Optimal Vasküler Koruma

HİPERTANSİYON

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Dr. Celalettin Usalan
Gaziantep Üniversitesi
Nefroloji Bilim Dalı

Antihipertansif tedavide amaç

- **Etkin KB kontrolü**

  (Hedef KB'na ulaşma)

- **Organ hasarının önlenmesi**
  - **Kardiyovasküler koruma**
  - **Renal koruma**

Kan basıncında 2 mmHg'lik azalma KV olay riskini % 7-10 azaltmaktadır

- 61 prospektif, gözlem çalışmasının meta-analizi
- 1 milyon erişkin
- 12.7 milyon kişi yılı

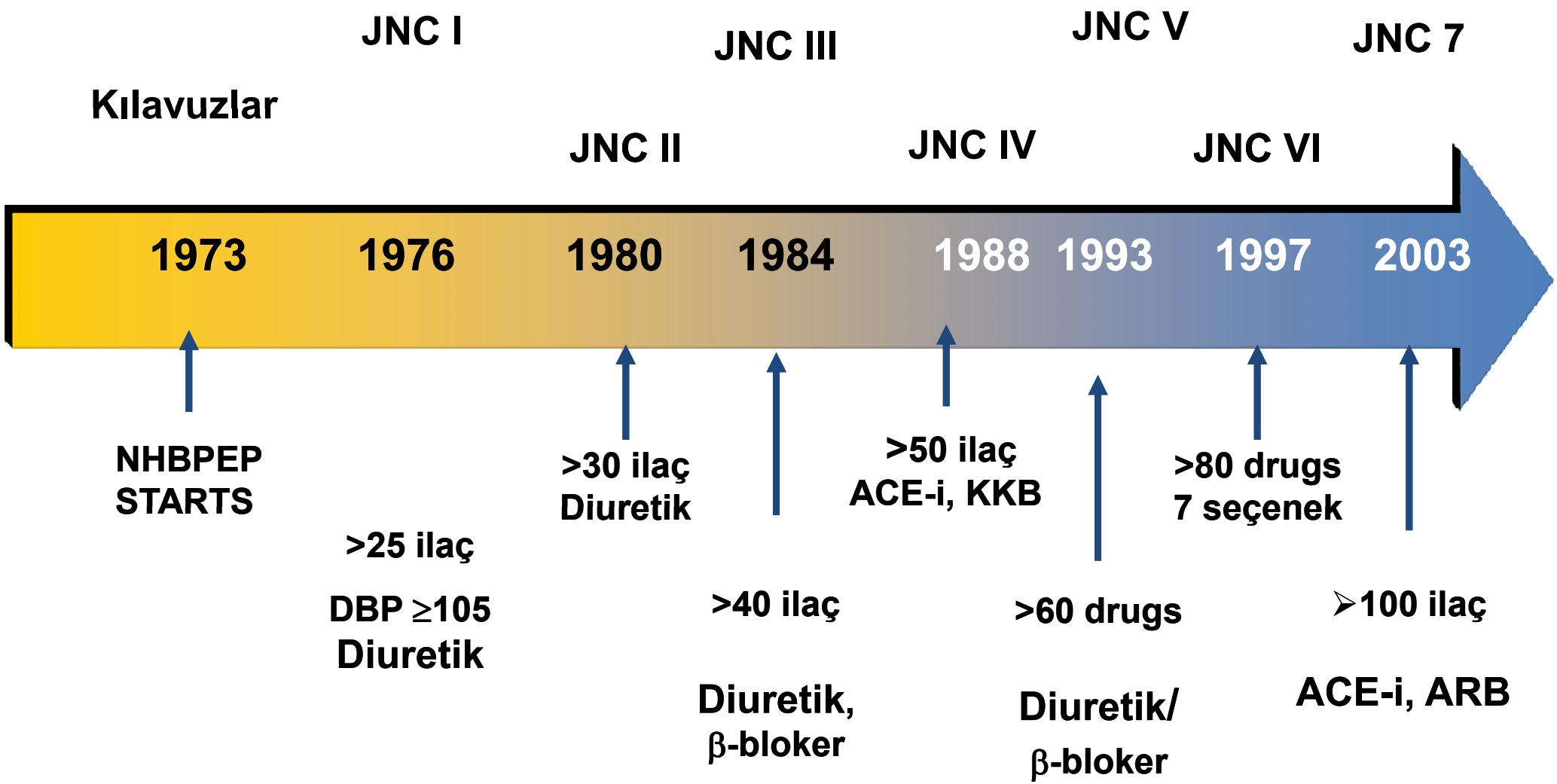
Ortalama SKB'de 2 mmHg azalma

İskemik kalp hastalığı mortalitesi riskinde % 7 azalma

İnme mortalitesi riskinde % 10 azalma

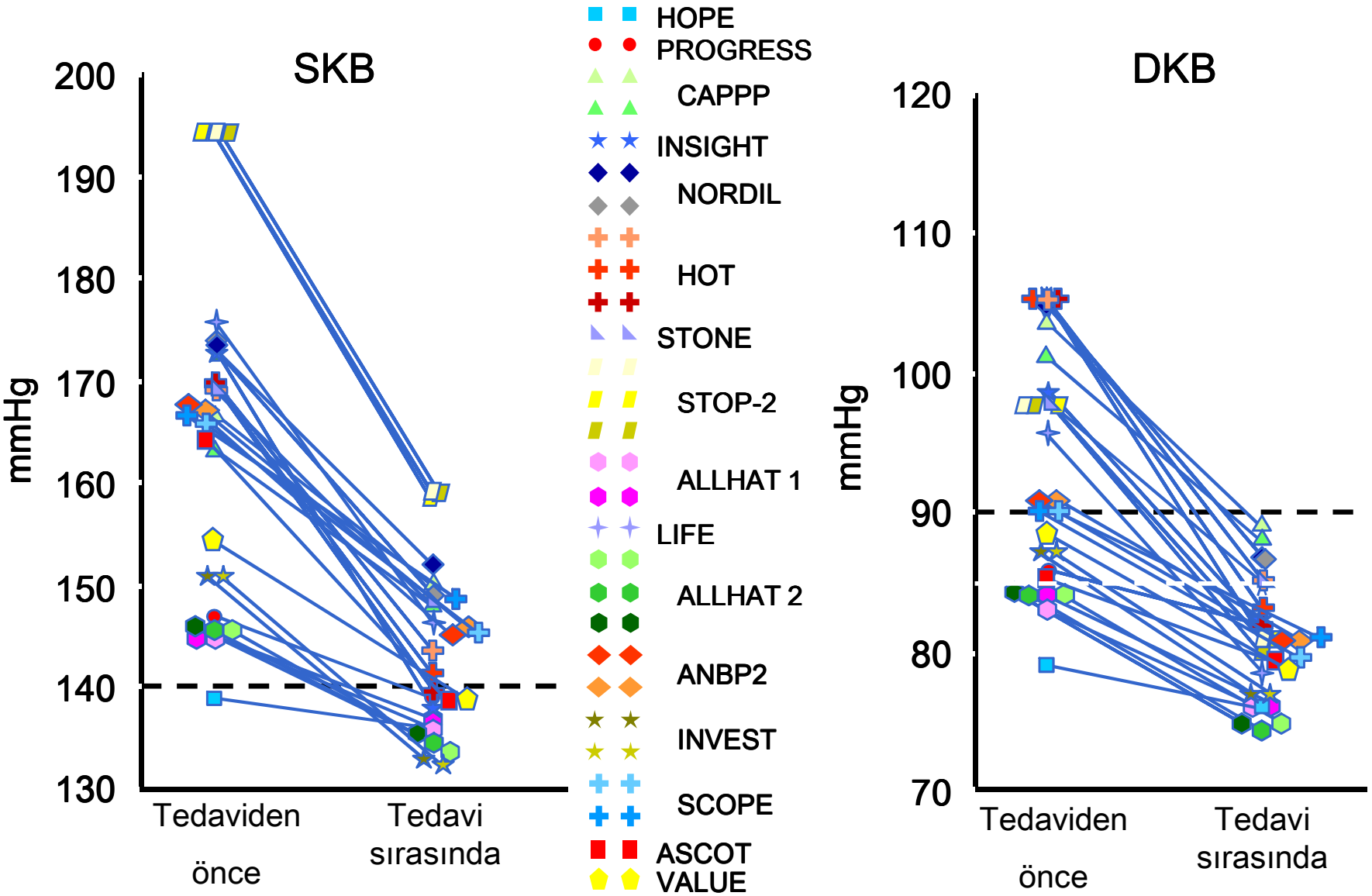
Lewington ve ark. Lancet 2002;360:1903–13

Hipertansiyon & İlaç tedavisi



.

