

Benidipin:Farklı Bir Dihidropridin

Prof.Dr.M.Giray Kabakcı, F.E.S.C.
HÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı
gkabakci@hacettepe.edu.tr

KKB'NİN GELİŞİMİ

I. JENERASYON

- Verapamil
- Diltiazem
- Nifedipin
- Felodipin
- İsradipin
- Nicardipin
- Nitrendipin

II. JENERASYON

- Verapamil SR
- Nifedipin XL
- Felodipin ER
- Diltiazem SR
- İsradipin CR

III. JENERASYON

- Uzun plazma yarı
ömürlü
- Amlodipin
- Uzun reseptör yarı
ömürlü
- Lacidipin
- Lercanidipin
- Manidipin
- Benidipin**

Kalsiyum Kanal Blokajı

Temel olarak hücrede

L-Tipi

T-Tipi

N-Tipi

kalsiyum kanalları vardır.

Ayrıca, P, Q ve R gibi diğer tipler de bildirilmiştir

Kalsiyum kanal alt tiplerinin özellikleri

	L-tipi	T-tipi	N-tipi
Regülasyon	Yüksek voltajla uyarılan, uzun süreli inaktivasyon	Düşük voltajla uyarılan, geçici inaktivasyon	Yüksek voltajla uyarılan, ılımlı inaktivasyon
Doku dağılımı	Düz kas, kalp, beyin .	Böbrek, kalp, beyin	Nöron, böbrek
İnhibitörler	Tüm kalsiyum kanal blokerleri	Nikel vs.	Konotoksin
İnhibitör etkiler	Vazodilatasyon ve kan basıncında azalma	Glomerüler basınçta ve kalp hızında azalma	NE salınımının inhibisyonu

Hücre Zarındaki Kalsiyum Kanalları

Arterlerde
vazokonstriksiyon ve
kan basıncında artış

Efferent arteriyolde
konstriksiyon ve kalp
hızında artış

Sempatik sistem
hiperaktivasyonu,
efferent arteriyolde
konstriksiyon

Ca

L-tipi

L-tipi

Ca

T-tipi

T-tipi

Ca

N-tipi

N-tipi

Kalsiyum Kanallarının Blokajı

~~L-tipi~~

Vazodilatasyon
ve kan basıncında
azalma

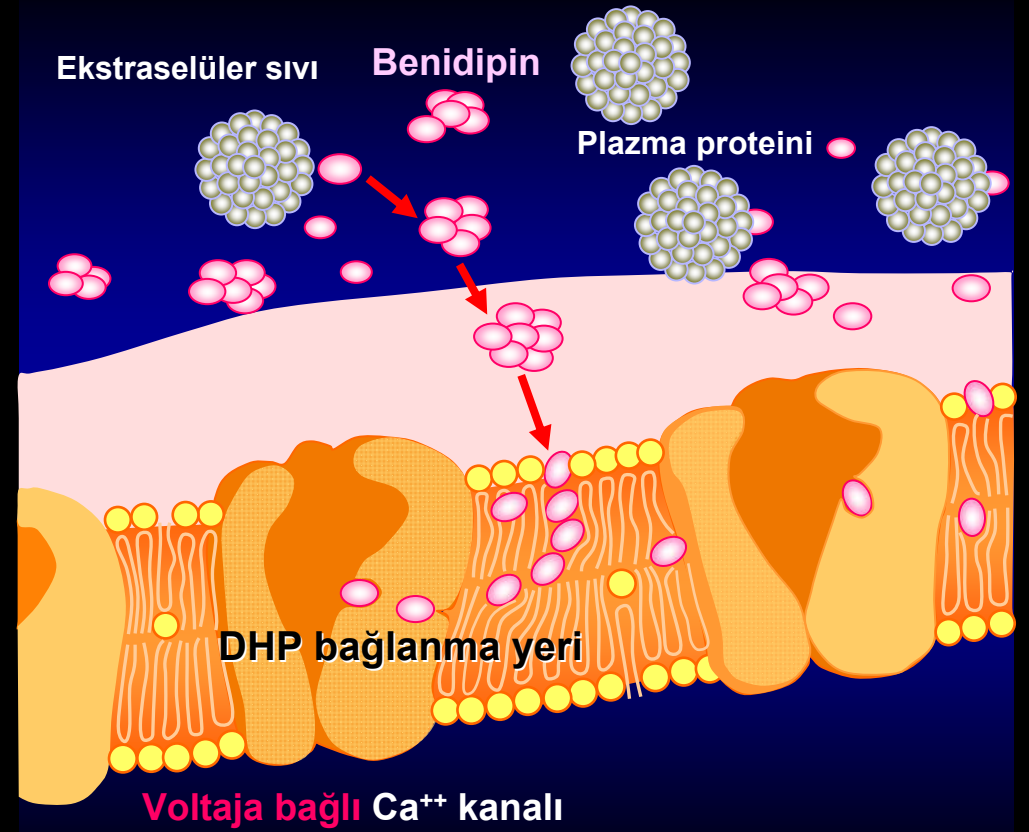
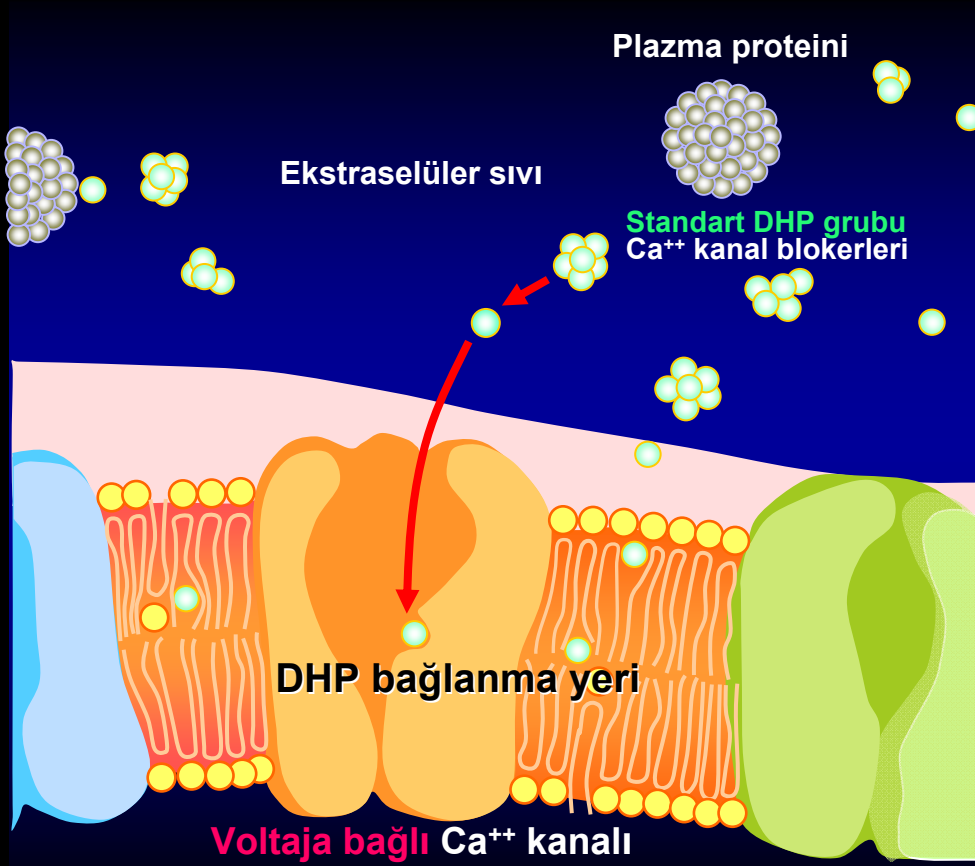
~~T-tipi~~

