

ARB'ler ile RAAS Blokajında Güncel Gelişmeler

Prof. Dr. Barış İlerigelen

**İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

Güncel Tıp Akademisi - 18 Nisan 2009

Hipertansiyon Tedavisinde Hangisi ilk Seçenek Olabilir ?

Diüretik

**Beta
Bloker**

**Kalsiyum
Antagonisti**

**ACE
İnhibitörü**

**All
Reseptör
Blokeri**

Hepsi olabilir, ancak ilaçların kontrendikasyonları dikkate alınmalıdır
(Örneğin gebelik sırasında ACE İnhibitörü ve All Reseptör Blokeri kontrendikedir)

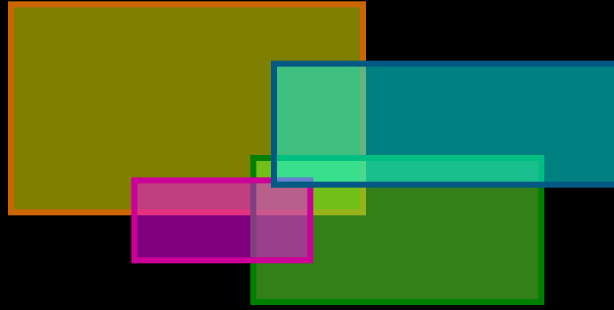
Alfa Bloker

Prostat hipertrofisinde ilk seçenek olarak düşünülebilir

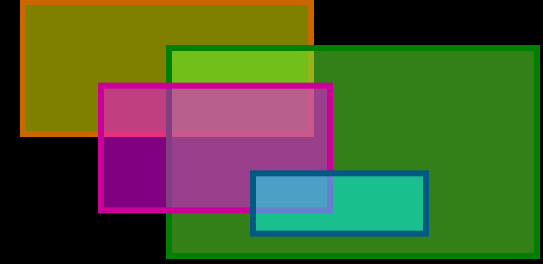
Metil Dopa

Gebelik sırasında ilk seçenek olarak düşünülebilir

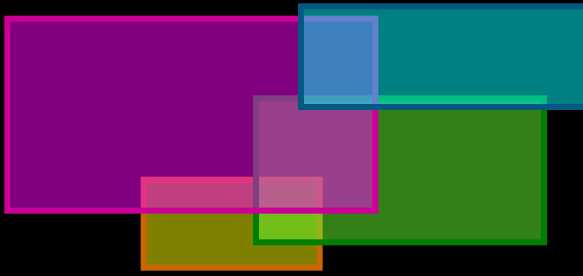
Antihipertansif İlaç Seçimindeki Temel Sorun



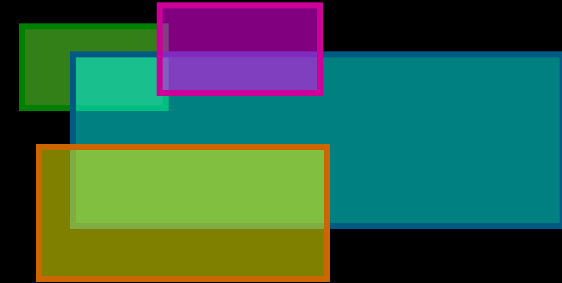
Hasta 1



Hasta 2



Hasta 3



Hasta 4

- RAAS
- Sempatik Sinir Sistemi
- Sodyum Faktörü
- Diğer Faktörler

RAAS Blokajının Yararı

Kardiyovasküler Ölüm

KAH / Mİ / KY

İNME

**ACTION, CAMELOT, HOPE,
EUROPA, PEACE, PROGRESS**

PRESERVE, LIFE

SVH,

Ateroskleroz

**KB düşüşü
Organ koruması**

**INSIGHT-IMT, ELSA,
PREVENT, NORMALISE,
SECURE**

ENCORE, TREND

**Endotel
Disfonksiyonu**

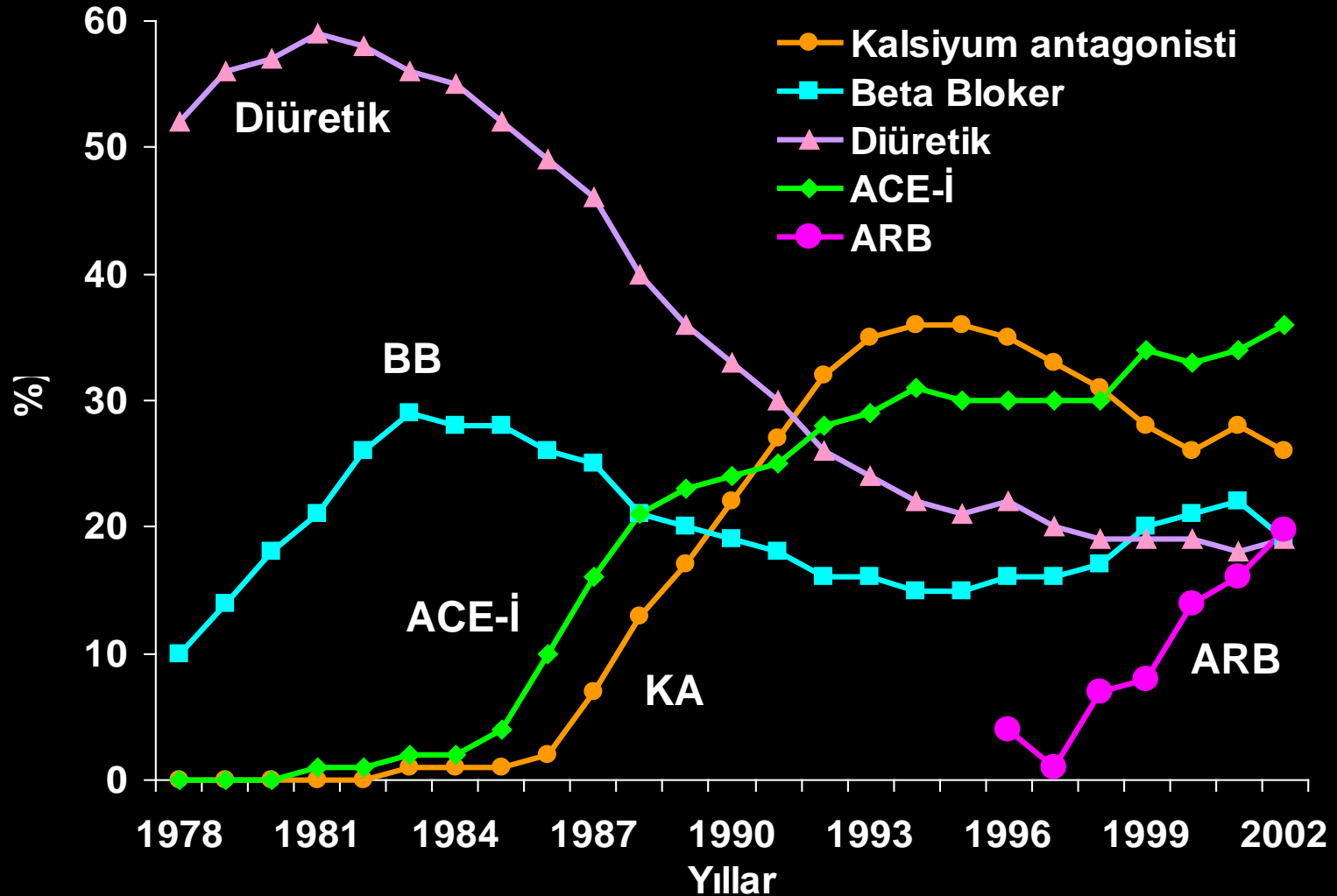
Hipertansiyon

**INSIGHT, ABCD, FACET,
CAPPP, UKPDS**

Antihipertansif İlaç Seçiminde Öncelikler

	Diüretik	Beta Bloker	Kalsiyum Antagonisti	ACE İnhibitörü	All Reseptör Blokeri
Mİ sonrası					
Kalp Yetersizliği					
Angina Pektoris					
Böbrek yetersizliği					
Diyabet					
Metabolik Sendrom					
Gebelik					
İzole Sistolik Hipertansiyon					
Mikroalbüminüri					
Sol Ventrikül Hipertrofisi					
Kalıcı AF					
Tekrarlayan AF					
Periferik Arter Hastalığı					

Hipertansiyon Tedavisinde İlaç Seçimi



IMS Health NDTI, 1978-2002

ARB Çalışmalarının Tarihçesi

Yıllar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
KY		ELITE II	Val-HeEFT	CHARM				I-PRESERVE				
Mi			OPTIMAAL	VALIANT								
KV			LIFE	SCOPE	VALUE	ONTARGET	TRANSCEND	ACTIVE-I				
Renal		RENAAL	IDNT	IRMA2	MARVAL	DETAIL					ROADMAP	