Birçok çalışma antihipertansif tedavinin kan basıncını düşürdüğünü gösterdi

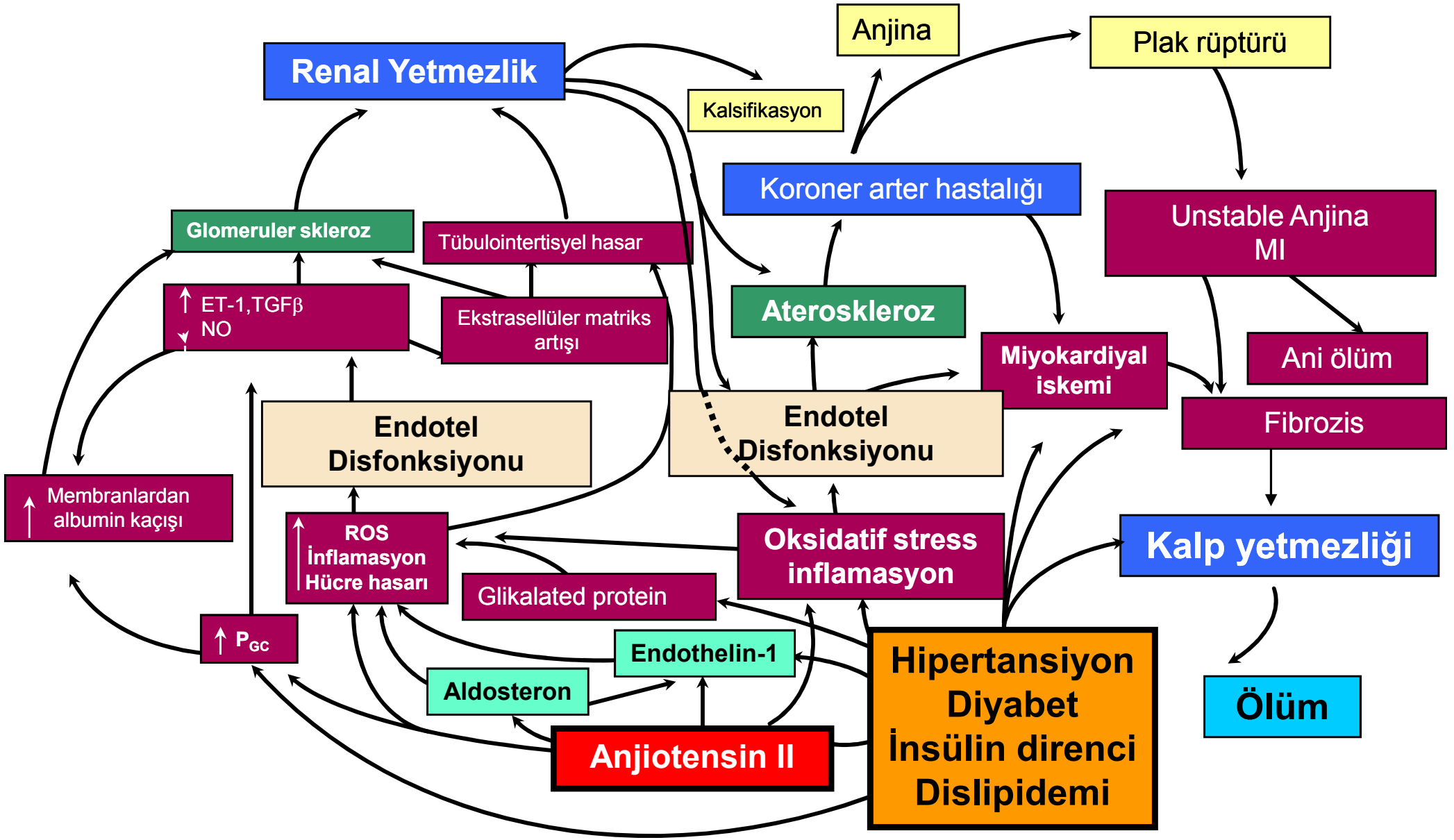


Mancia G. J Hypertens 2002;20:1461–4

Kardiyorenal patofizyolojik süreç

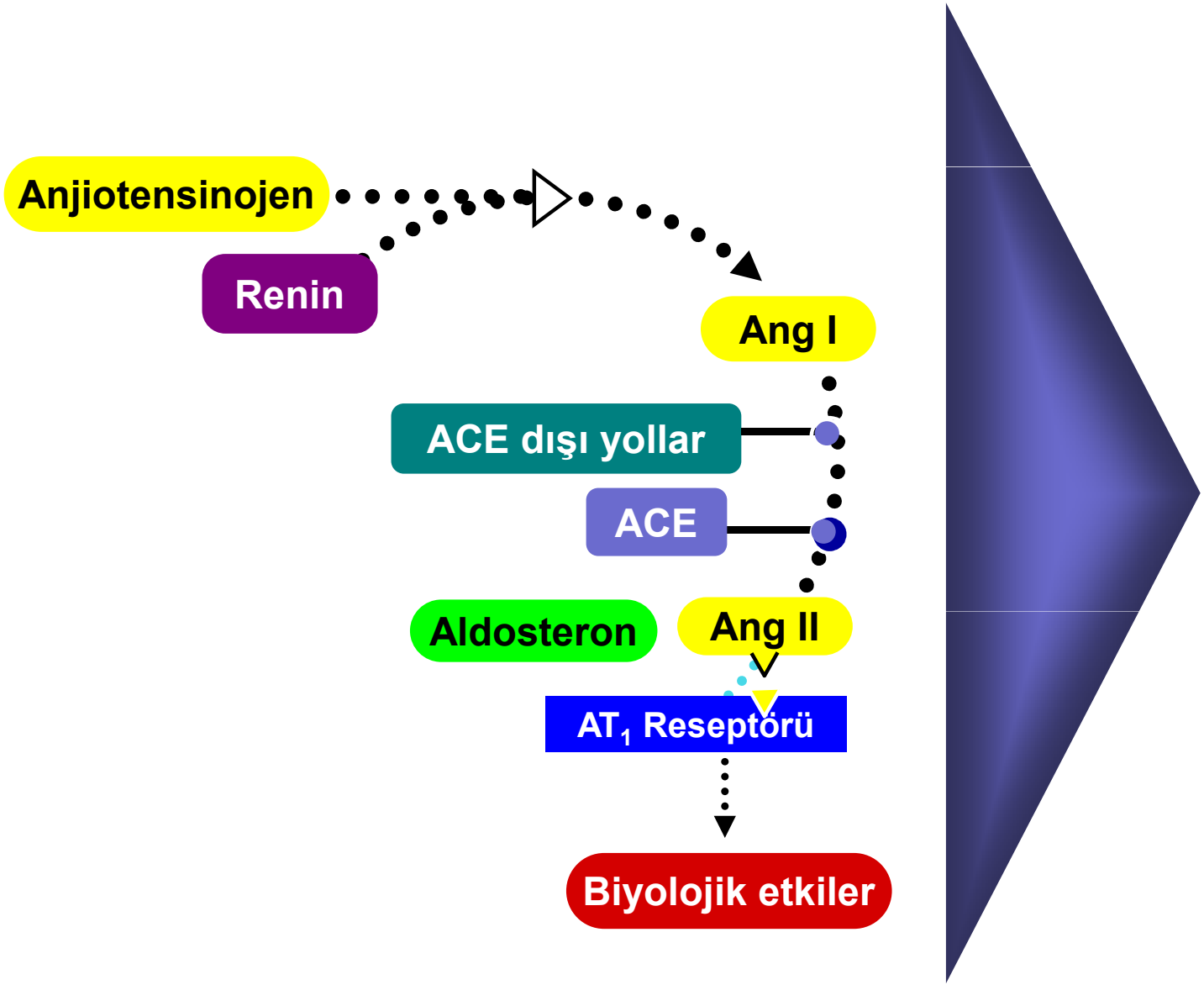
Hipertansiyon
Diyabet
İnsülin direnci
Dislipidemi

Kardiyorenal patofizyolojik süreç



Schiffrin EL. Am J Hypertens 2004;17(12):1192-1200

Renin-Anjiotensin Aldosteron Sistemi



Böbrek
- Glomerüler Vazokonstriksiyon
- İnflamasyon
- Fibroz

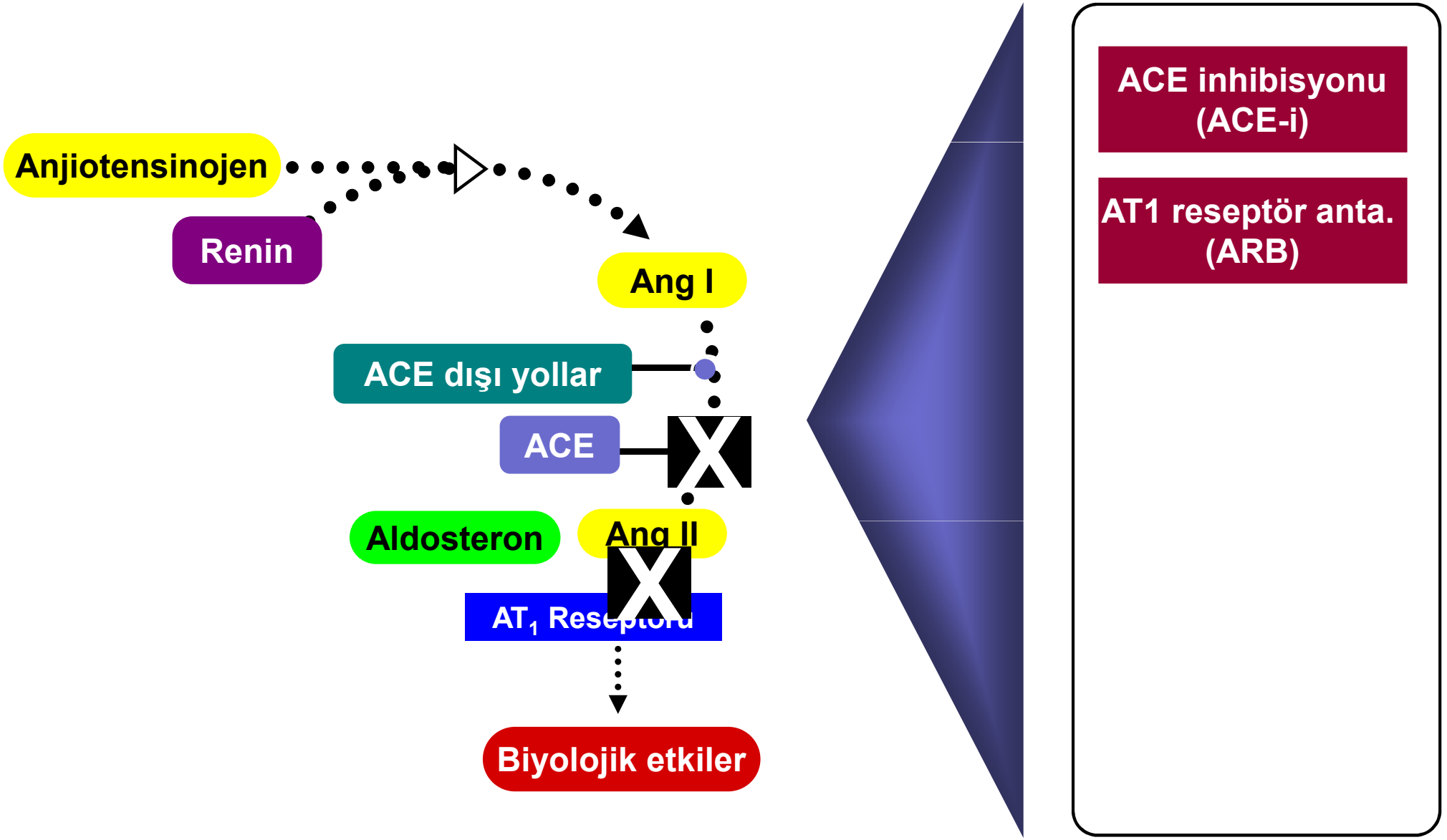
Kalp
- Hipertrofi
- Fibroz
- Vazokonstriksiyon

Damarlar
- Hiperplazi hipertrofi
- İnflamasyon
- Oksidasyon
- Fibroz

Beyin
- Vazokonstriksiyon

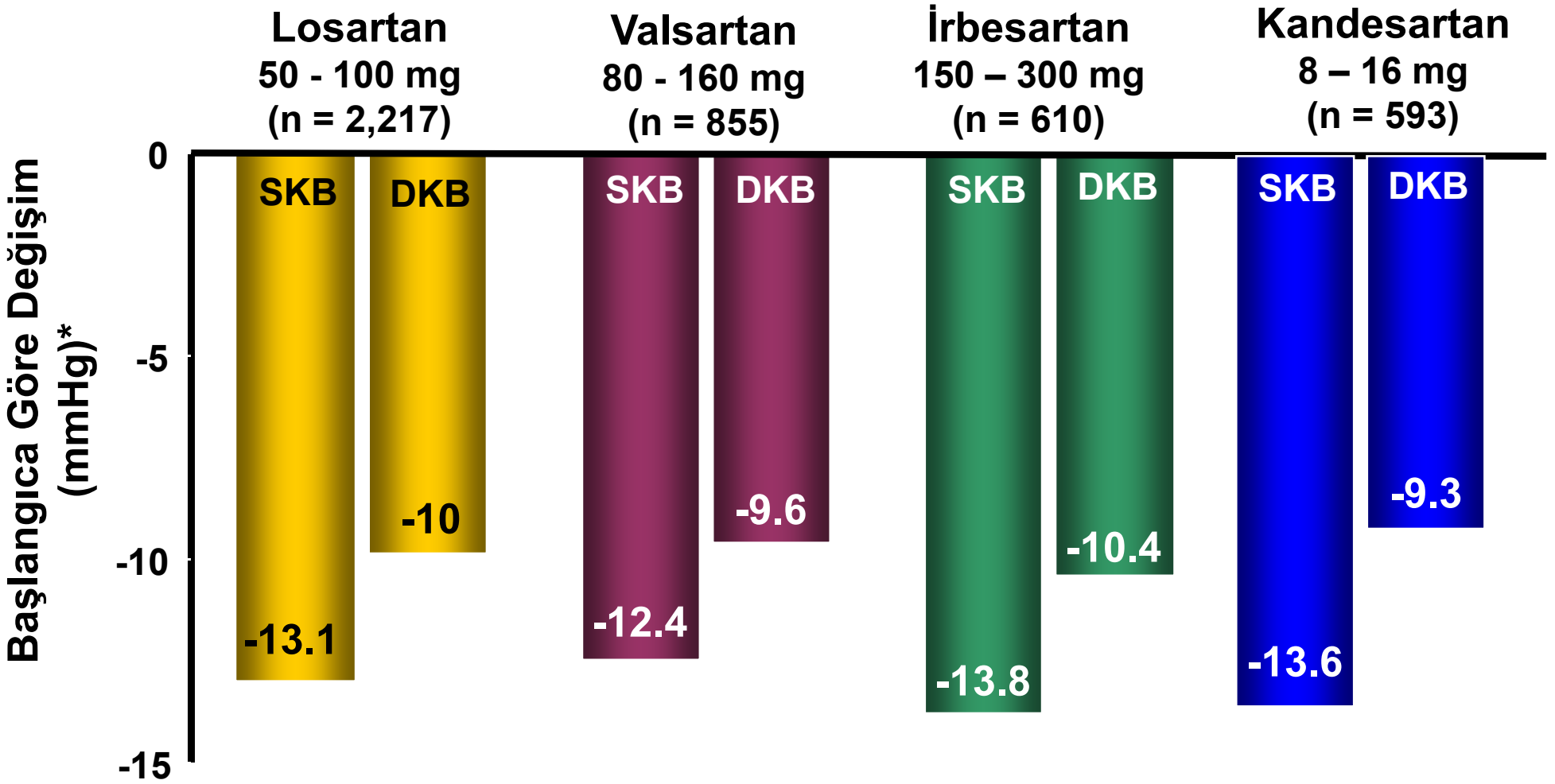
Müller DN & Luft FC. 2006'dan adaptasyon

