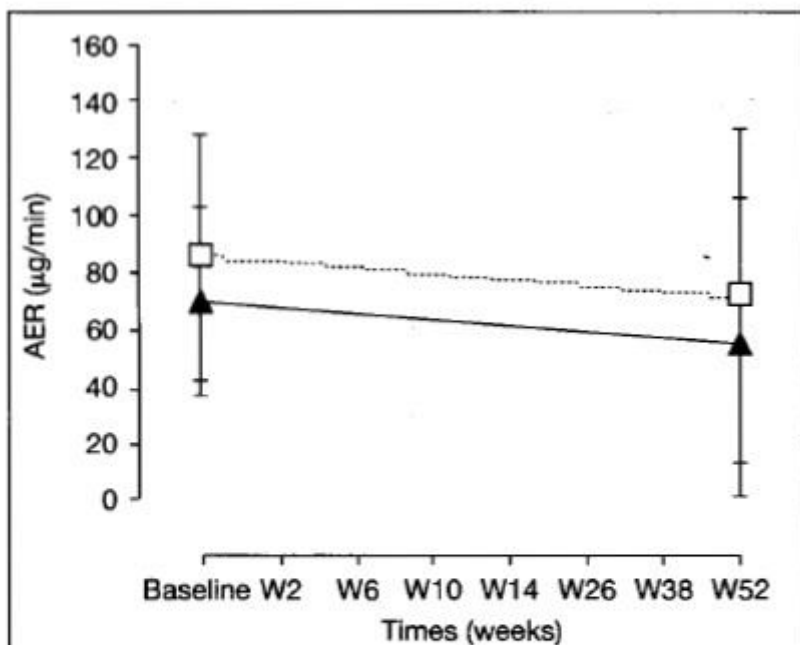


Fig. 2 - Change in albumin excretion rate (AER) from baseline to the endpoint according to treatment groups: (□) Lercanidipine group  $p < 0.05$ ; (▲) Ramipril group  $p < 0.05$ . For the comparison between groups,  $p < 0.05$  at baseline and NS at the endpoint.