Sonuçlanmış Olan En Güncel ARB Çalışmaları

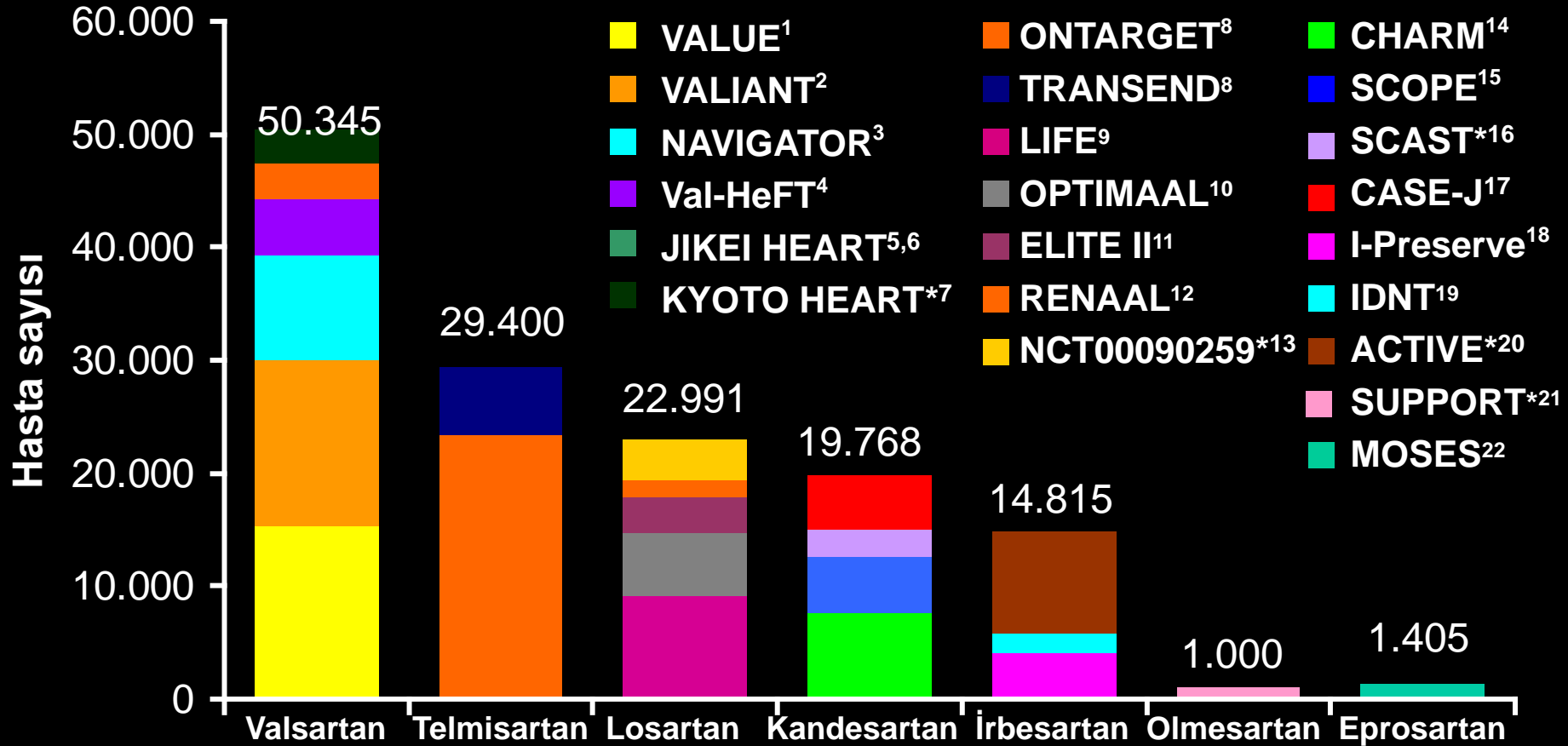
Yıllar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
KY												
Mİ												
KV												
Renal												

I-PrRESERVE

ONTARGET

TRANSCEND

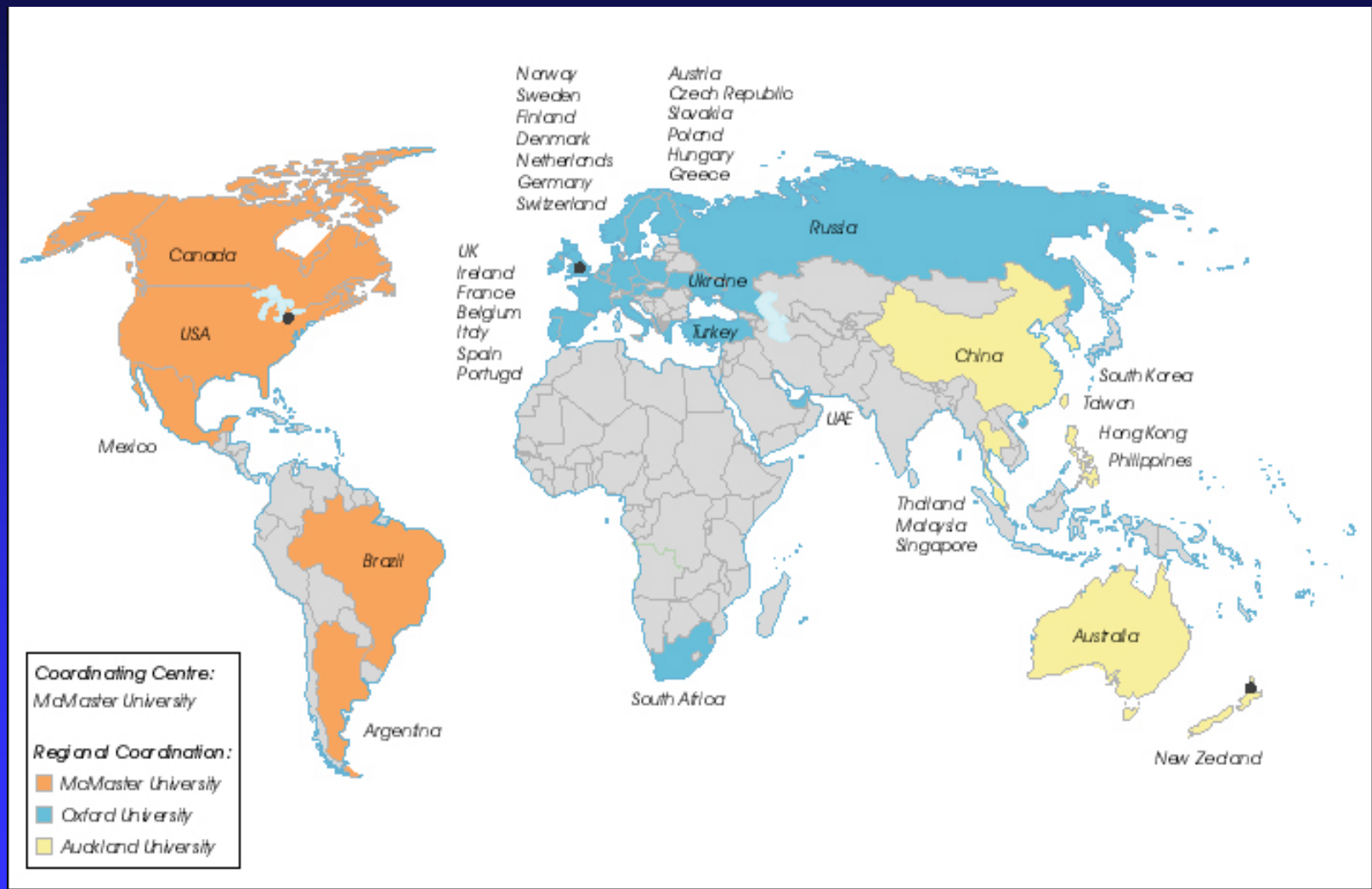
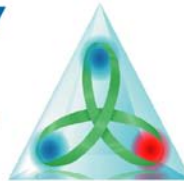
ARB'lerle Yapılan Mortalite & Morbidite Çalışmalarına Hasta Katılımı