Hipertansiyon & RAAS blokajı



Müller DN & Luft FC. 2006'dan adaptasyon

KB düşüşü;
RAAS inhibisyonu



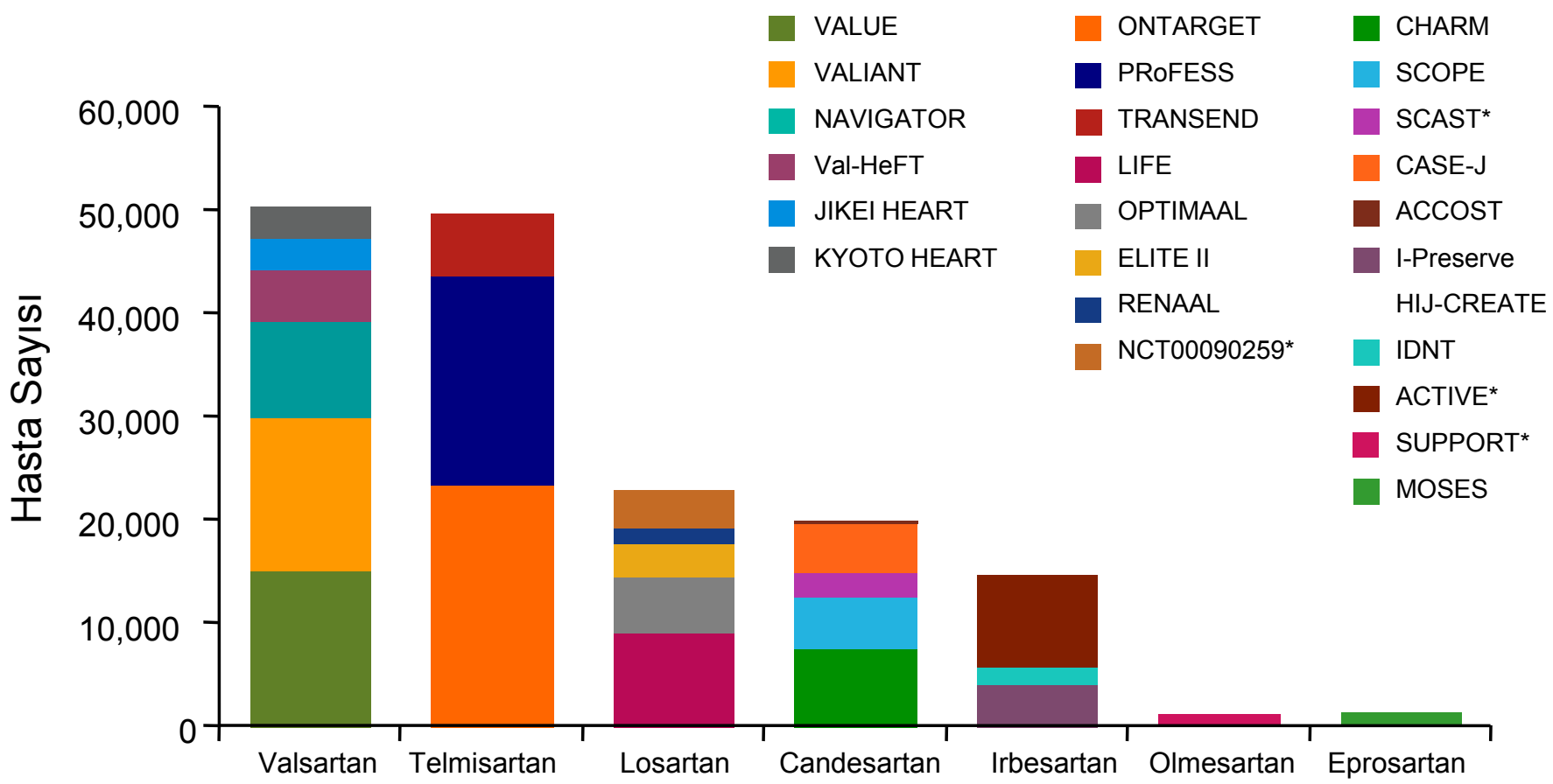
* Vadi ölçümünde ağırlıklı ortalama değerler

Conlin ve ark. Am J Hypertens. 2000;13:418–426.

Diyabet-Hipertansiyon
Optimal Kardiyorenovasküler Koruma

- Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) blokajı tedavinin temelidir

RAAS blokajı;
mortalite ve morbidite son nokta çalışmaları



Julius et al. 2004; Pfeffer et al. 2003; www.DIOVAN.com; Cohn et al. 2001; Mochizuki et al. 2007; http://clinicaltrials.gov (NCT00149227); www.ontarget-micardis.com; www.profess-study.com; Dahlöf et al. 2002; Dickstein et al. 2002; Pitt et al. 2000; Brenner et al. 2001; http://clinicaltrials.gov (NCT00090259); www.atacand.com; Papademetriou et al. 2004; http://clinicaltrials.gov (NCT00120003); Ogihara et al. 2008; http://clinicaltrials.gov (NCT00108706); Carson et al. 2005; Laufs et al. 2008; Lewis et al. 2001; http://clinicaltrials.gov (NCT00249795); http://clinicaltrials.gov (NCT00417222); Schrader et al. 2005

Çalışmalar&Geniş Kapsamlı Vasküler koruma

Primer sonlanım

- Kardiyovasküler mortalite
- Miyokard infarktüsü (MI)
- Konjestif kalp yetmezliği (KKY)
- İnme
- SDBY ve GFH'da % 50 azalma

Çalışmalar&Geniş Kapsamlı Vasküler koruma

Sekonder sonlanım

- SVH gerileme
- Yeni KKY gelişiminde azalma
- Albüminüride azalma
- Yeni DM gelişiminde azalma

RAAS vs RAAS dışı antihipertansif tedavi; KV primer sonlanım üzerine etkisi

	HOPE n=9,297	ALLHAT n=33,357	LIFE n=9,193	VALUE n=15,245	ASCOT n=19,342
yaş (yıl)	66	67	67	67	63
KAH (%)	80	25	16	45	17
Diyabet	39	36	13	33	22
SKB Fark	- 10 mmHg ABPH - 3 mmHg Office	-3 to -5 mmHg	-1.3 mmHg	-2 to –4 mmHg	-2.9 mmHg
KB Avantajı	RAAS	Non-RAAS	RAAS	Non-RAAS	RAAS
Primer sonlanım (mortalite, MI, KKY)	**-22%**	**Fark yok**	**-13%**	**Fark yok**	**-24%**

Weir MR. J Clin Hypertens 2006: 8: 99-105.

RAAS vs RAAS dışı antihipertansif tedavi; KV sekonder sonlanım üzerine etkisi

Sekonder sonlanım	HOPE n=9,297	ALLHAT n=33,357	LIFE n=9,9193	VALUE n=15,245	ASCOT n=19,342
SVH gerileme	NR	NR	Evet	NR	NR
Albuminüride azalma	Evet	NR	Evet	NR	NR
Yeni diyabet gelişiminde azalma	-32%	-43%	-25%	-23%	-32%
Yeni KKY gelişiminde azalma	Evet	Evet	Hayır	Evet	NR

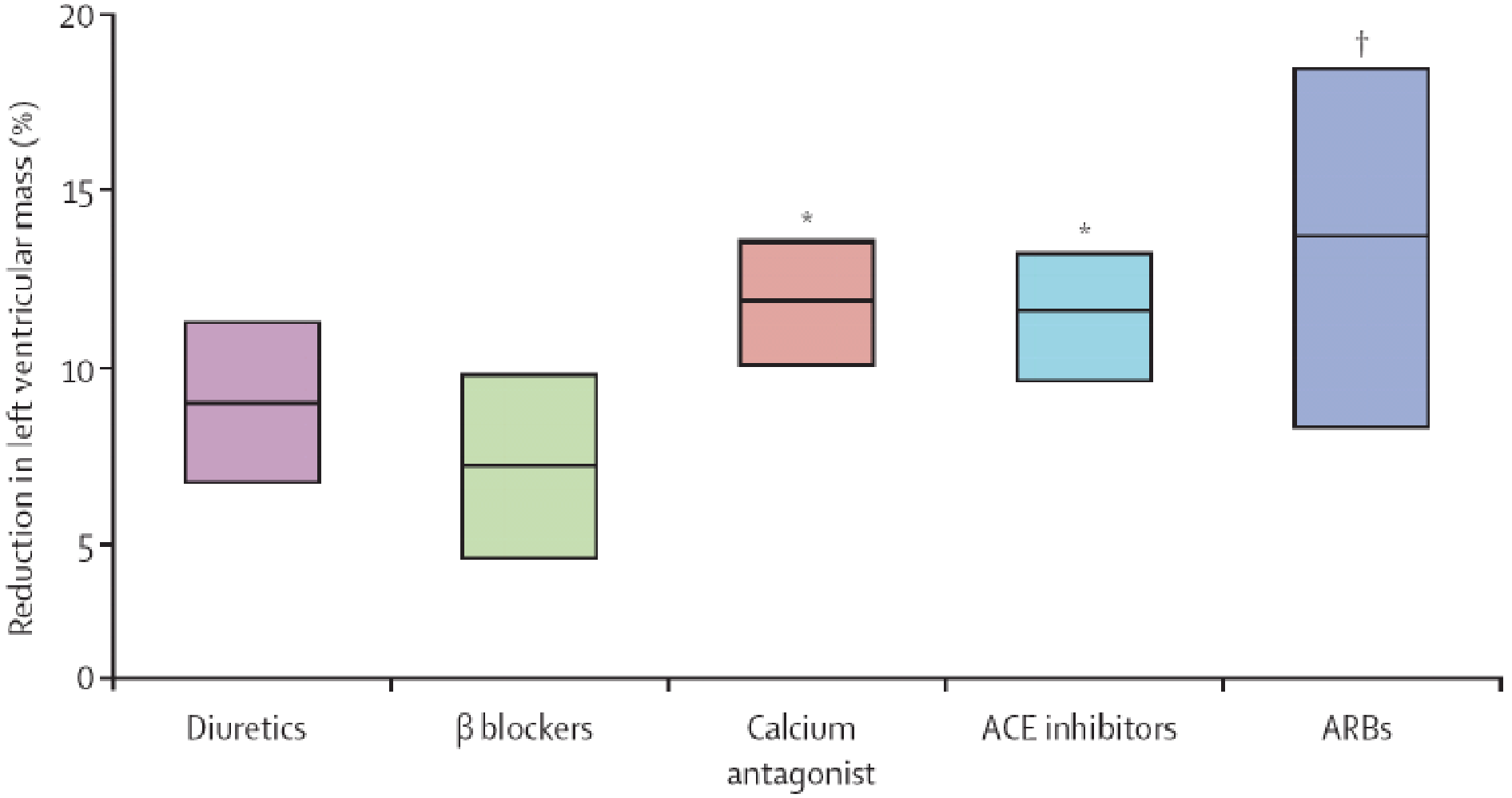
Weir MR. J Clin Hypertens 2006: 8: 99-105.

Hipertansiyonda & SVH Prevalansı

~ % 40

	EKG	EKO
Evre 1 HT	< % 10	~ % 30
Evre 2 HT	~ % 15	~ % 50
Evre 3 HT	> % 50	> % 90

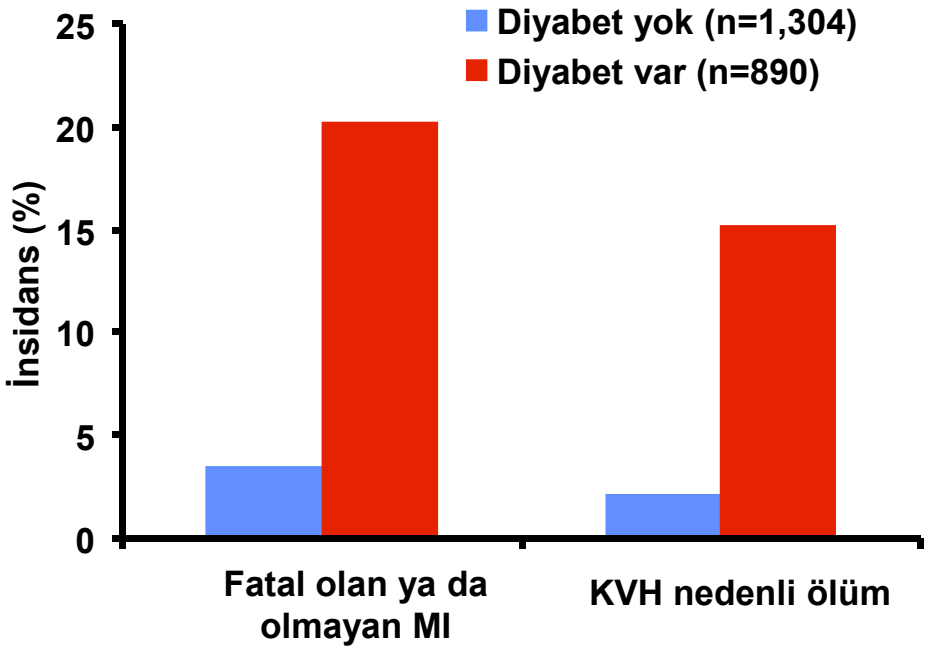
Antihipertansif ilaç & SVH



Klingbeil AU, et al: A meta-analysis of the eff ects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41–46.