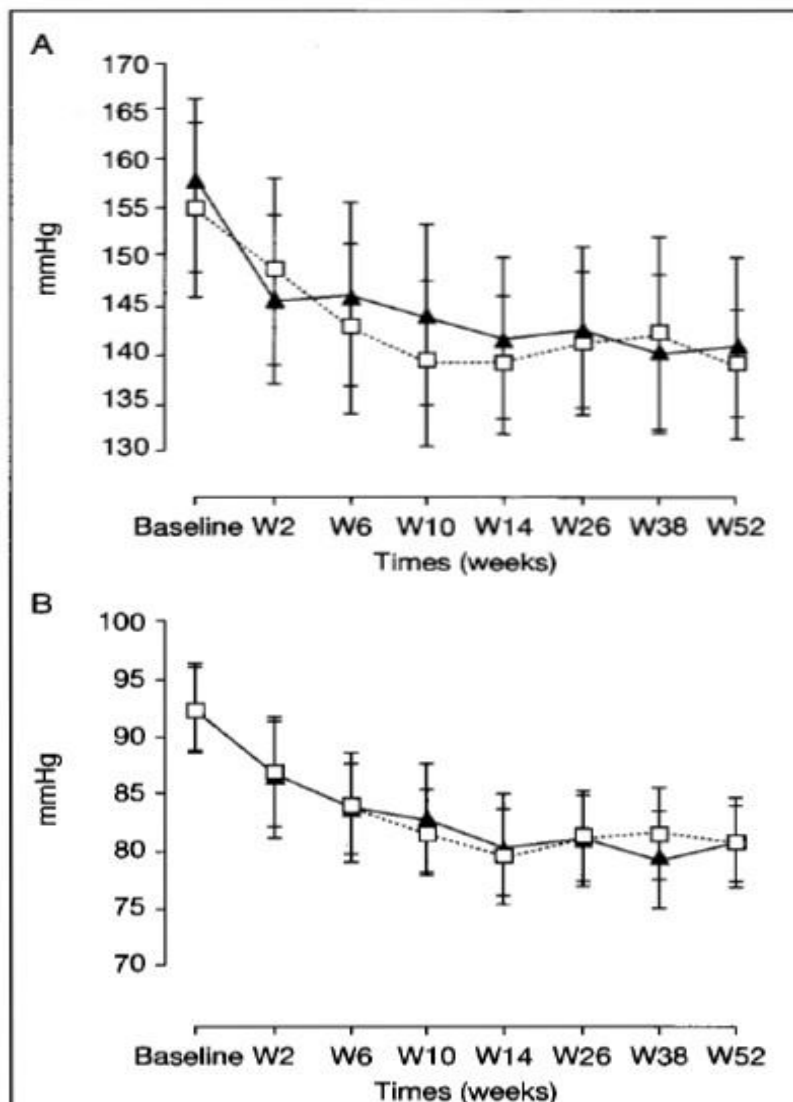
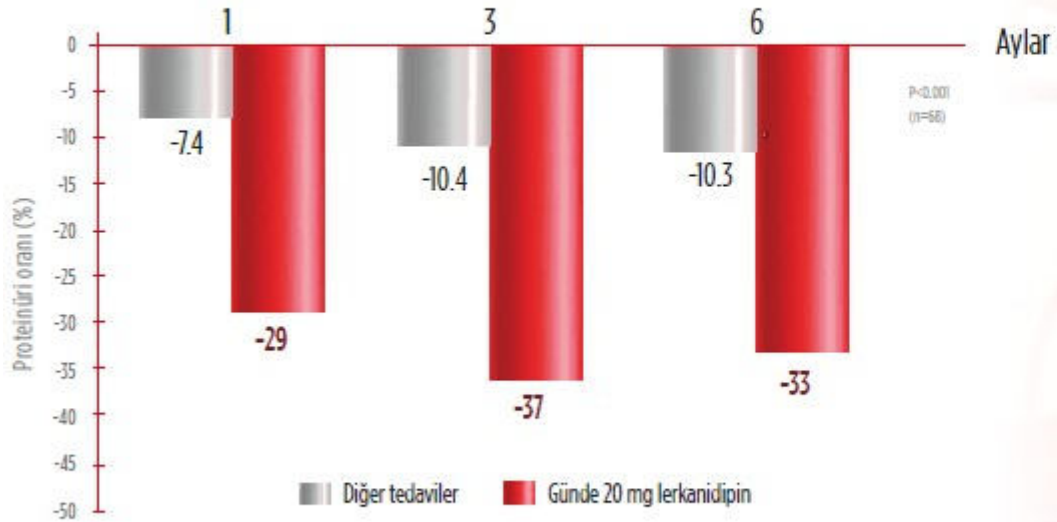


Fig. 3 - Systolic (Panel A) and diastolic (Panel B) blood pressure during the follow-up according to treatment groups. Change from baseline to endpoint: (□) Lercanidipine group  $p < 0.0001$ ; (▲) Ramipril group  $p < 0.0001$ ; NS for the comparison between groups.

## Lercadip® proteinürüyi %33 azaltmaktadır.<sup>1</sup>



Sekil referans 1'den uyarlanmıştır.

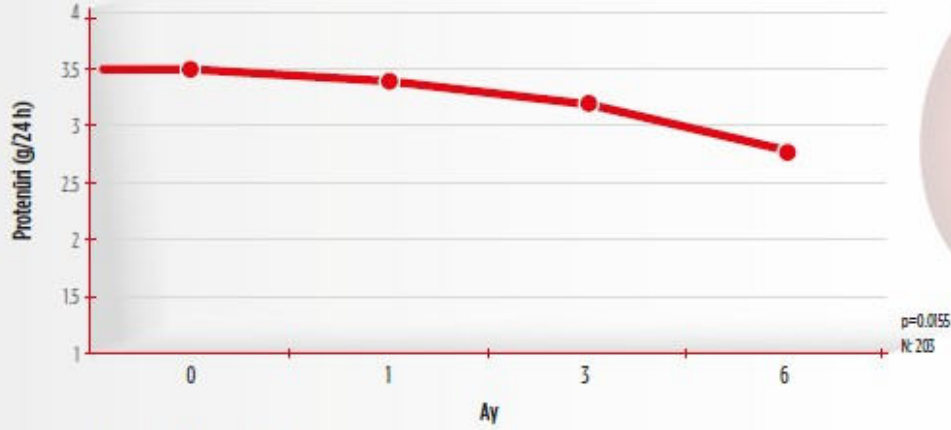
**Diğer tedaviler:** 20mg/enalapril veya 100mg/gün losartan