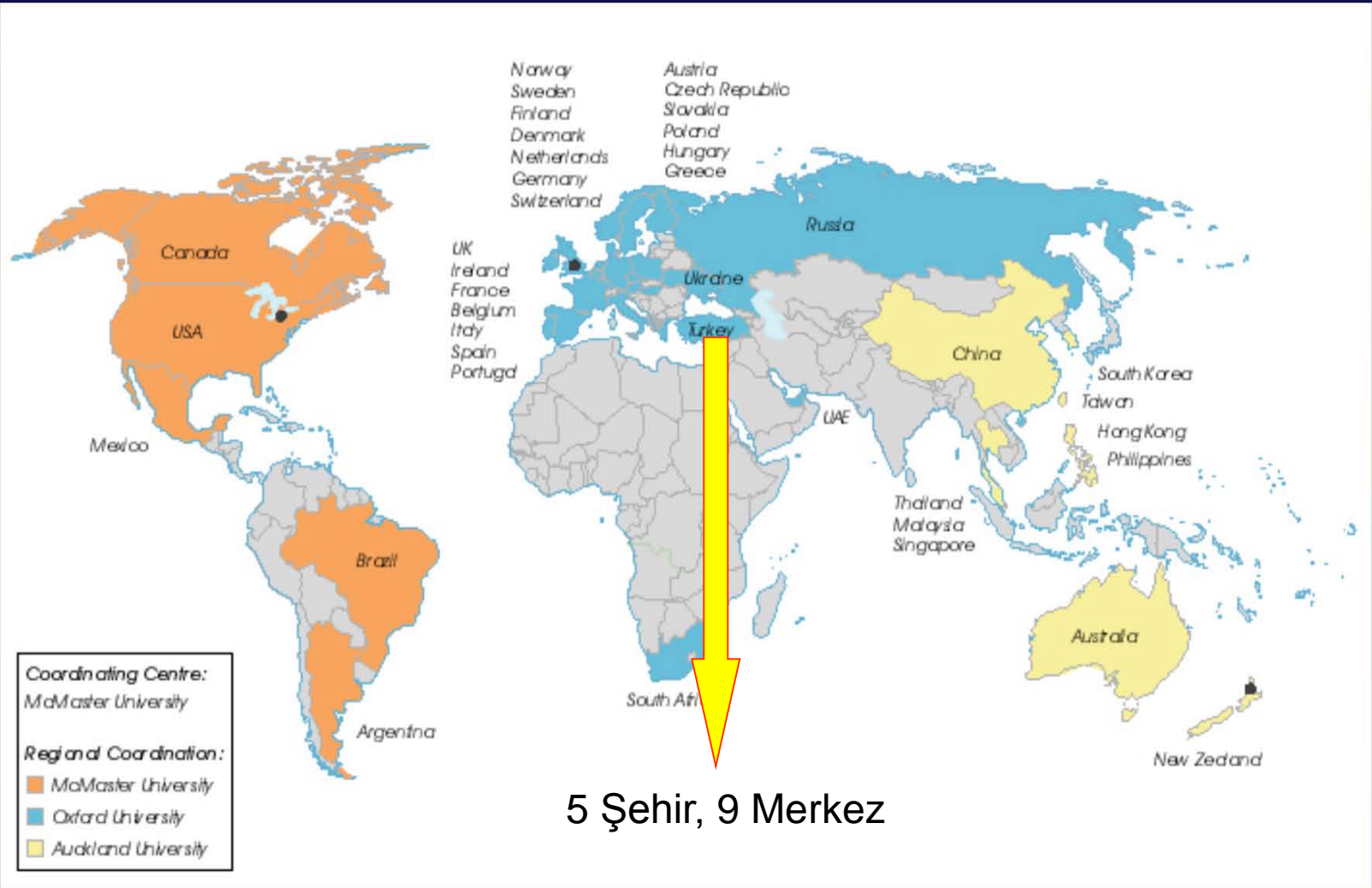
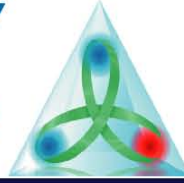
¹Julius et al. Lancet 2004;363:2022–31; ²Pfeffer et al. NEJM 2003;349:1893–906; ³www.novartis.com; ⁴Cohn et al. NEJM 2001;345:1667–75; ⁵Mochizuki et al. Lancet 2007;369:1431–9; ⁶http://clinicaltrials.gov (NCT00149227)
⁷www.ontarget-micardis.com; ⁸Dahlof et al. Lancet 2002;359:955–1003; ⁹Dickstein et al. Lancet 2002;360:752–60;
¹⁰Pitt et al. Lancet 2000;355:1582–7; ¹¹Brenner et al. NEJM 2001;345:861–9; ¹²http://clinicaltrials.gov (NCT00090259)
¹³www.atacand.com; ¹⁴Papademetriou et al. J Am Coll Cardiol 2004;44:1175–80; ¹⁵http://clinicaltrials.gov (NCT00120003); ¹⁶Ogihara J Hypertens 2006;24(Suppl. 4):S30; ¹⁷Carson et al. J Card Fail 2005;11:576–85; ¹⁸Lewis et al. NEJM 2001;345:851–60; ¹⁹http://clinicaltrials.gov (NCT00249795); ²⁰http://clinicaltrials.gov (NCT00417222);
²¹Schrader et al. Stroke 2005;36:1218–26.

*Beklenen katılım

ONTARGET TRANSCEND



ONTARGET TRANSCEND



ONTARGET ve TRANSCEND Çalışma Tasarımı ve Sonlanımlar

KY olmayan, ama kalp hastalığı diyabet, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, inme ya da geçici iskemik atak öyküleri olan, >55 yaş hastalar

ACE-İ tolere edebiliyor mu ?

Evet

Hayır

ONTARGET
N=25.620

TRANSCEND
N=5.776

3-hafta run-in

3-hafta run-in

Telmisartan
80 mg
n=7.800

Ramipril
10 mg
n=7.800

Telmisartan 80 mg +
Ramipril 10 mg
n=7.800

Telmisartan
80 mg
n=3.000

Plasebo
n=3.000

İzlem Süresi 3.5-5.5 yıl

Primer
sonlanım

KV ölüm, fatal olmayan Mi, fatal olmayan
inme, ya da KY nedeniyle hospitalizasyon

ONTARGET Çalışma Programı

Başlangıç özellikleri

ONTARGET TRANSCEND

(n=25.620)

(n=5.304*)

Demografi		
Yaş (yıl)	66,4	67,0
Erkek (%)	73,3	57,5
Fizik muayene		
Giriş döneminde KB (mm Hg)	143\82	142\82
Randomizasyonda KB (mm Hg)	134\77	135\78
Vücut kitle endeksi	28,2	28,3
Bel-kalça oranı	0,9	0,9
Tıbbi geçmiş		
Hipertansiyon	68,3	75,0
MI	48,7	46,3
Stabil anjin	34,8	36,5
İnme/TİA	20,7	21,6
Kladikasyon	11,8	10,2
Diyabet	37,3	35,0
Sigara kullanımı	12,5	9,5

ACE İnhibitörleri İle Yapılan KV Koruma Çalışmaları

Çalışma	ACE inhibitörü	Alınma Kriteri	Primer sonlanım
HOPE N = 9297 (4.5 yıl)	Ramipril 10 mg	Vasküler hastalık* (%80 KAH) EF ≥ %40 KY yok Yaş ≥55	KV ölüm, Mİ, inme
EUROPA N = 12,218 (4.2 yıl)	Perindopril 8 mg	KAH KY yok Yaş ≥18	KV ölüm, Mİ, Kardiyak arrest
PEACE N = 8290 (4.8 yıl)	Trandolapril 4 mg	KAH EF > %40 Yaş ≥ 50	KV ölüm, Mİ, Koroner revaskülarizasyon

*ya da diyabet + ≥1 KV risk faktörü

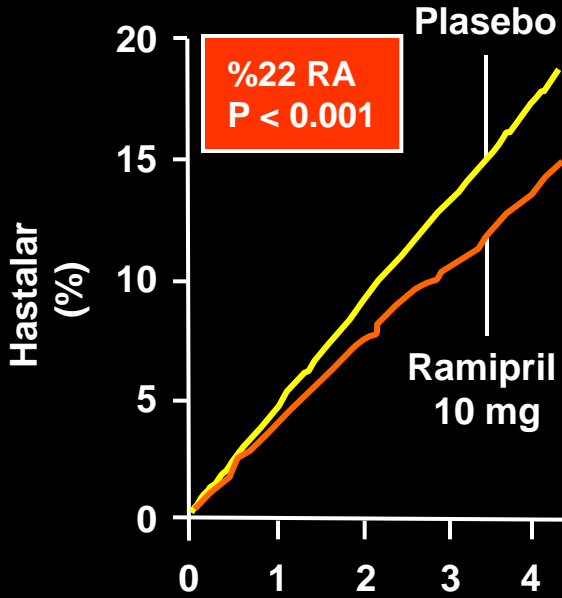
HOPE Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000.

EUROPA Investigators. *Lancet.* 2003.