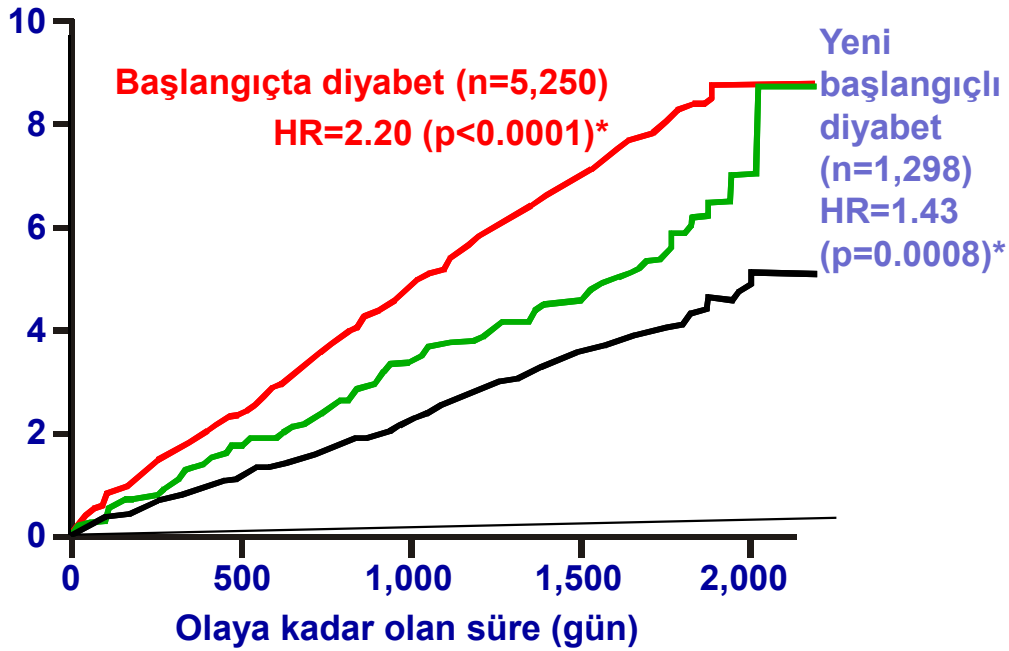
Diyabet Kardiyovasküler (KV) Morbidite ve Mortalitede anlamlı artışlarla ilişkilidir

Diyabeti olan ve olmayan ve daha önce MI öyküsü bulunmayan hastalarda KV olayların insidansı[1]



*7 yıllık takipte
KVH=kardiyovasküler hastalık; MI=miyokard infarktüsü
diyabet olmamasına karşı diyabet için p değeri

Kaplan-Meier analizinde kardiyak morbiditeye (MI ya da kalp yetmezliği) kadar olan süre[2]

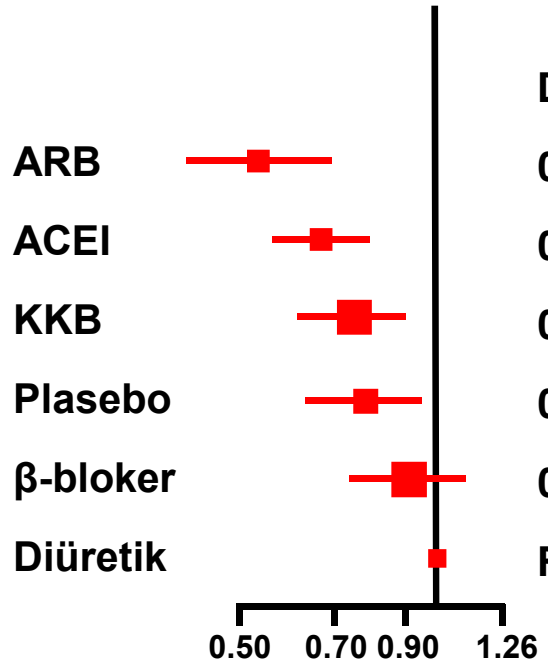


*HR: Cox regresyon modelinde tehlike oranı (hiç diyabet olmamasına karşı)
Valsartan Antihipertansif Uzun-vadeli Kullanım Değerlendirmesi çalışması verileri

[1]Haffner et al. N Engl J Med 1998;339:229–34;
[2]Aksnes et al. Hypertension 2007;50:467–73

Farklı Antihipertansif Sınıflarla Yeni Başlangıçlı Diyabet İnsidansı

143,153 hastayı kapsayan 22 klinik çalışmanın Meta analiz ağı*

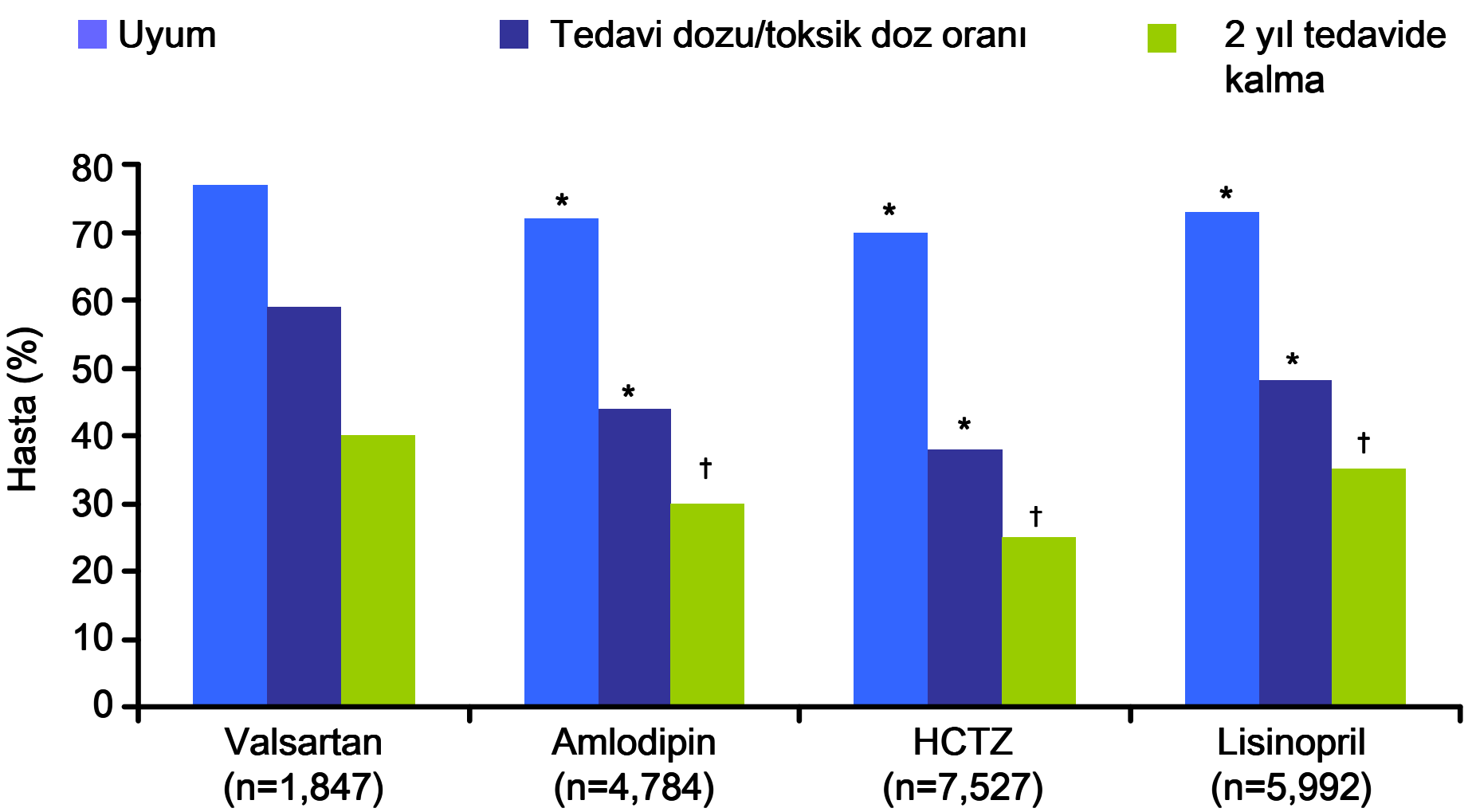


	Olasılık oranı (%95 GA), p değeri	
	Diüretiğe karşı	Plaseboya karşı
ARB	0.57 (0.46–0.72), p<0.0001	0.75 (0.61–0.91), p=0.003
ACEI	0.67 (0.56–0.80), p<0.0001	0.87 (0.75–1.01), p=0.064
KKB	0.75 (0.62–0.90), p=0.002	0.97 (0.82–1.15), p=0.72
Plasebo	0.77 (0.63–0.94), p=0.009	Referans
β-bloker	0.90 (0.75–1.09), p=0.30	1.17 (0.98–1.40), p=0.08
Diüretik	Referans	1.30 (1.07–1.58), p=0.009

*Doğrudan ve dolaylı karşılaştırma
ARB=anjiyotensin reseptör blokeri; ACEI=anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü;
KKB=kalsiyum kanal blokeri

Elliott and Meyer. Lancet 2007;369:201–7

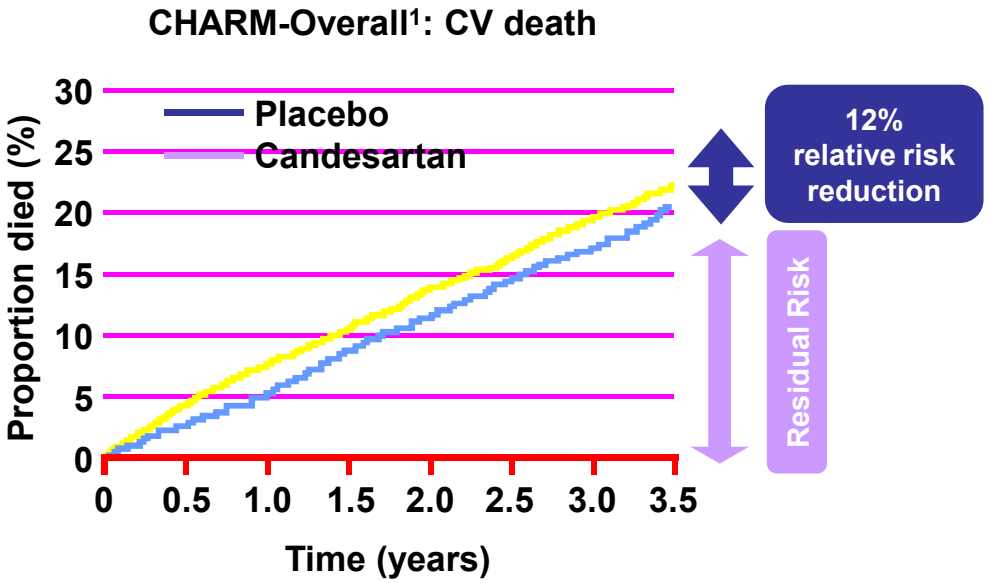
Antihipertansif tedavi & tolerabilite

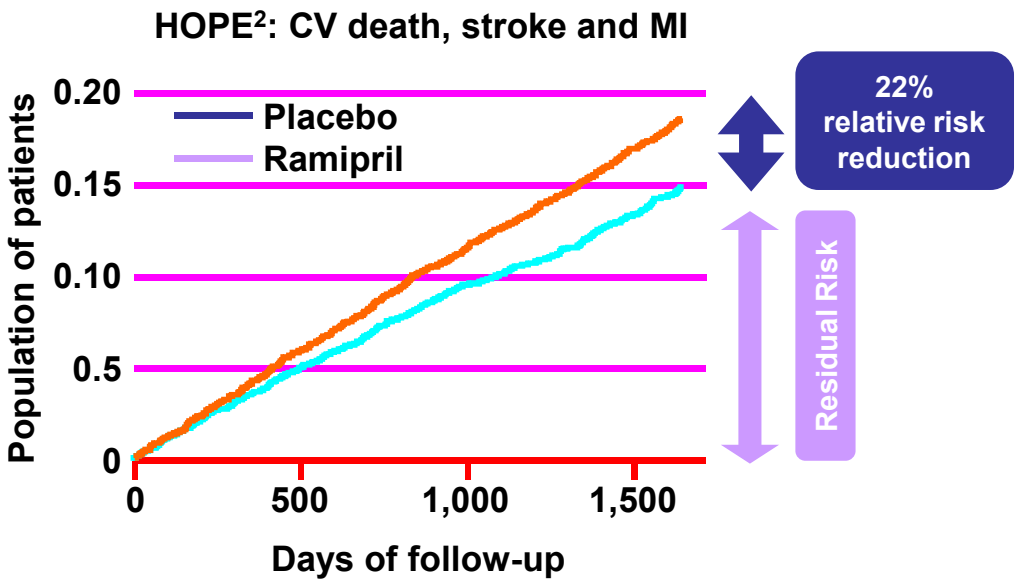


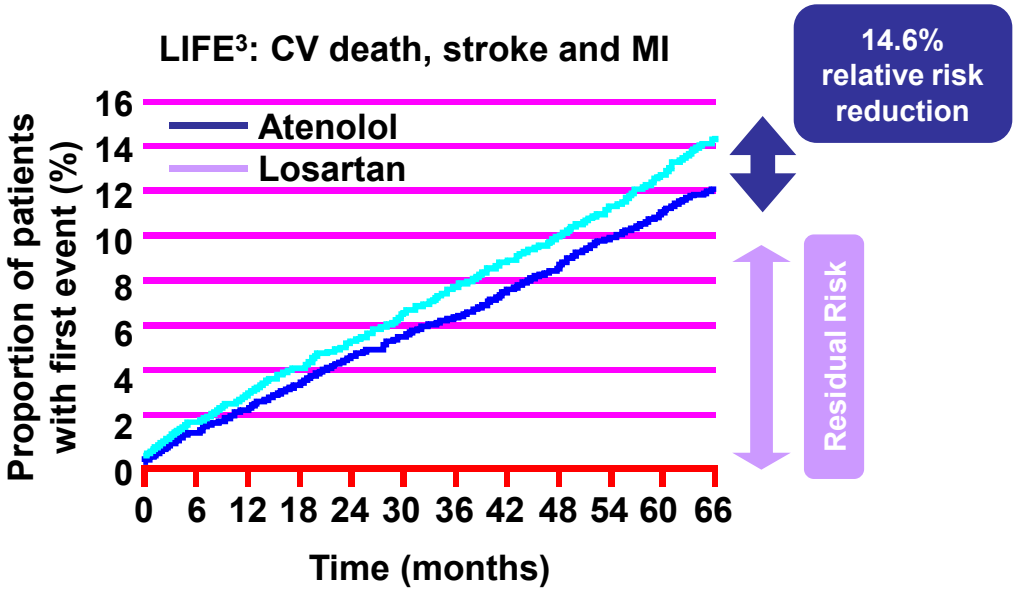
Veriler ulusal veritabanından alınmıştır (2001–2003)
*p<0.05, †p<0.001 vs Valsartan