**LerCadip®**  
Lercanidipin hidroklorür

**Güçlü**  
nefroproteksiyon

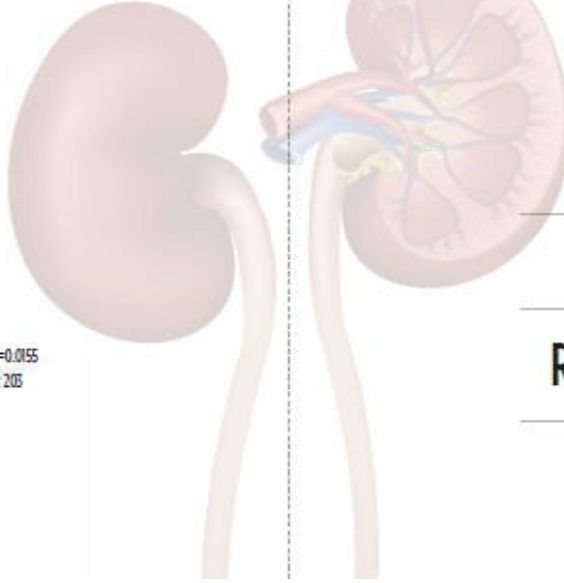
Lercadip® , ACEI/ARB'lere eklendiği kronik böbrek yetmezliği hastalarında proteinüride %20 ek düşüş sağlar.<sup>1</sup>

Lercadip® 10 mg ile gerçekleştirilen çalışmanın 6. ay sonuçları



Şekil referans 1' den uyarlanmıştır.

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri  
RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi



**LerCadip®**  
Lercanidipin hidroklorür

En yüksek T/L kalsiyum kanal seçiciliği<sup>2</sup>

RAAS blokajına benzer nefroprotektif etki<sup>2</sup>



# Lercadip® , ACEI tedavisine eklendiğinde **amlodipine kıyasla daha fazla albüminüri düşüşü** sağlar.<sup>1</sup>

Lercadip® albuminüride anlamlı derecede düşme sağlar.<sup>1</sup>



Şekil referans 1' den uyarlanmıştır.

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

**LerCädip®**  
Lercadipin hidroklorür

En yüksek T/L kalsiyum kanal seçiciliği<sup>2</sup>

RAAS blokajına benzer nefroprotektif etki<sup>2</sup>



- Lerkanidipin yüksek tolerabiliteye sahiptir, amlodipinle karşılaştırıldığında 2 kat daha az ödem ilişkili yan etki görülür.

(Zanchetti A.: Emerging data on calcium-channel blockers: The COHORT study. Clin Cardiol 2003; 26 (S2): 17-26; R. Gasser et al. Journal of Clinical and Basic Cardiology 1999; 2 (2), 169-174)

Lercadip® amlodipine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tolerabiliteye sahiptir.

## Lercadip® tedavisi ile

amlodipine kıyasla ~2 kat daha az  
ödem ilişkili yan etki izlenir.<sup>1</sup>



Lercanidipin ve amlodipin kullanan  
**65 yaş üzeri** hipertansif hastaların  
değerlendirildiği kohort çalışmasında  
tedavinin **ilk 12 haftası içerisinde**  
**ödem ilişkili yan etki yaşayan**  
hasta yüzdesi<sup>1</sup>