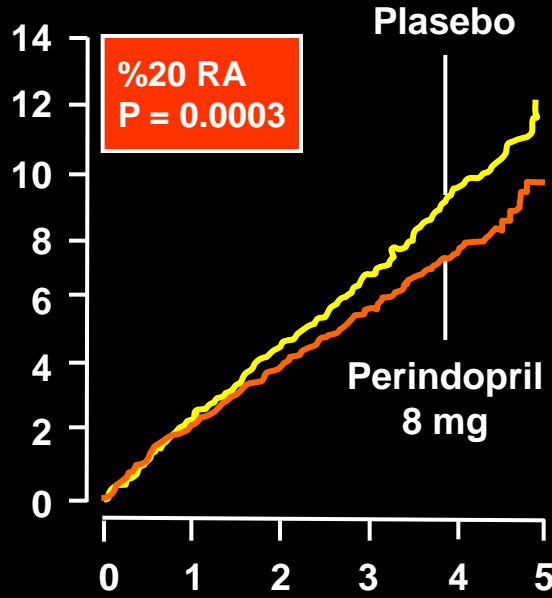
PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2004.

HOPE, EUROPA, PEACE: Primer Sonlanımlar

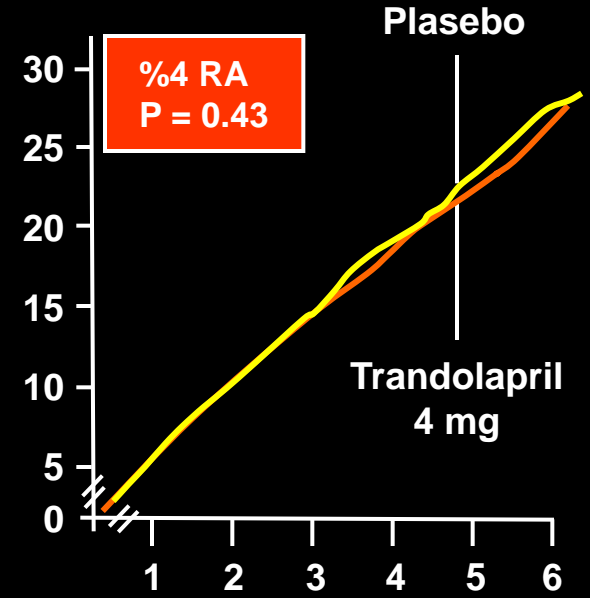
HOPE



EUROPA



PEACE



Zaman (yillar)

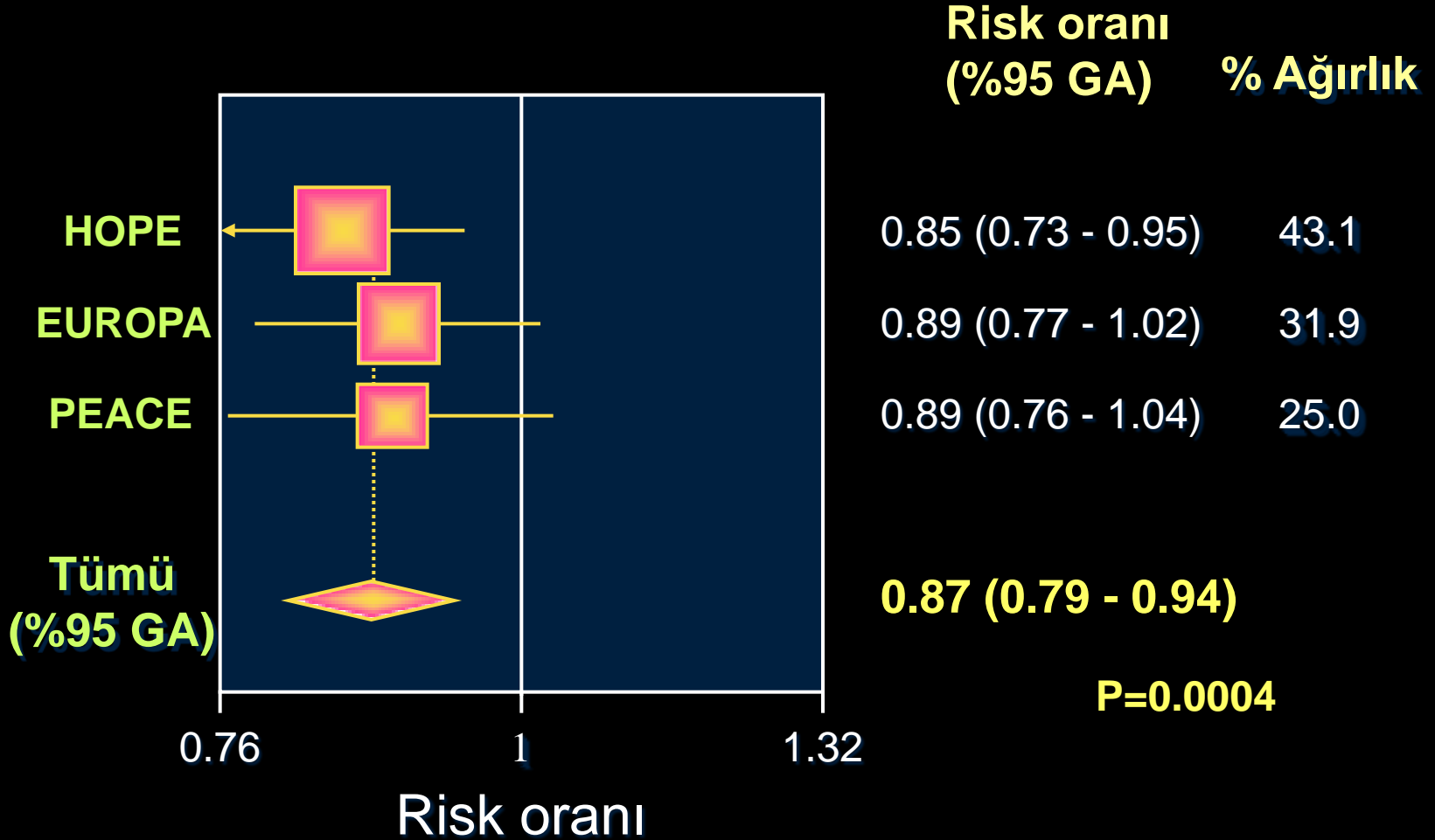
RA = risk azalması

HOPE Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000.

EUROPA Investigators. *Lancet.* 2003.

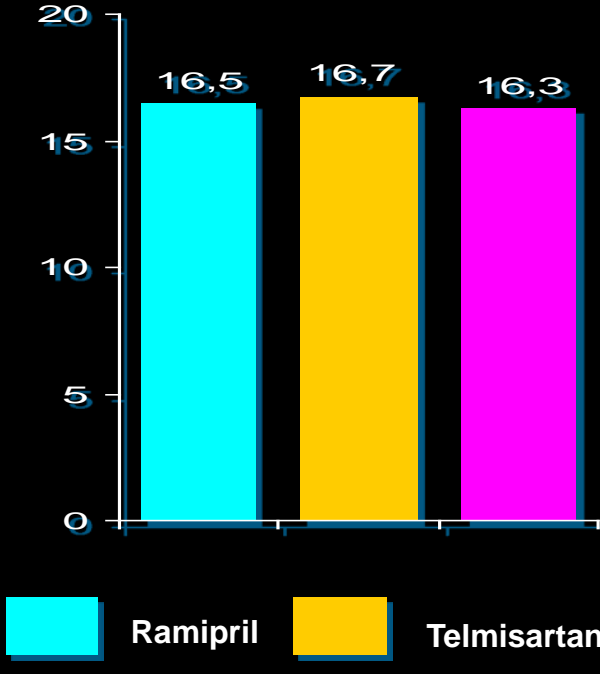
PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2004.