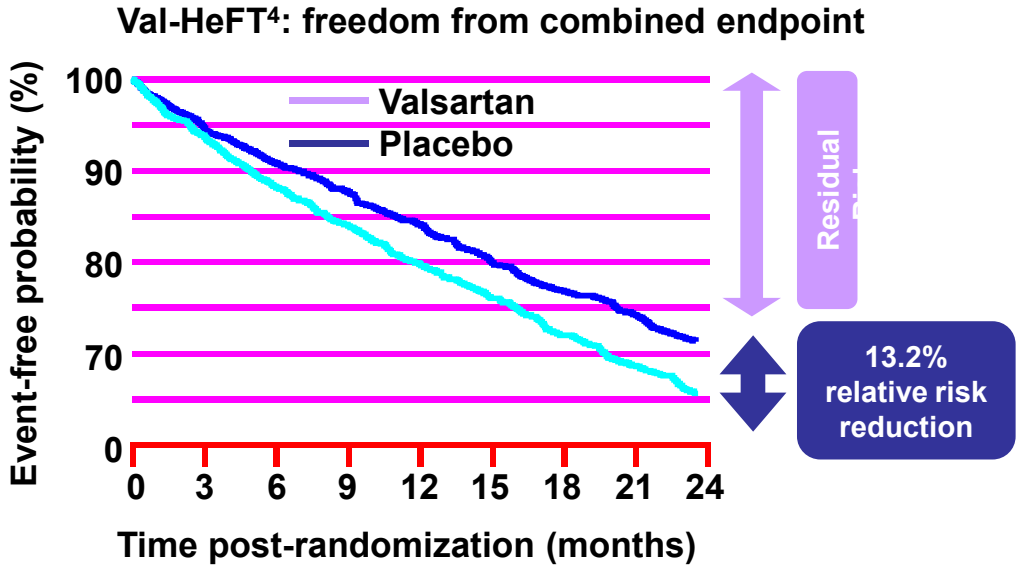
Thaker et al. Am J Hypertens 2005;18(Supplement):A222

Rezidüel risk: ACE-i ve ARB ile tedaviye rağmen morbidite ve mortalite hala yüksek





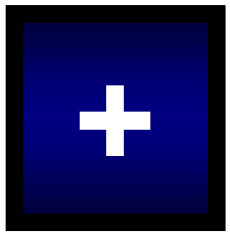




[1]Pfeffer et al. Lancet 2003;362:759–66; [2]Yusuf et al. N Engl J Med 2000;342:145–53; [3]Dahlöf et al. Lancet 2002;359:995–1003; [4]Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667–75

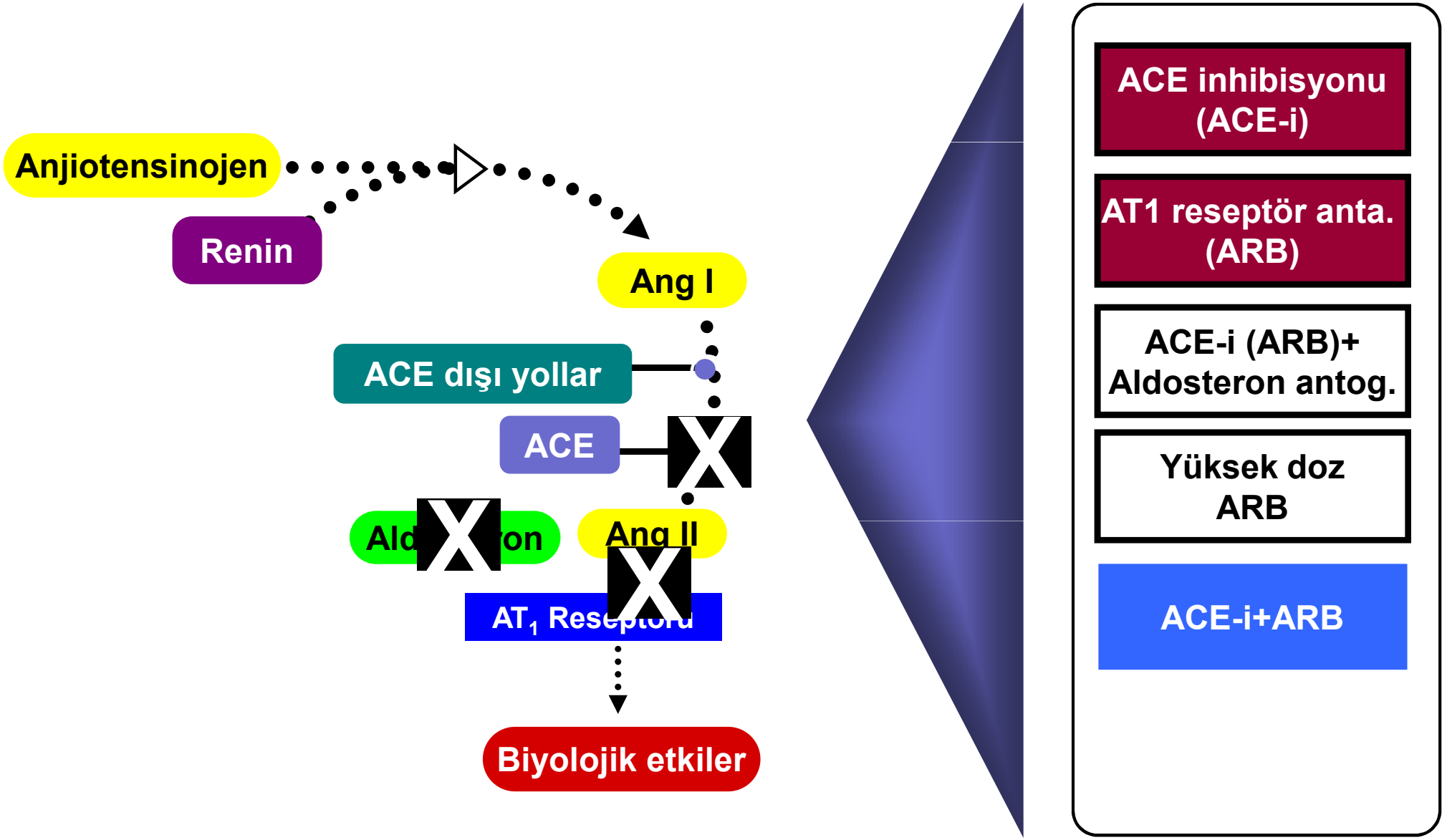
Diyabet-Hipertansiyon
Optimal Kardiyorenovasküler Koruma

- Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) blokajı tedavinin temelidir



- Daha ileri RAAS blokajı

Daha ileri RAAS blokajı



Müller DN & Luft FC. 2006'dan adaptasyon

RAAS: Güncel ve potansiyel hedefler

Anjiotensinojen

Katepsin
Tonin

Renin

Anjiotensin I

ACE2

Non-ACE
Kimaz

ACE

ACE

Anjiotensin II

Anj-(1-7)

AT1

AT2

AT4

AT1-7

Aldosteron

- Vazokonstrük.
- Na retansiyonu
- Oksidatif stress
- Proliferasyon

- Sitokinler
- SVH
- Yararlı etki? (vazodilat.)

Endotel Disfonksiyonu
PAI-1↑

- vd
- antiproliferas.

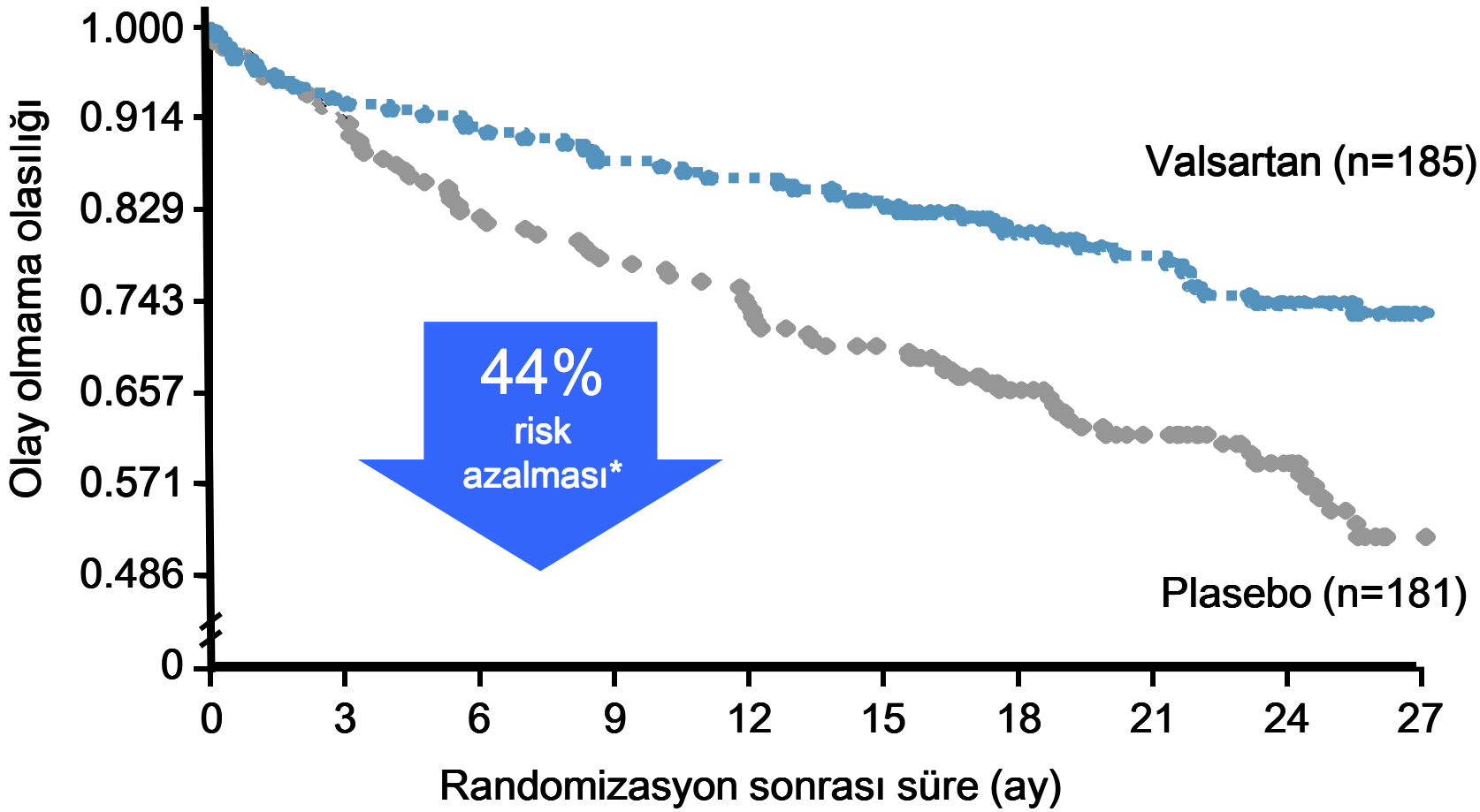
ACE-i + ARB kombinasyonunun fizyolojik temeli

ACE-i avantajları • Anj-II bağlı renin salınımının kısmı inh. • AT2'nin daha az uyarılması (zararlı etkiler) • RAAS inh.'dan bağımsız koruyucu etki	**ARB dezavantajları** • Anj-II ve renin düzeyinde artış • AT2 uyarılması (apoptozis) • Yüksek Ang-II'nin diğer aktif peptidlere metabolize olması
ACE-i dezavantajları • ACE dışı yollardan anj-II oluşumu • İntrarenal ACE inh.'nun olmaması • Anj-II etkilerini kısmen bloke ettiği düşünülen Ang 1-7 oluşumu inh.	**ARB avantajları** • AT1 tam blokajı • AT2 uyarılması sonucu vd • Aldosteron kaçışının olmaması

Daha ileri RAAS blokajı
ACE-i + ARB kombinasyonu?

