

Tedavide İdeal Kombinasyonlar: Kime? Hangi Kombinasyon?

Ideal Combinations in Treatment: To whom? Which Combination?

Öz

Hipertansiyon tüm dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın görülen ve tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Güncel hipertansiyon çalışmaları ve kılavuzlarına göre antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir. Bu yüzden mevcut tüm kılavuzlar başlangıç ilaç seçimi konusunda hemfikir olup aşağıda verilen 4 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceğini önermektedir. Bu ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve beta blokerlerdir. İlaç seçiminde özel hasta gruplarında zorlayıcı endikasyonlar ve kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir. Kılavuzlar evre 2 ve 3 hipertansiyonda ve yüksek kardiyovasküler riske sahip bireylerde kombinasyon tedavisi önermektedir. Kombinasyon tedavisinde sabit doz kombinasyonlar hasta uyumu, tedavi başarısı ve maliyet açısından serbest doz kombinasyonlara tercih edilmelidir.

Abstract

Hypertension is a worldwide common cardiovascular risk factor associated with high mortality and morbidity unless it is treated well. According to current hypertension studies and guidelines, the benefit of antihypertensive medication is not associated with the type of medication and is dependent on the decreasing of blood pressure itself. Therefore, all available guidelines agree with that the initial drug selection is any of the 4 groups of drugs listed below, or a combination of the two of them. These are angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, diuretics, beta blockers. Guidelines recommend combination therapy in patients with stage 2 and 3 hypertension and in individuals with high cardiovascular risk. In combination therapy; fixed-dose combinations should be preferred instead of free-dose combinations in terms of patient compliance and cost effectiveness.

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın görülen ve tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir kardiyovasküler (KV) risk faktörüdür. Hedef kan basıncı güncel kılavuzlarda 140/90mmHg olarak belirtilmekle birlikte diyabetiklerde (diyastolik KB<85mmHg) ve yaşlı hastalarda (sistolik KB<150 mmHg) daha farklı hedef değerler belirlenmiştir (1-4). Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzında ve diyet alışkanlıklarında değişiklikler yapılması oldukça fayda sağlasa da günümüzde hastaların büyük kısmında antihipertansif ilaç kullanım gereksinimi vardır. İdeal tan-

Uzm. Dr. Ziya Gökalp BİLGEL¹

Yrd. Doç. Dr Cihan ALTIN²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji ABD, Adana Turgut No-
yan Uygulama ve Araştırma Merkezi

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji ABD, İzmir Zübeyde Ha-
nım Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji ABD, Adana Turgut No-
yan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Adana

Tel/phone: +90 322 327 27 27

E-mail: drcihanaltin@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Hipertansiyon, tedavi,
kombinasyon tedavisi

Keywords:

Hypertension, treatment,
combination therapy

siyon ilacından beklenen özellikler: uzun süreli normotansif kan basıncı düzeylerini sağlayabilme, etkili bir doza basit bir şekilde ulaşabilme, az yan etki, organ hasarının önlenmesi ve morbidite ve mortaliteyi azaltmasıdır. Ne yazık ki genellikle hiçbir ilaç aynı anda bütün bu özellikleri taşımamaktadır. Bu nedenle son kılavuzlarda hem tedavinin etkinliğinin artırılması hem de yan etkilerin azaltılması açısından kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Güncel hipertansiyon çalışmaları ve kılavuzlarına göre antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir. Bu yüzden mevcut tüm kılavuzlar başlangıç ilaç seçimi konusunda hemfikir olup aşağıda verilen 4 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceğini önermektedir.

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)
- Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)
- Diüretikler (tiyazid grubu, klortalidon, indapamid),
- Beta blokerler (BB) (60 yaşın altındaki hastalarda)