HOPE, EUROPA, PEACE: Mortalite



ONTARGET

Primer sonlanım:



Sonuçlar

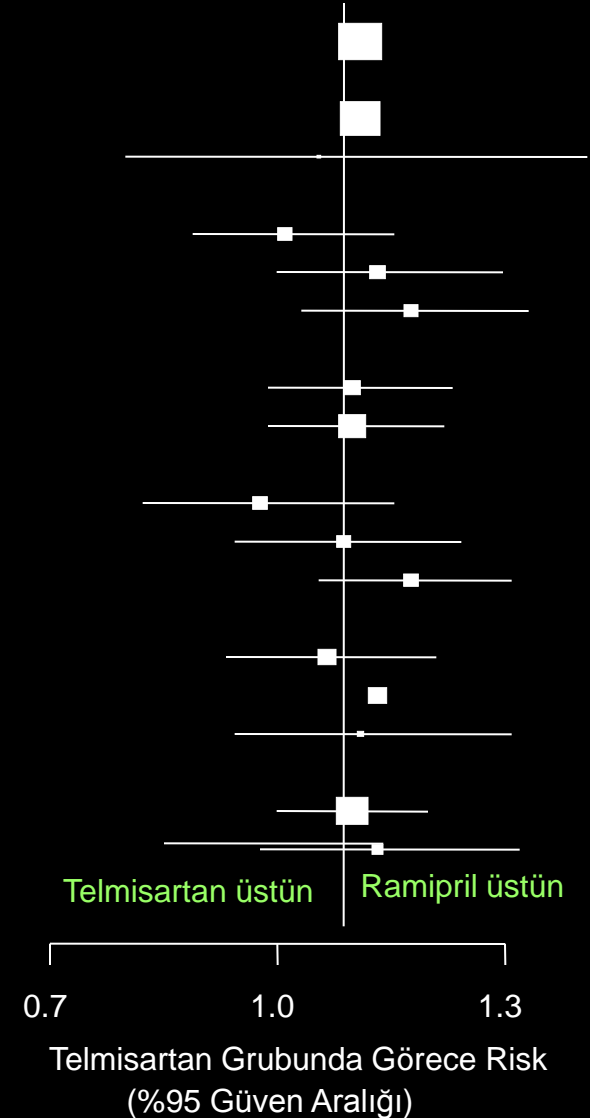
- Ramipril ile Telmisartan arasında fark yok
- RR = 1.01 [%95 GA, 1.01 (0.94 – 1.09)]
- Ramipril ile kombinasyon tedavisi arasında fark yok– RR =0.99 [% 95 GA, (0.92 – 1.07)]

Önceden Belirlenmiş Altgrup Analizi

ONTARGET

Hasta sayısı
Ramipril Grubunda
Birincil Sonlanım
İnsidansı

Birincil Sonlanım	17.118	16.4
KVH Öyküsü +	15.627	16.7
KVH Öyküsü -	1.486	13.1
SKB < 134	5.704	16.2
134 - 150	6.042	14.9
> 150	5.352	18.3
Diyabet +	6.390	20.6
Diyabet -	10.723	14.0
HOPE Risk Puanı Düşük	5.709	10.4
HOPE Risk Puanı Orta	5.664	15.0
HOPE Risk Puanı Yüksek	5.745	23.8
Yaş < 65	7.319	13.0
65 - 75	7.310	17.2
> 75	2.489	24.1
Erkek	12.537	16.7
Kadın	4.581	15.7



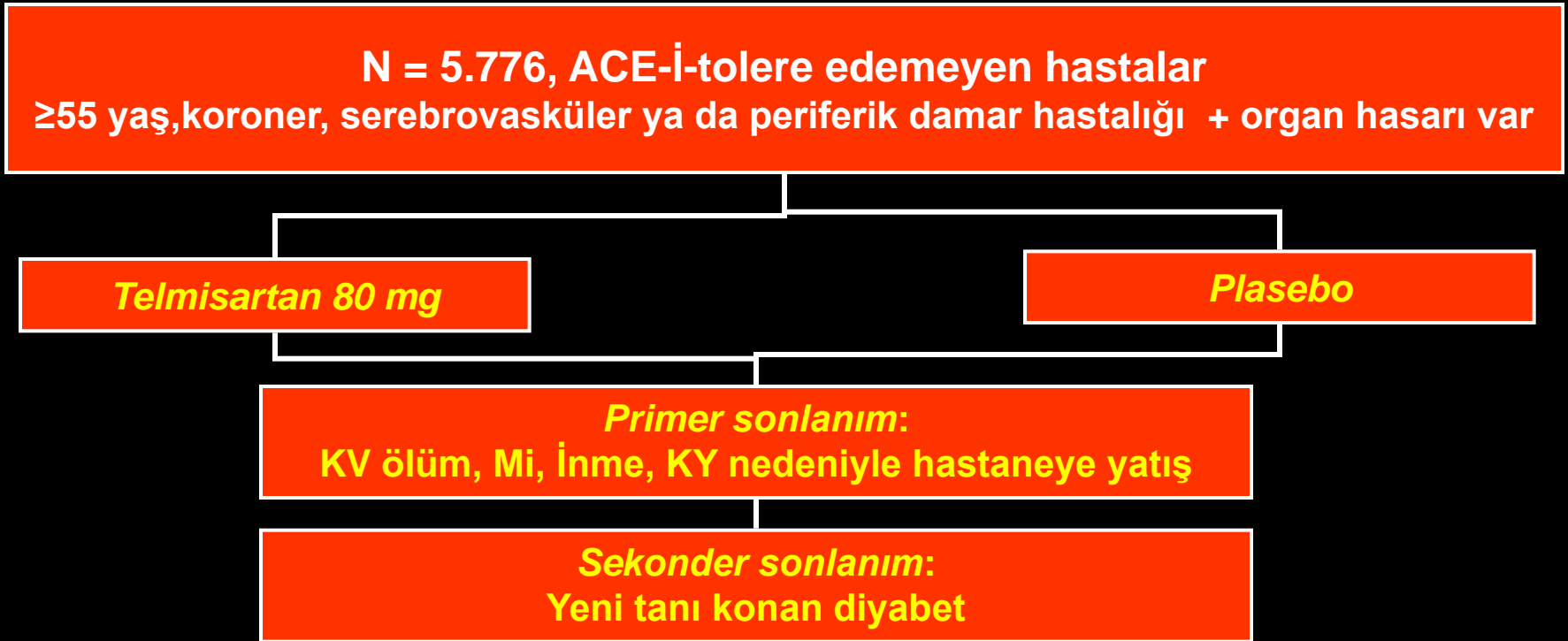
Çalışma İlaçlarına Uyum (%)

Randomizasyon	Ramipril grubu	Telmisartan grubu
1. Yıl	89.5	92.3
2. Yıl	85.6	88.8
4. Yıl	81.7	84.4
Son Vizit	79.0	81.0

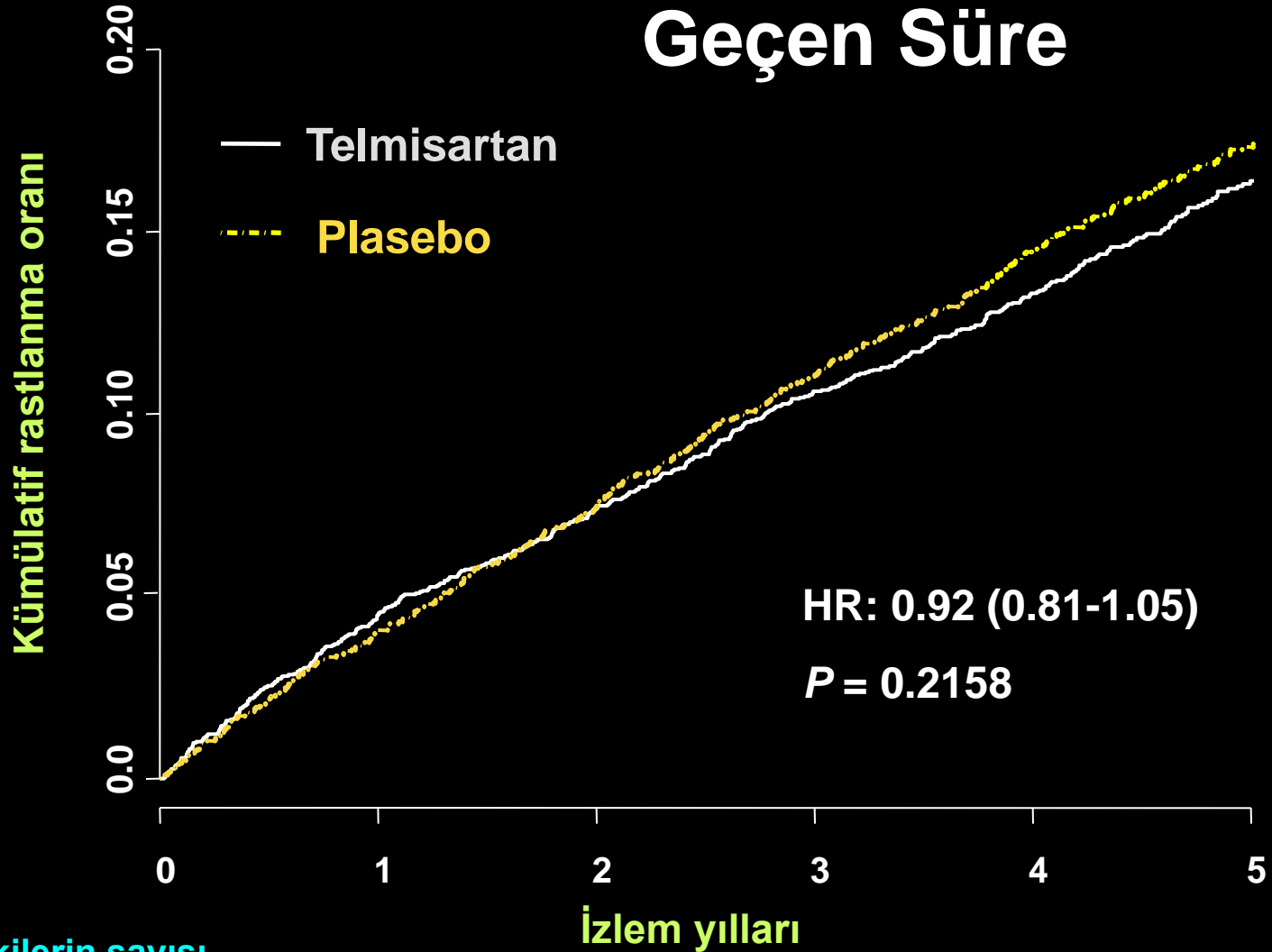
Çalışma İlaçlarını Kalıcı Olarak Kesme Nedenleri