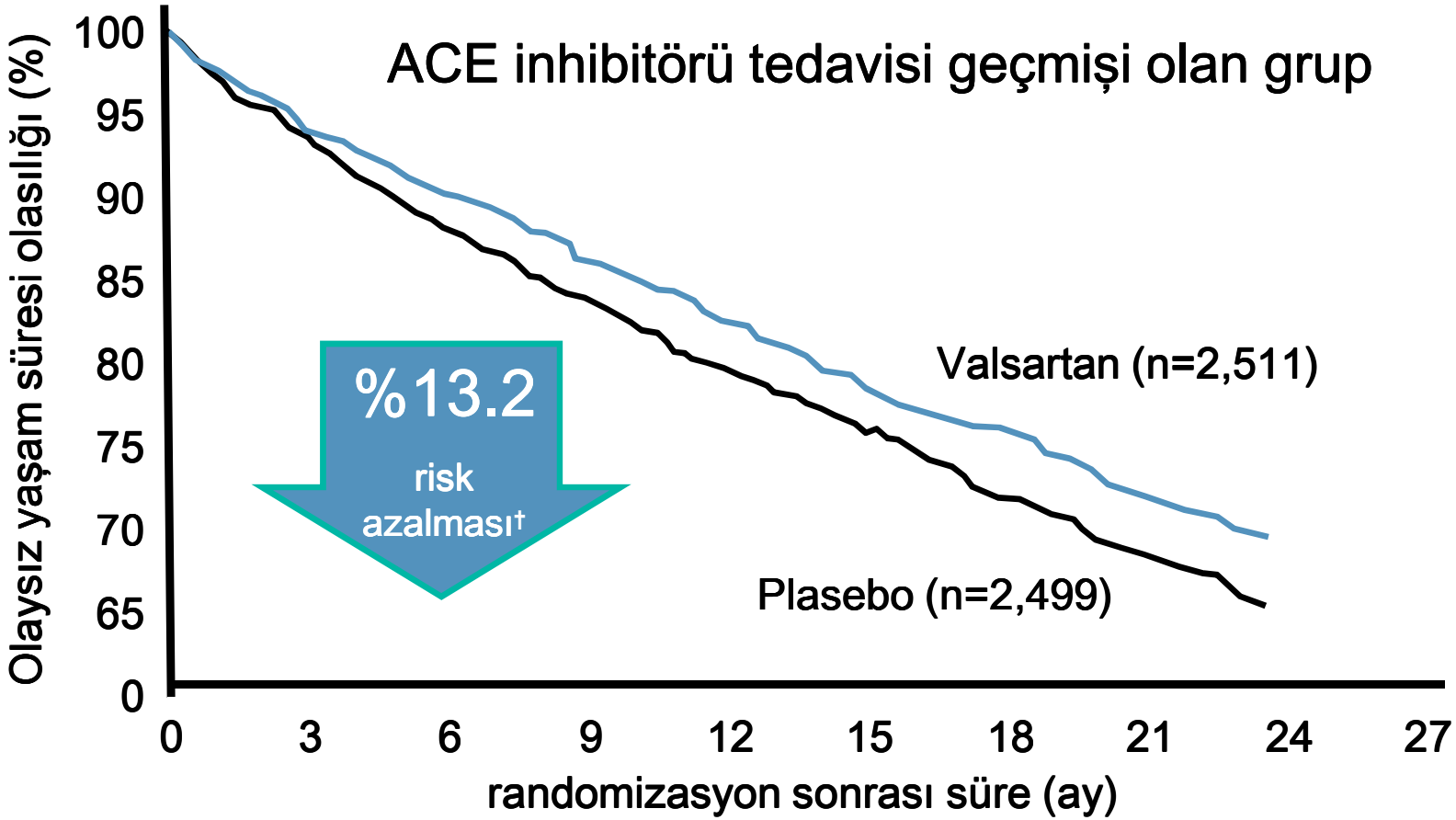
- VAL - HeFT
- CHARM - Added
- VALIANT
- CALM I, CALM II
- COOPERATE
- IMPROVE
- ONTARGET/TRANSCEND

Val-HeFT: ARB, KKY hastalarında Mortalite ve Morbidite Bileşik sonlanım Noktasını %44 azaltır



*p<0.001 morbidite/mortalite; 33% relatif risk (RR; p=0.017) tüm nedenlere bağlı ölüm
Val-HeFT: Valsartan in Heart Failure Trial
Maggioni et al. J Am Coll Cardiol 2002;40:1414–21

Val-HeFT: ARB, tüm populasyonda mortalite ve morbidite* bileşik sonlanım noktasını düşürür.



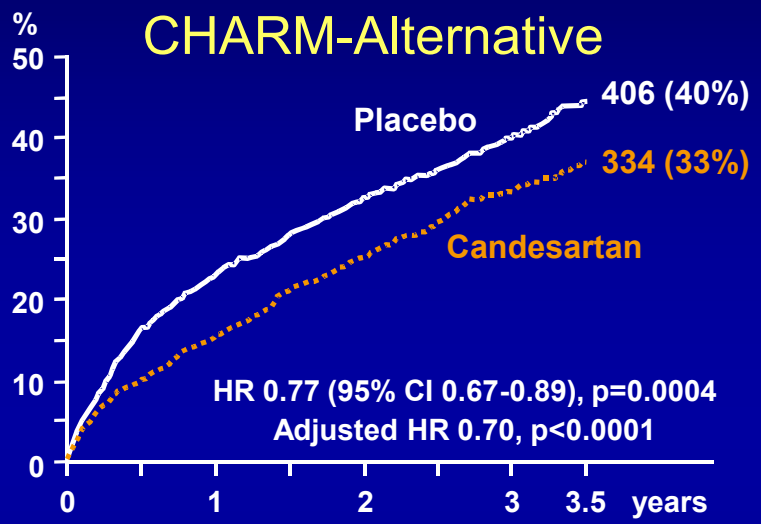
*Tüm nedenlere bağlı ölüm, resüsitasyon yapılmış kardiak arrest, kötüleşen KY için hastaneye yatış veya intravenöz inotroplar veya vasodilatörlerle tedavi

Val-HeFT: Valsartan in Heart Failure Trial †p=0.009

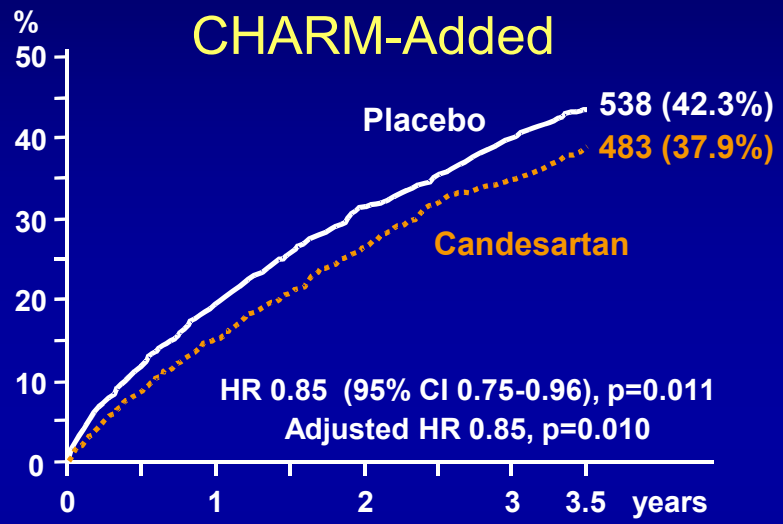
Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667–75

CHARM: KV mortalite ve KKY hospitalizasyon

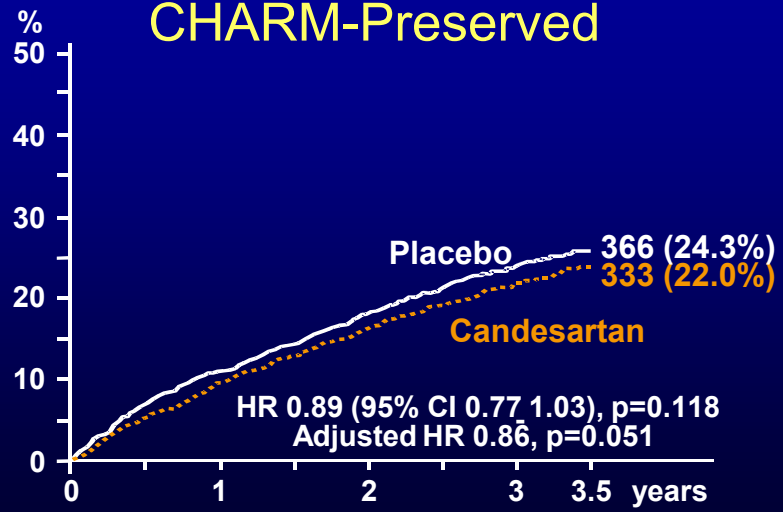
CHARM-Alternative



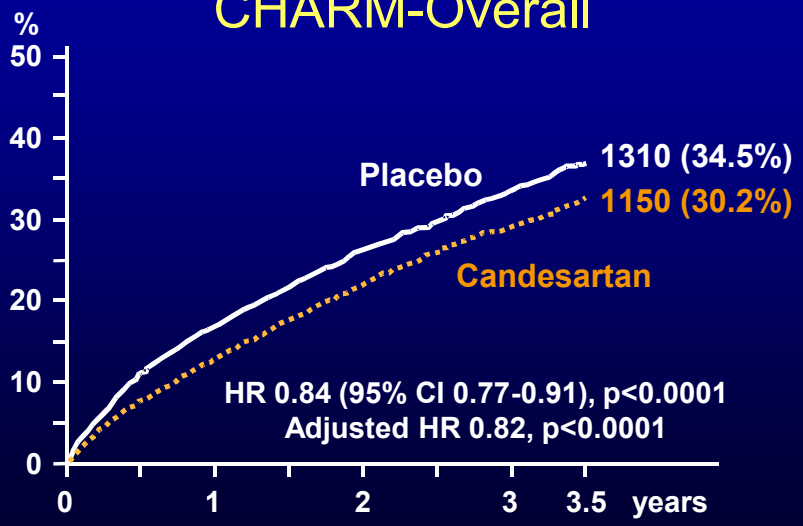
CHARM-Added



CHARM-Preserved



CHARM-Overall



CHARM Lancet 2003

ONTARGET ve TRANSCEND
Çalışma dizaynı ve sonlanım noktaları

DM alt gurubuda içeren yüksek riskli hastalar

ACE-i tolerasyonu

Evet

Hayır

3 hafta

ONTARGET
N=25,620

3 hafta

TRANSCEND
N=5,776

Telmisartan 80 mg

Ramipril 10 mg

Telmisartan 80 mg + Ramipril 10 mg

Telmisartan 80 mg

Plasebo

İzlem süresi; 3.5- 5.5 years

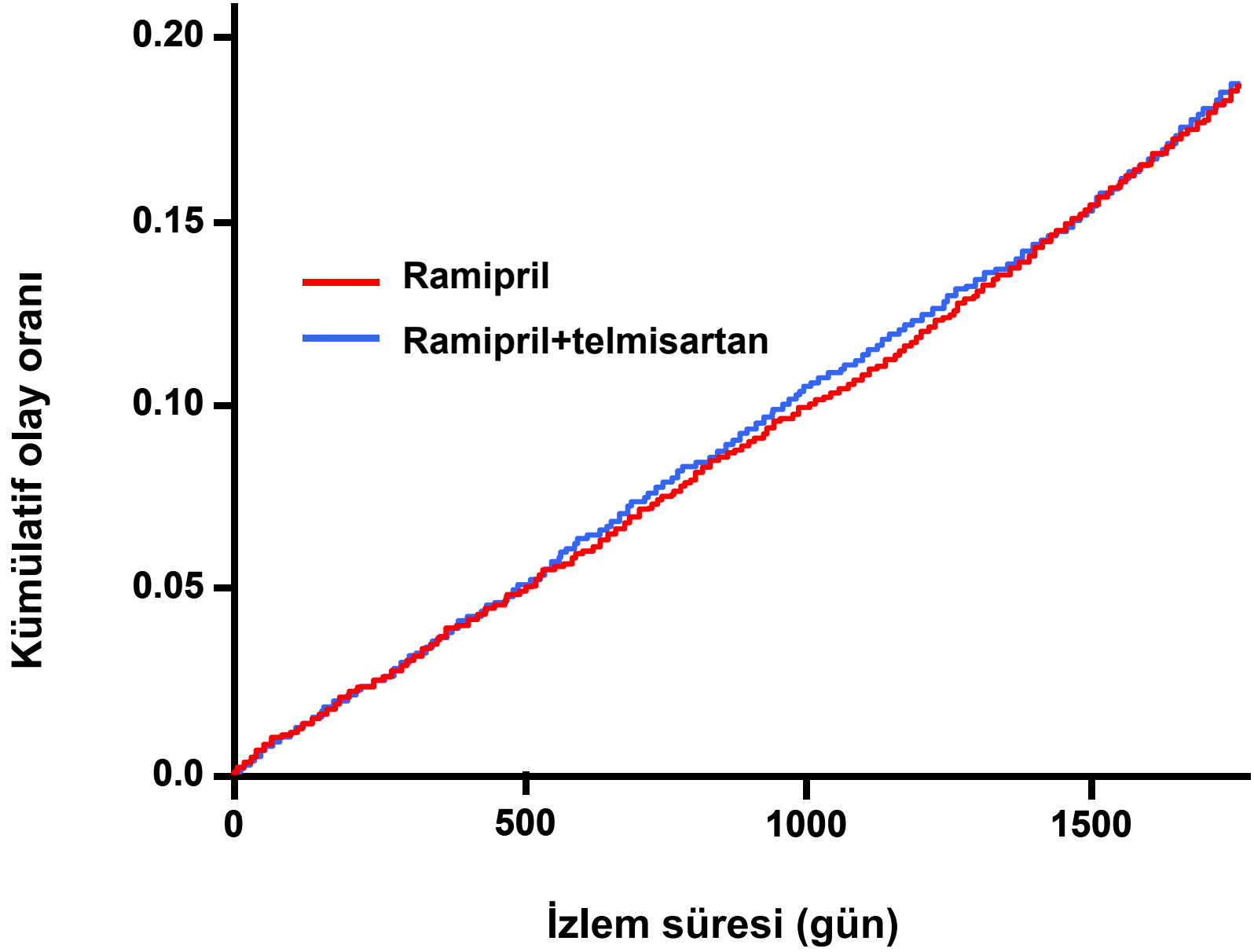
Primer sonlanım

KV mortalite, nonfatal MI, nonfatal inme, veya KKY'ne bağlı hastaneye yatış

Am Heart J. 2004;148:52-61 (A).