Günümüze kadar birçok çalışma antihipertansif tedavide monoterapi mi yoksa kombinasyon terapisi mi verilmesi sorusuna yanıt aramıştır. Kombinasyon terapisi monoterapiye göre daha etkin ve hızlı KB düşüşü sağlamaktadır (5). Ayrıca sık ilaç ve dozaj değişimi olmadığı için ilaç uyumunun da monoterapiye göre daha kötü olmadığı da bilinmektedir (1). Kombinasyon terapisinin diğer bir avantajı farklı iki grup ilacın sinerjistik etki ile her birinin toplam etkilerinden daha fazla KB düşüşü sağlayabilmesidir. Monoterapi ile evre 1 hipertansiyon hastalarında bile ancak %30-40 oranında hedef KB'larına ulaşabilmektedir (1). Ayrıca kombinasyon terapisinin KB düşüşünden bağımsız olarak monoterapiye oranla kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları önlemede daha üstün olduğu bildirilmiştir (5,6). Monoterapinin bir dezavantajı da kullanılan ilacın refleksi olarak başka bir yolu tetikleyerek KB'nda istenilen düşüşü yaratamayışıdır (7). Örneğin diüretikler ve dihidropiridin grubu KKB'leri refleksi olarak renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve sempatik sistem aktivasyonuna neden olup KB'nda beklenenden daha az düşüş sağlanmasına neden olabilirler (8). Sonuç olarak güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda evre 2-3 HT ve /veya yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda ilk seçenek olarak kombinasyon tedavisini önermektedir. Yine kombinasyon terapisi, yüksek doz monoterapiye rağmen yeterli KB düşüşü sağlanamayanlardaki tedavi seçeneğidir. Klinik pratiğimizde karşılaştığımız hastaların çoğu bu grup hastalar olduğundan hedef değere ulaşmak için genelde kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle "tedaviye hangi ilaçla başlanmalı?" sorusunun yerine "hangi ideal kombinasyon başlanmalı?" sorusu daha mantıklı gibi görünmektedir.

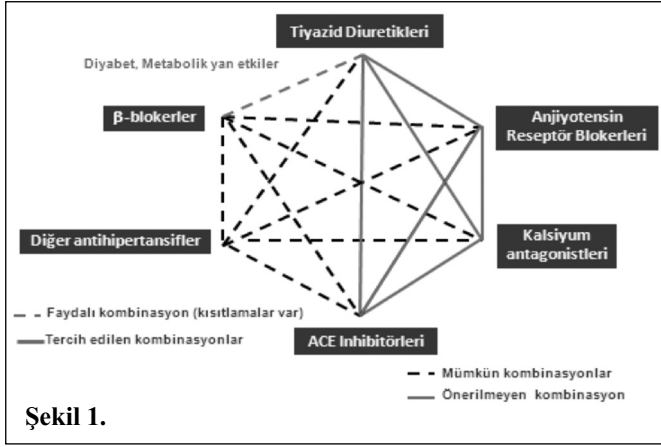
Hangi ilaç kombinasyonunun ilk tercih olacağı konusunda elimizdeki veriler henüz yetersizdir. En uygun kombinasyon maksimum sinerjistik etki sağlarken minimum yan etkiye sebep olacak iki farklı gruptan ilacı içermelidir. Diüretikler ve KKB'lerinin RAS ve sempatik sistemin üzerinde yaptıkları refleks aktivasyon nedeniyle ACEi, ARB veya BB ilaçlardan biri ile bir diüretik veya KKB'nin kombine edilmesi gerektiğini belirten görüşler vardır (7). Diğer yandan hastanın eşlik eden komorbid durumları, etnik kökeni ve yaşı gibi faktörler göz önünde bulundurularak ilaç seçimlerinin yapılması daha akılcı olabilir. Örneğin koroner arter hastalığı (KAH) ve anjinası olan bir hastada BB ve bir dihidropiridin grubu KKB'nun kombinasyonu faydalı olabileceken diyabeti olan bir hastada ACEi/ARB grubu bir ilaçla bir KKB'nin kombinasyonu daha faydalı olabilir. Ancak hangi koşulda olursa olsun bir ACEi ve ARB kombinasyonu önerilmemektedir (1). Metabolik sendromu, aşikar diyabeti veya bozulmuş glukoz intoleransı olan hastalarda BB ve tiazid diüretiklerinden oluşan kombinasyonlardan kaçınılması diğer dikkat edilmesi gereken diğer bir husustur.

İlaç grupları bütün olarak değerlendirildiği zaman kombinasyon terapileri arasında KB düşüşündeki etkinlik açısından belirgin fark yoktur. Ancak bu gruplardan seçilen ilaçların bazıları daha etkin KB düşüşü sağlarken bazılarının da bu etki daha zayıf olabilir. Yapılan bir meta analizde kombinasyon terapilerinin sistolik KB'de ortalama 20 mmHg kadar bir düşüş sağladığı bildirilmiştir (9). Yine yapılan bazı çalışmalarda klinikteki genel uygulamanın aksine hidroklorotiazid içeren kombinasyon terapilerinin etkinlik açısından klortalidon veya indapamid içeren kombinasyonların daha gerisinde kaldığını göstermiştir (3,4).