	Ramipril N=8576	Telmisartan N=8542	Ramipril vs Telmisartan	
			RR	P
Hipotansiyon	149	229	1.54	0.0001
Senkop	15	19	1.27	0.4850
Öksürük	360	93	0.26	<0.0001
İshal	12	19	1.59	0.20
Anjiyoödem	25	10	0.40	0.0115
Renal Bozukluk	60	68	1.14	0.46
Herhangi bir nedenle kesme	2099	1962	0.94	0.02

KV Korumada ARB: TRANSCEND Çalışması



Primer Sonlanıma Kadar Geçen Süre



Risktekilerin sayısı

T	2954	2807	2699	2577	2278	1091
PI	2972	2839	2713	2575	2253	1069

HOPE vs TRANSCEND:

Primer Sonlanım (HOPE Çalışmasına Göre)

	% Azalma	P değeri
HOPE (Ramipril vs Plasebo)	22	< 0.001
TRANSCEND (Telmisartan vs Plasebo)	13	< 0.05

Başlangıçtaki Tedavi

Tedavi (%)	Plasebo (N = 2.972)	Telmisartan (N = 2.954)
Diüretikler	33	33
Beta-blokerler	57	59
Kalsiyum antagonistleri	40	40
Anti-trombositler	79	80
Statinler	55	56

HOPE vs TRANSCEND:

Başlangıçtaki Tedavi

Tedavi (%)	HOPE	TRANSCEND
Diüretikler	15	33
Beta-blokerler	40	58
Kalsiyum antagonistleri	47	40
Anti-trombositler	76	80
Statinler	29	56

RAAS İnhibisyonu

	ACE-İ	ARB
Hipertansiyon	✓	✓
Kalp Yetersizliği	✓	✓
Miyokard İnfarktüsü	✓	✓
Böbrek Hastalığı	✓	✓
Kardiyovasküler Koruma	✓	✓

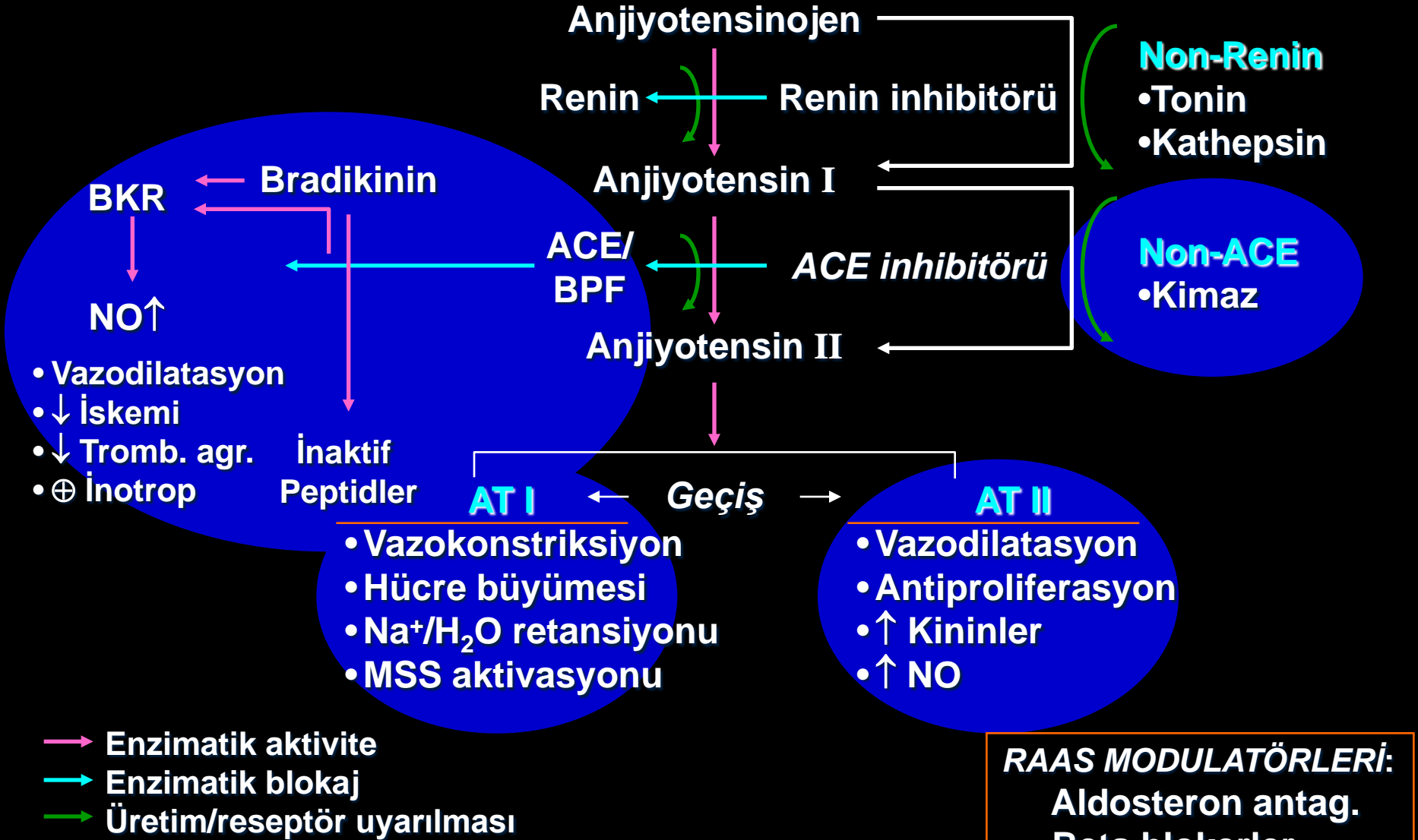
AA: Aldosteron Antagonisti, RA: Renin İnhibitörü

RAAS İnhibisyonu

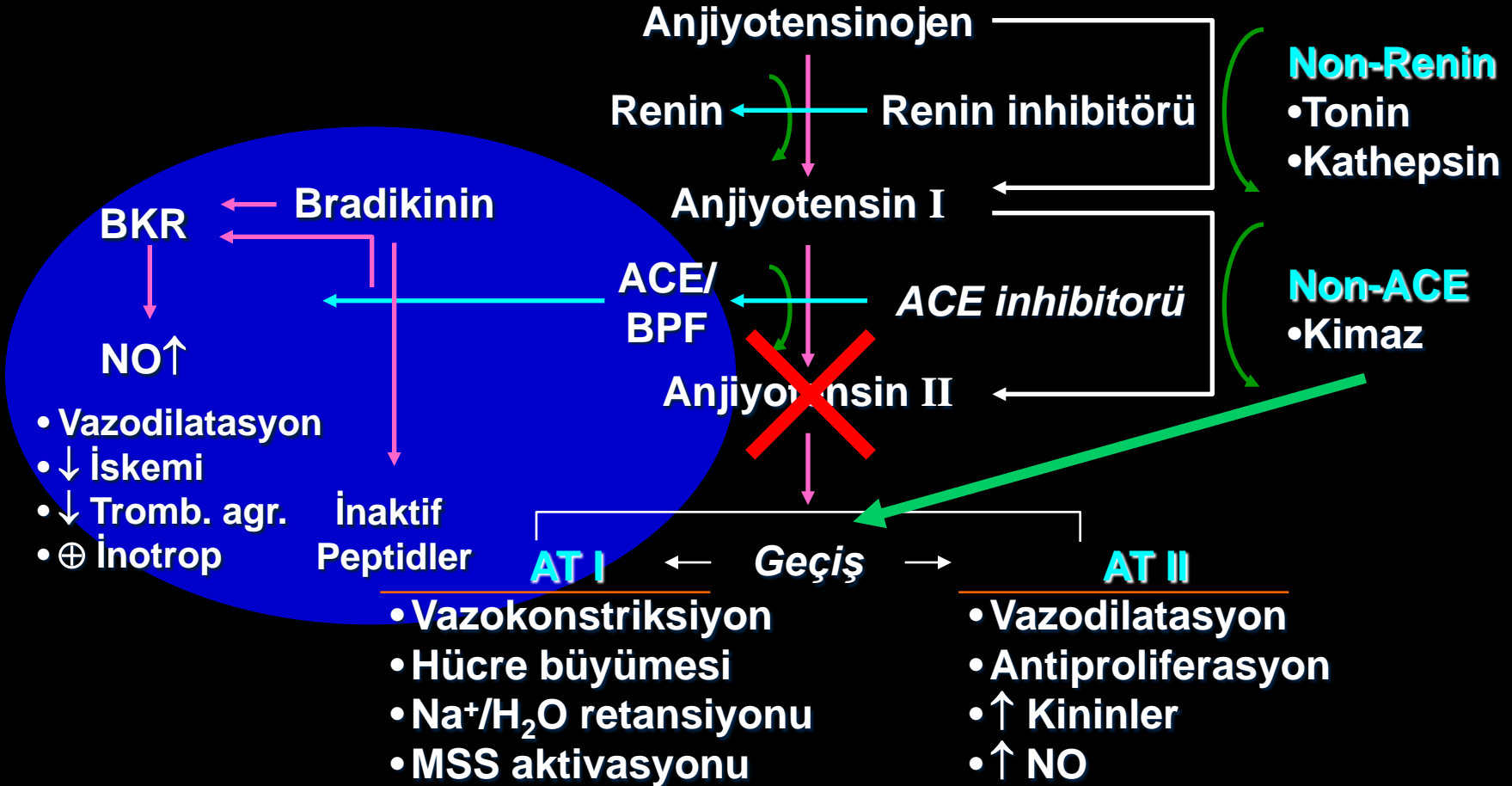
	ACE-İ	ARB	AA	RA
Hipertansiyon	✓	✓	✓	✓
Kalp Yetersizliği	✓	✓	✓	?
Miyokard İnfarktüsü	✓	✓	✓	?
Böbrek Hastalığı	✓	✓	?	?
Kardiyovasküler Koruma	✓	✓	?	?