ONTARGET

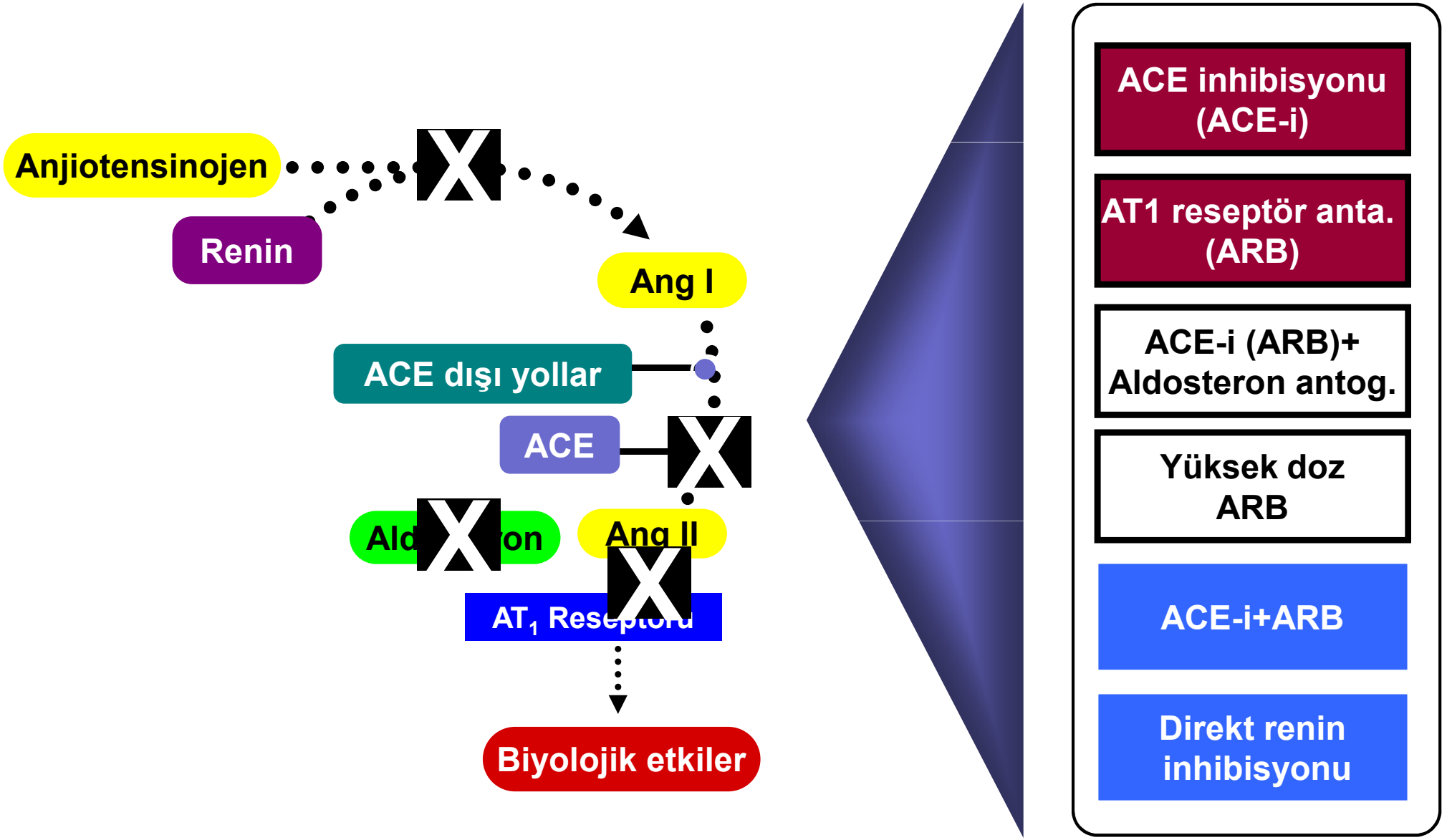
Primer sonlanıma kadar süre



Daha ileri RAAS inhibisyonu
ACE-i + ARB kombinasyonu?

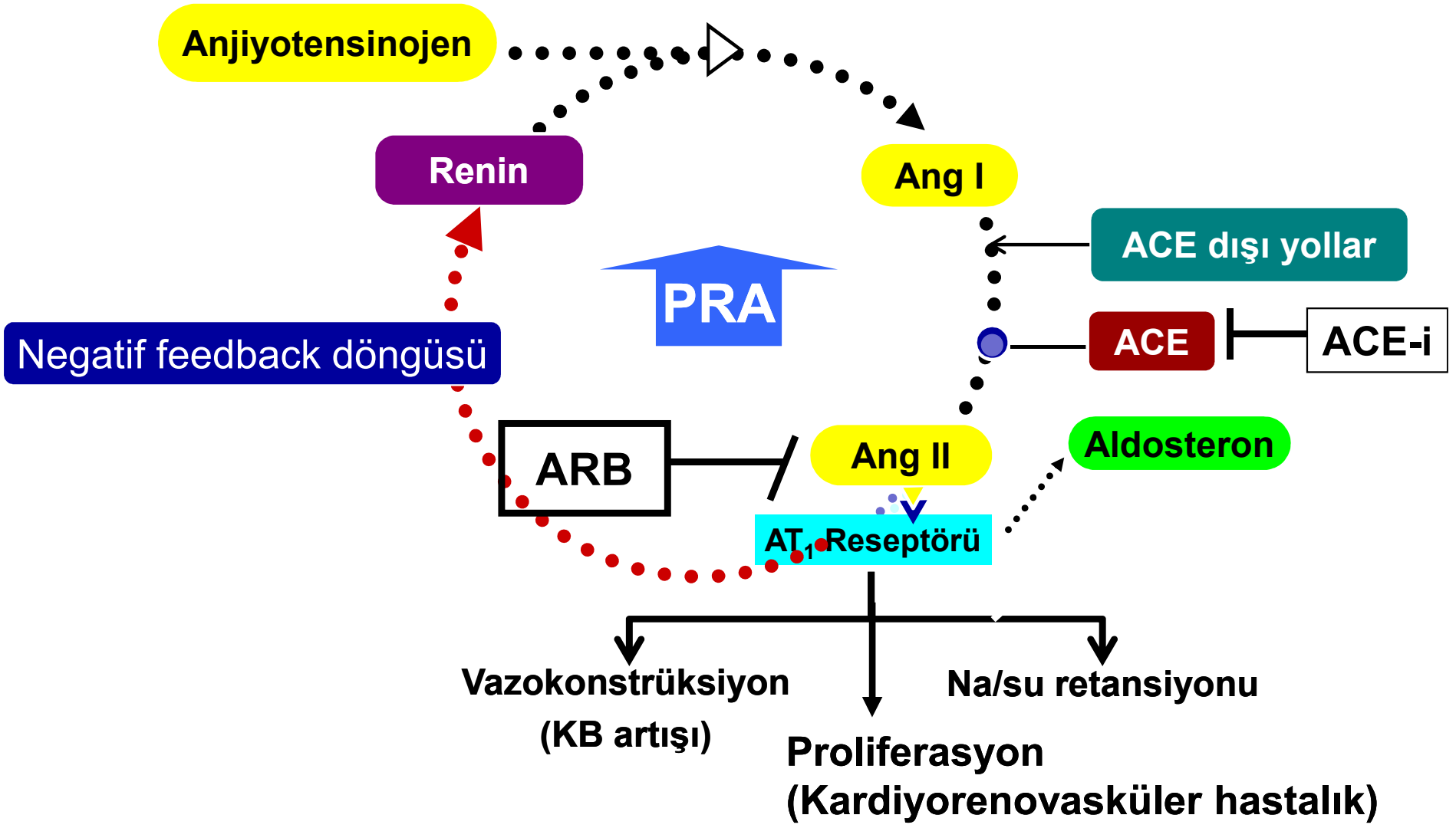
- Fizyolojik tamamlayıcı etki
- ACE-i ile görülen kaçışın önlenmesi
- Kalp yetmezliğinde elde edilen potansiyel yarar
- Proteinüride daha fazla azalma

Daha ileri RAAS blokajı



Müller DN & Luft FC. 2006'dan adaptasyon

ACE-i ve ARB, Renin düzeyini artırır



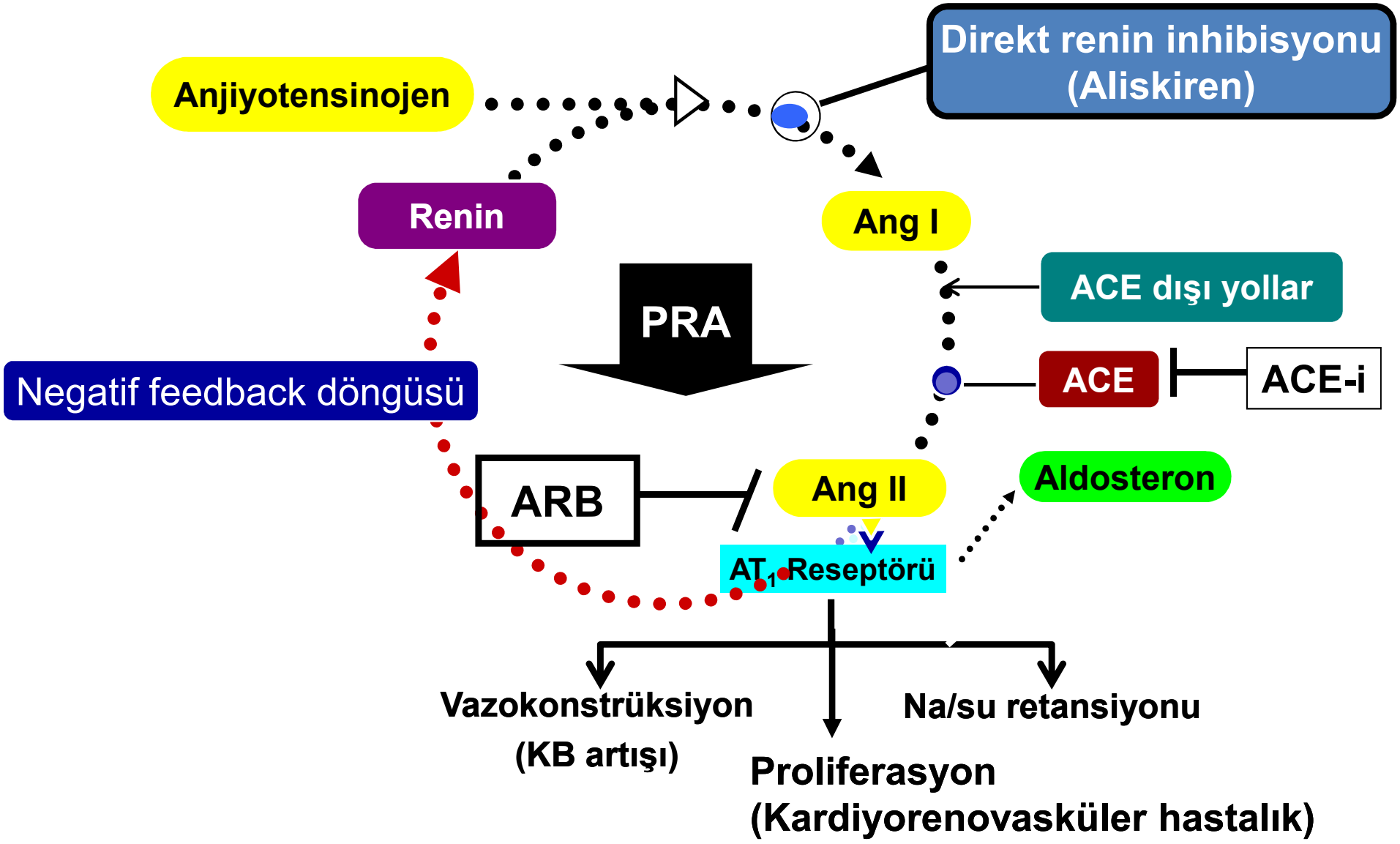
Yüksek PRA, KVH'la ilişkilidir

PRA ↑

- **1994** → Rouleau JL, *et al.* – SAVE: post-MI hastalar ağır KKY, bileşik KV olaylar ve mortalite ile ilişkili
- **1997** → Alderman MH, *et al.* – Hipertansif hastalar ↑ MI ile ilişkilidir
- **2004** → Latini R, *et al.* – Val-HeFT: KKY hastaları ↑ KV morbidite ve mortalite ile ilişkili
- **2008** → Vergaro G, *et al.* – KKY hastaları KV olayların ↑ sıklığı ile ilişkili
- **2009** → Bair TL, *et al.* – Intermountain Heart Registry: KAH hastaları KV olayların ↑ sıklığı ile ilişkilidir