Bazı kombinasyonların diğerleri ile benzer KB düşüşü sağlasa da kardiyovasküler olayları azaltmada daha üstün olduğu bilinmektedir. ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) ve ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) çalışmaları ACEi+KKB kombinasyonunun bir BB+diüretik ya da ACEi+diüretik kombinasyonundan daha kardiyoprotektif olduğunu göstermişlerdir (10,11). Bir retrospektif analiz çalışması olan EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease) çalışması ise KAH öyküsü olan hastalarda ACEi+KKB kombinasyonunun mortaliteyi azaltmada etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur (12).

Kılavuzlar Ne Diyor?

Avrupa Kardiyoloji Derneği kombinasyon terapisinin monoterapiye daha üstün olduğunu ve birçok hastada başlan-



güç tedavisi olarak kombine terapilerin tercih edilmesini önermektedir. Herhangi kombinasyonun diğerine üstün olduğunu gösteren kontrollü randomize karşılaştırmalı bir çalışma olmadığı için herhangi bir kombinasyonun diğerine üstün olduğu konusunda bir öneride bulunmadan birkaç kombinasyon terapisi ile tedaviye başlanabileceğini belirtmektedir. Bu kılavuza göre önerilen kombinasyon tedavileri aşağıda verilen algorithmada gösterilmektedir (1).

Bunun tersine İngiliz Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzu ilk önce monoterapi ile başlanıp yanıt alınamaması durumunda kombinasyon tedavisine geçilmesi şeklinde basamaklı bir tedavi algoritması önermektedir. Kombinasyon tedavisi olarak da ACEi/ARB+KKB şeklinde bir kombinasyonun tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir (3). BB'ler antihipertansif tedavide kullanılmasını gerektiren başka bir endikasyon olmadığı sürece yeri olmadığı vurgulanmaktadır.

Amerikan Hipertansiyon Derneği hipertansiyon kılavuzu ve JNC-8 ise tedavide ilaç seçimi açısından etnik kökenin önemine vurgu yapmakta olup, afro-amerikan kökenli hastalarda ACEi ve ARB'lerin tedavide yeri olmadığını belirtmektedir (2,4). BB'ler bu kılavuzlarda da ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. Bu öneriler doğrultusunda kılavuzlar ışığında direkt olarak bir kombinasyon tedavisinin diğerine üstün olduğu konusunda bir kanıya varmak şu an için pek mümkün görünmemektedir.

İlaç seçiminde özel hasta gruplarında zorlayıcı endikasyonlar ve kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir. ACEi veya ARB ve bunların diüretik veya KKB ile kombinasyonu son organ hasarını önlemede oldukça etkin olması nedeniyle tüm dünyada en yaygın tercih edilen ilaç grubudur. BB'ler diğer ilaç gruplarına göre gerek metabolik yan etkilerinin olması, gerekse de santral aortik basıncı düşürme ve inmeyi önlemede etkisinin yeterli olmaması nedeniyle ilk tercih olarak önerilmemektedir. Ancak nebivol ve karvedilol gibi yeni kuşak BB'ler bu durumdan hariç tutulabilir. Kombinasyon tedavisinde sabit doz kombinasyonlar hasta uyumu, teda-

vi başarısı ve maliyet açısından serbest doz kombinasyonlara tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension— The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3–15
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (update). (Clinical guideline 127). 2011. Accessed Aug 2011
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.
5. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, Fortino I, Cesana G, Mancía G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566–72
6. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61:309–18.
7. Taddei S. Combination Therapy in Hypertension: What Are the Best Options According to Clinical Pharmacology Principles and Controlled Clinical Trial Evidence? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Jun;15(3):185-94
8. Kaplan NM, Flynn JT. Kaplan's clinical hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1–518.
9. Paz MAI, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, Lagarón C, Garrido JM, Vera P, Coll-de-Tuero G. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30)
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, ASCOT Investigators, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–28.
12. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM, EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010;159:795–802.