AA: Aldosteron Antagonisti, RA: Renin İnhibitörü

RAAS



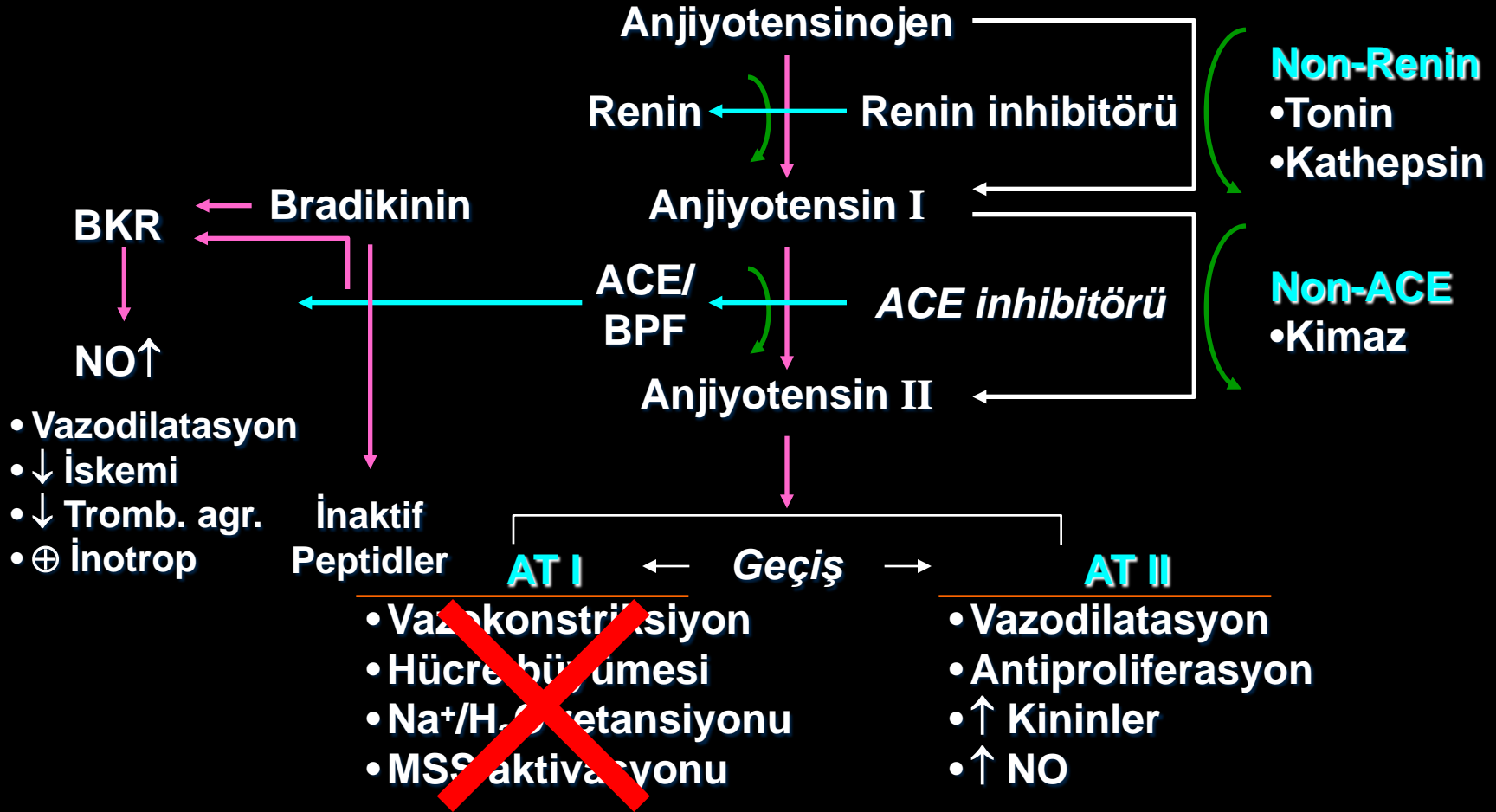
ACE İnhibitörleri



- Enzimatik aktivite
- Enzimatik blokaj
- Üretim/reseptör uyarılması

RAAS MODULATÖRLERİ:
Aldosteron antag.
Beta blokerler

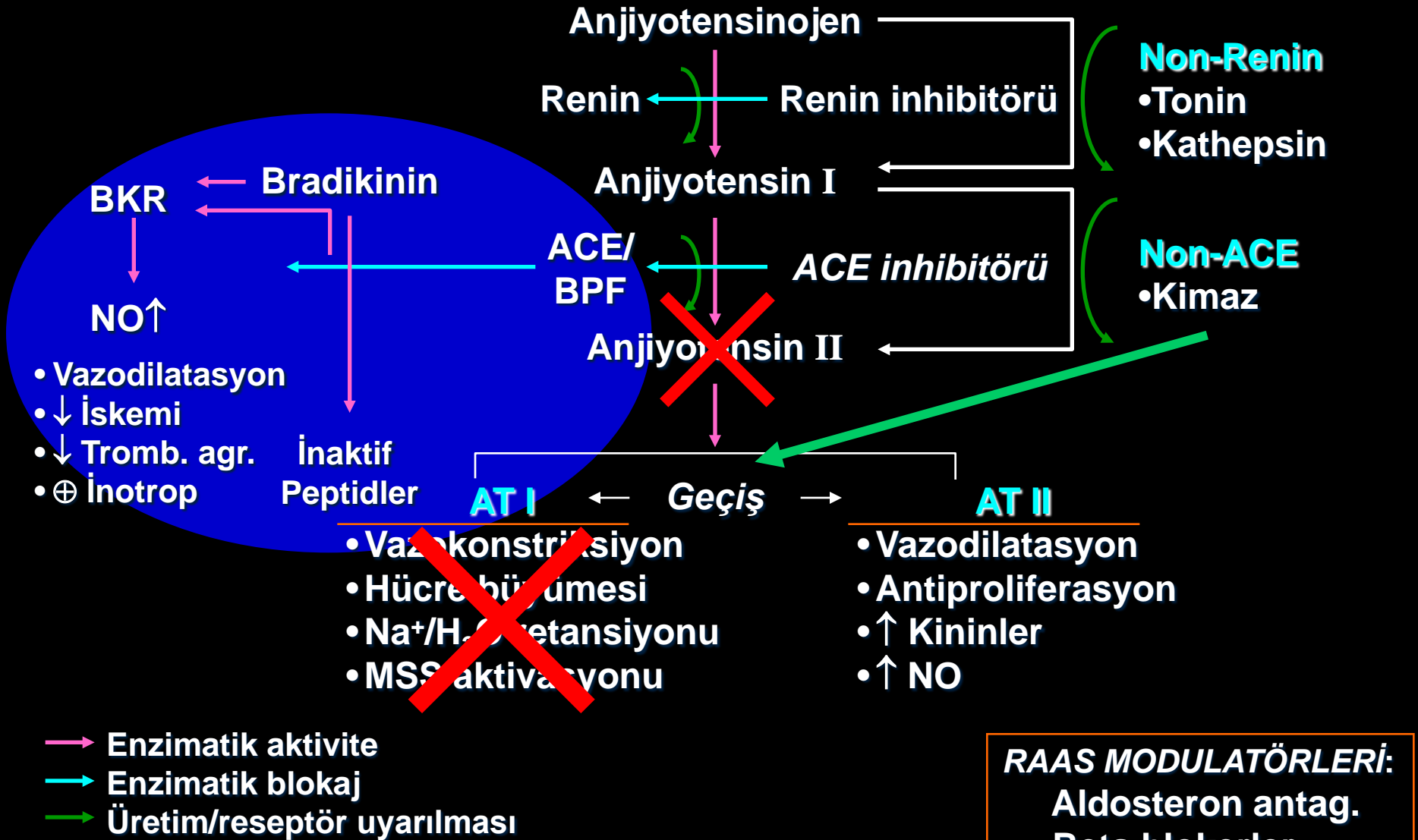
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri