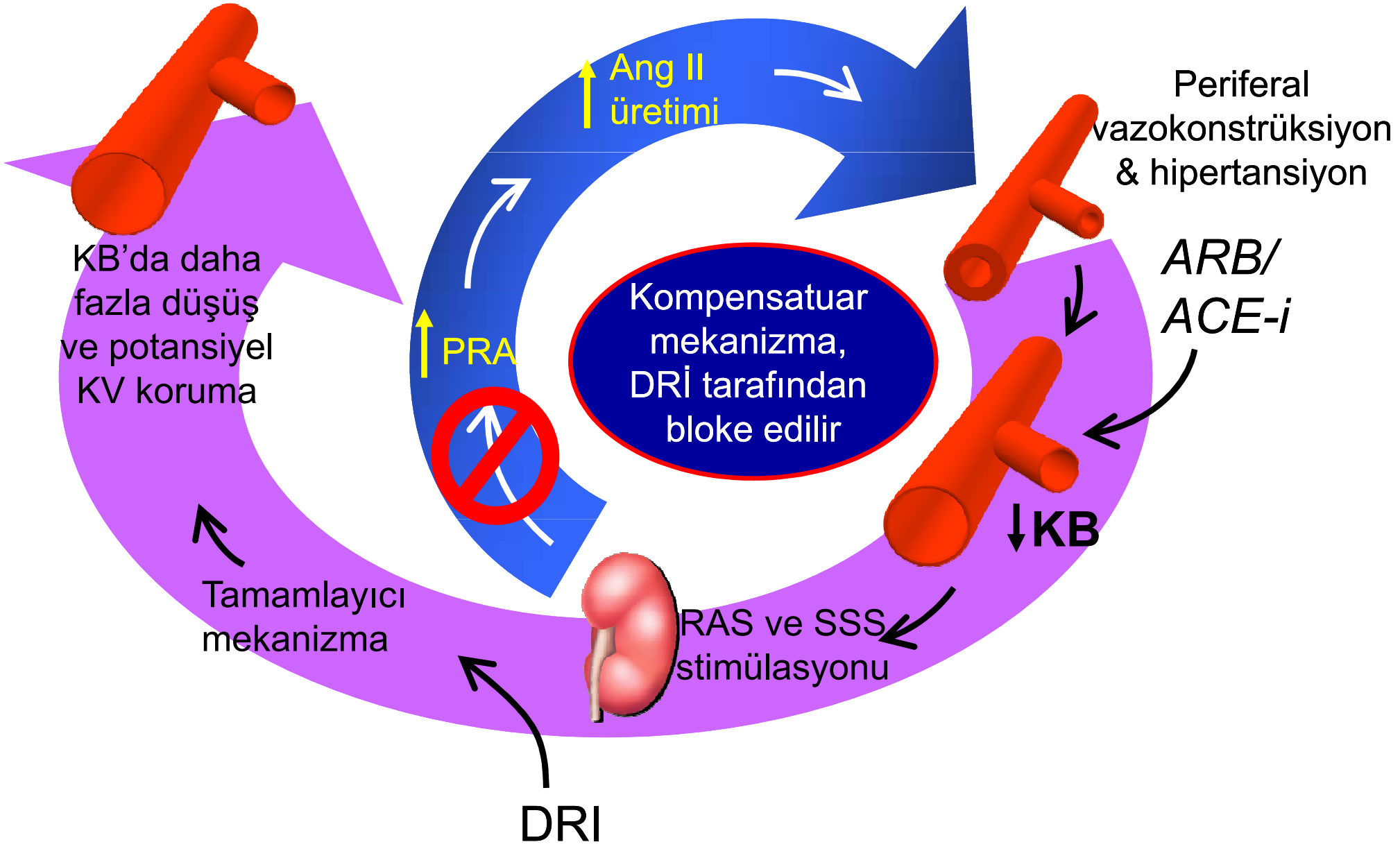
Rouleau *et al.* J Am Coll Cardiol 1994;24:583–91; Alderman *et al.* Am J Hypertens 1997;10:1–8; Latini *et al.* Eur Heart J 2004;25:292–9; Vergaro *et al.* Eur Heart J 2008;29(Suppl.):393 [Abstract]; Bair et al. Presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 29–31 March 2009, Orlando, USA

Direkt Renin İnhibisyonu (Aliskiren); PRA, Anjiotensin ve Anjiotensin II düzeyini düşürür

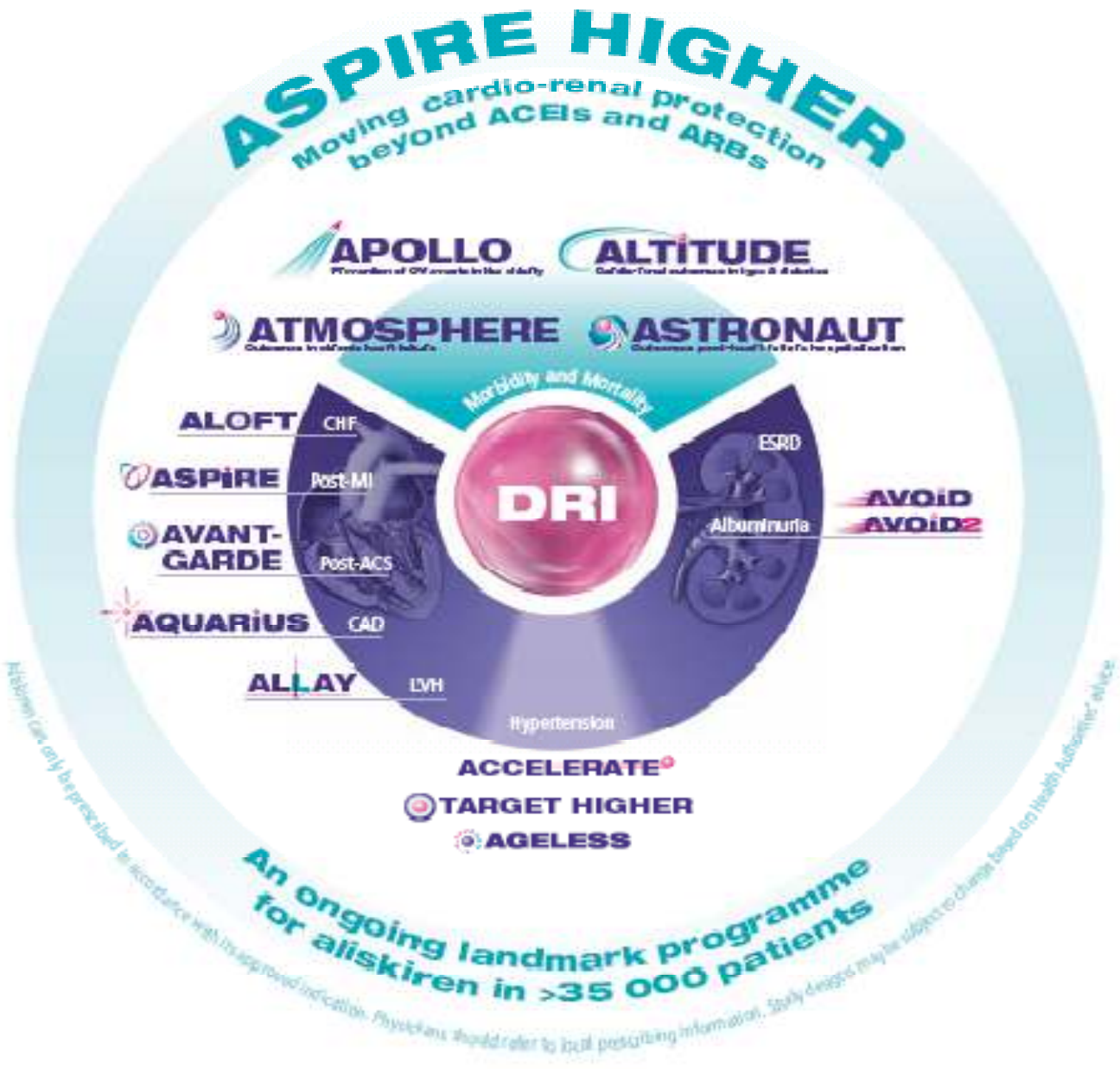


Daha ileri RAAS inhibisyonu

ACE -i (ARB) + Direkt renin inhibisyonu



HT tedavisinde ve KV korumada; Aliskiren



Hipertansiyon & Kardiyorenal koruma; Optimal RAAS inhibisyonu

	ACE-I	ARB	Kombinasyon	DRI
KB düşüşü	✓	✓	++	✓
Kalp yetmezliği	✓	✓	++	?
MI	✓	✓	-	?
Kronik böbrek hastalığı	✓	✓	?	?
Vasküler hastalık	✓	?	?	?

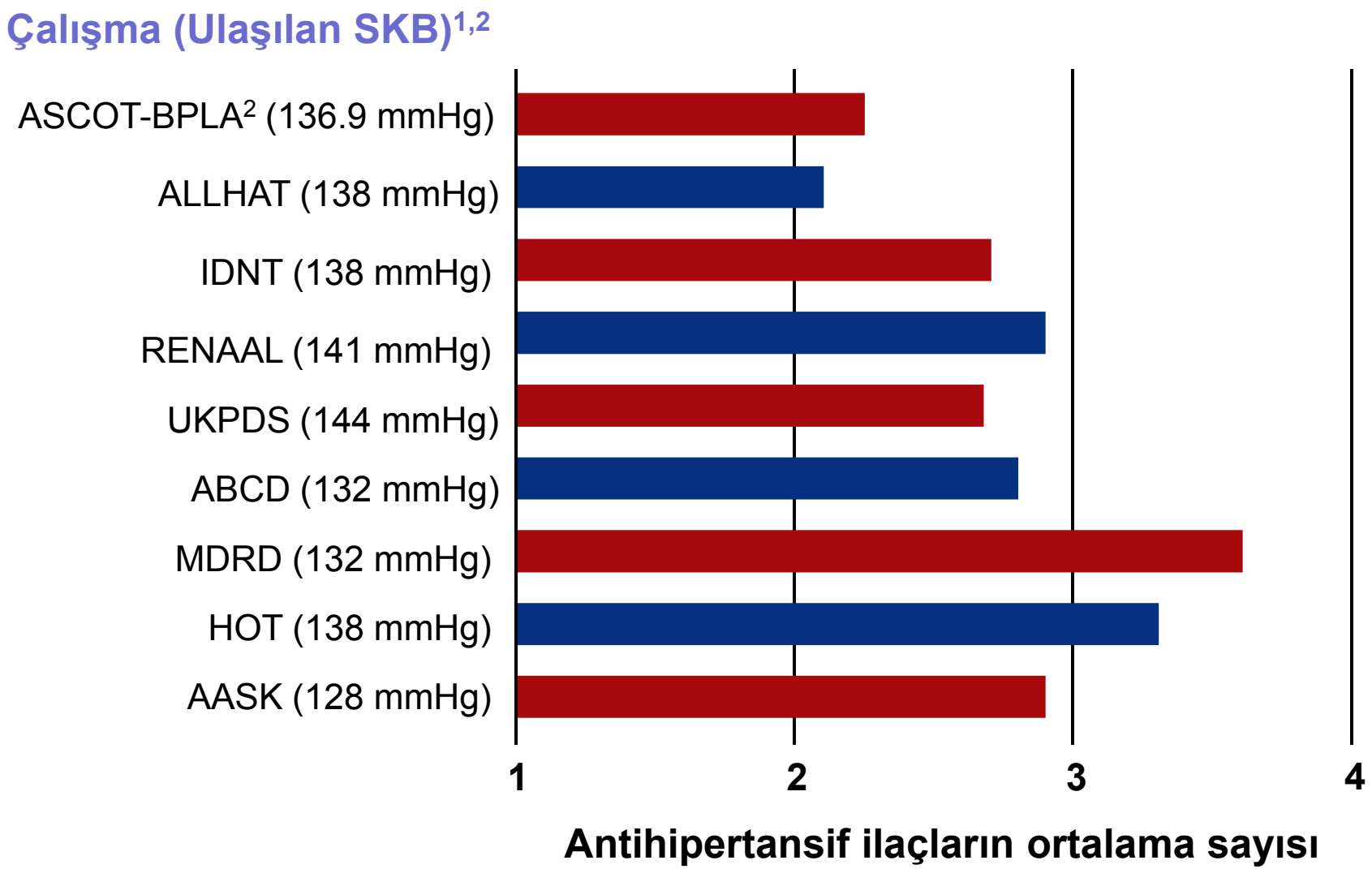
Diyabet-Hipertansiyon
Optimal Kardiyorenovasküler Koruma

- Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) blokajı tedavinin temelidir
- Daha ileri RAAS blokajı ?

+

- Çoğu hastada birden fazla antihipertansif gerekliliği
- Diüretik veya kalsiyum kanal bloker ile kombinasyon

KB hedefine ulaşmak için birden fazla antihipertansif ajan gereklidir



1. Bakris ve ark. Am J Med 2004;116(5A):30S–38S **2.**Dahlöf ve ark. Lancet 2005;366:895–906

KV koruma & Kombinasyon tedavisi
(RAAS Blokajı +……)

RAAS blokajı	
+ KKB	**+ Diüretik**
▸ İki farklı mekanizmaya etki: • PVD'de düşme • Nörohumeral ▸ Additif etki ▸ Etkin KB düşüşü ▸ Güvenirlilik/iyi tolerasyon/Klinik yarar ▸ Yan etki nötralizasyonu (Ayak bileği ödemi)	▸ İki farklı mekanizmaya etki • Tuz/volüm • Nörohumeral ▸ Additif etki ▸ Etkin KB düşüşü ▸ Güvenirlilik/iyi tolerasyon/Klinik yarar ▸ Yan etki nötralizasyonu (volüm retansiyonu, hiperkalemi)

Sonuç olarak
DM&HT; Optimal Kardiyovasküler Koruma

RAAS blokajı yapan ilaçlar tercih edilmeli

Hedef; KB'nın düşürülmesi

Kombinasyon tedavisi

Yanısıra hedef; daha iyi KV koruma

(Obezite, metabolik sendrom, dislipidemi)

(DM gelişiminin önlenmesi/geciktirilmesi)

Yanısıra hedef proteinüri