- Enzimatik aktivite
- Enzimatik blokaj
- Üretim/reseptör uyarılması

RAAS MODULATÖRLERİ:
Aldosteron antag.
Beta blokerler

ACE-İ + ARB



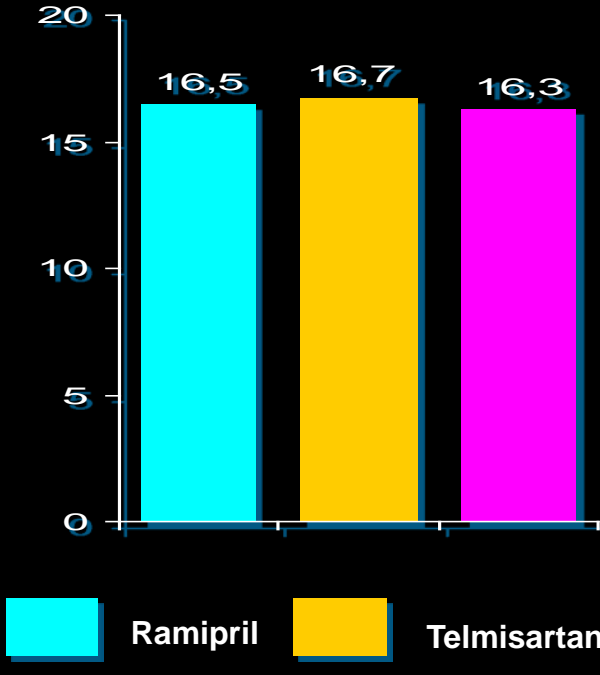
ONTARGET

Kan Basıncında değişiklik (mmHg)

	Ramipril	Telmisartan	Kombinasyon
Sistolik	-6.0	-6.9	-8.4
Diyastolik	-4.6	-5.2	-6.0

ONTARGET

Primer sonlanım:



Sonuçlar

- Ramipril ile Telmisartan arasında fark yok
- RR = 1.01 [%95 GA, 1.01 (0.94 – 1.09)]
- Ramipril ile kombinasyon tedavisi arasında fark yok– RR =0.99 [% 95 GA, (0.92 – 1.07)]

ONTARGET

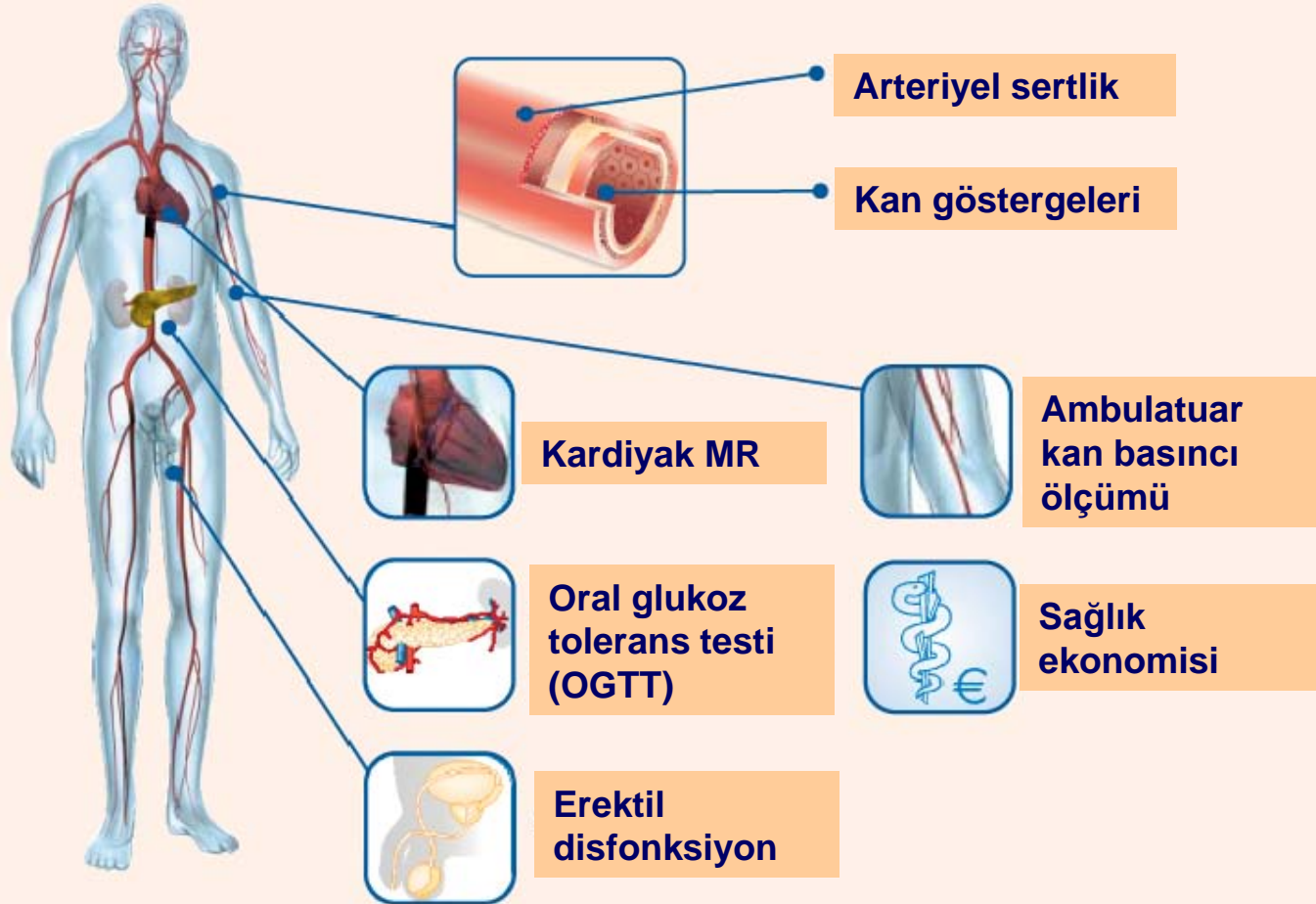
İlacı sürekli kesme nedenleri

Neden	Ramipril (%)	Telmisartan (%)	Kombinasyon (%)	p, telmisartan vs ramipril	p, kombinasyon vs ramipril
Hipotansif semptomlar	1.7	2.7	4.8	<0.001	<0.001
Senkop	0.2	0.2	0.3	0.49	0.03
Öksürük	4.2	1.1	4.6	<0.001	0.19
Diyare	0.1	0.2	0.5	0.20	<0.001
Anjiyoödem	0.3	0.1	0.2	0.01	0.30
Renal Bozulma	0.7	0.8	1.1	0.46	<0.001

ACE-İ / ARB Kombinasyonu

Hipertansiyon	Standart deęil
Yüksek KV risk	Uygun deęil
Miyokard İnfarktüsü	Uygun deęil
Kalp yetersizliği	Uygun ama zor
Böbrek hastalığı	Uygun olabilir

ONTARGET Alt Çalışmaları



Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-2446; Kario K., *et al.* Circulation 2003;107:1401-1406; Yusuf S., *et al.* Am J Cardiol 2002;98(suppl):18A-26A; Unger T., *et al.* Am J Cardiol 2003;91(suppl):28G-34G; Zimmerman M. & Unger T., Expert Opin Pharmacother 2004;5:1201-1208

Hangi ARB ?

- Klinik çalışmalar
- Farmakolojik farklar
- Moleküle özgü farklar
- Deneyimler