Glomerüler içi
basıncıta ve kalp
hızında azalma

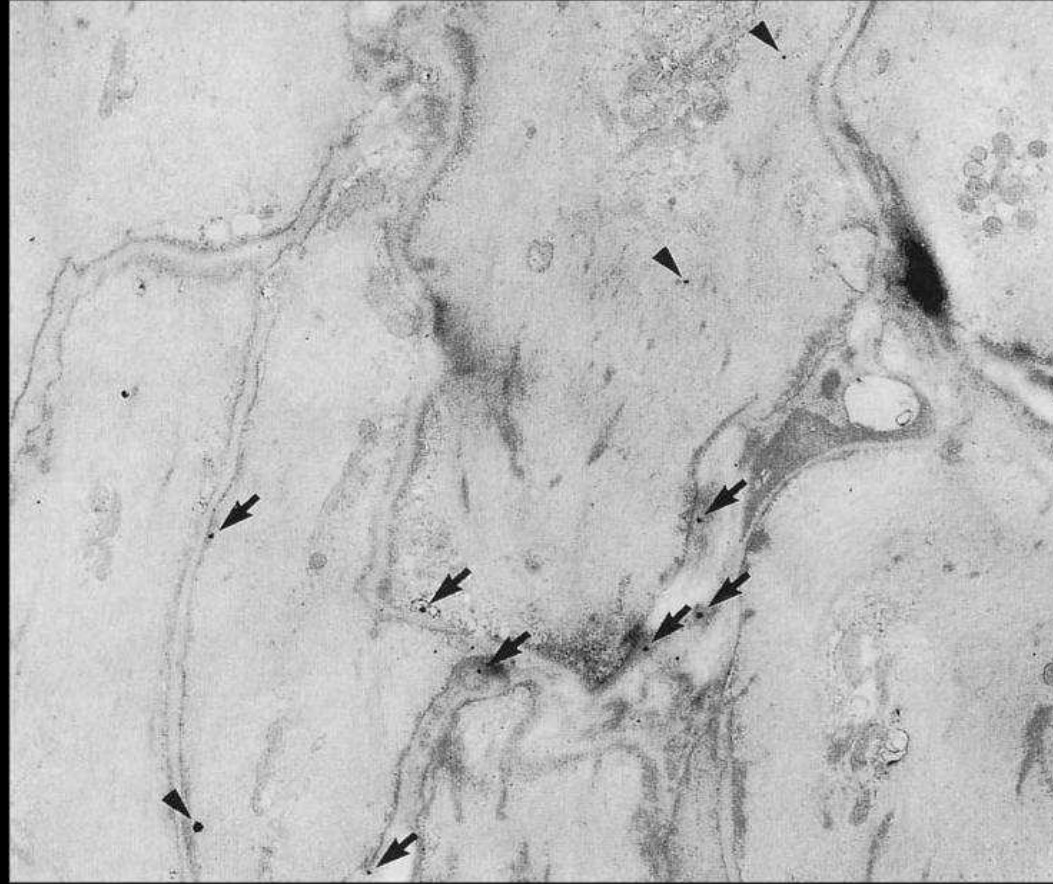
~~N-tipi~~

NE salınımının
inhibisyonu, Renal efferent
arteriyolde dilatasyon

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kalsiyum Kanallarıyla Etkileşimi



Plazma Membranına Yerleşme



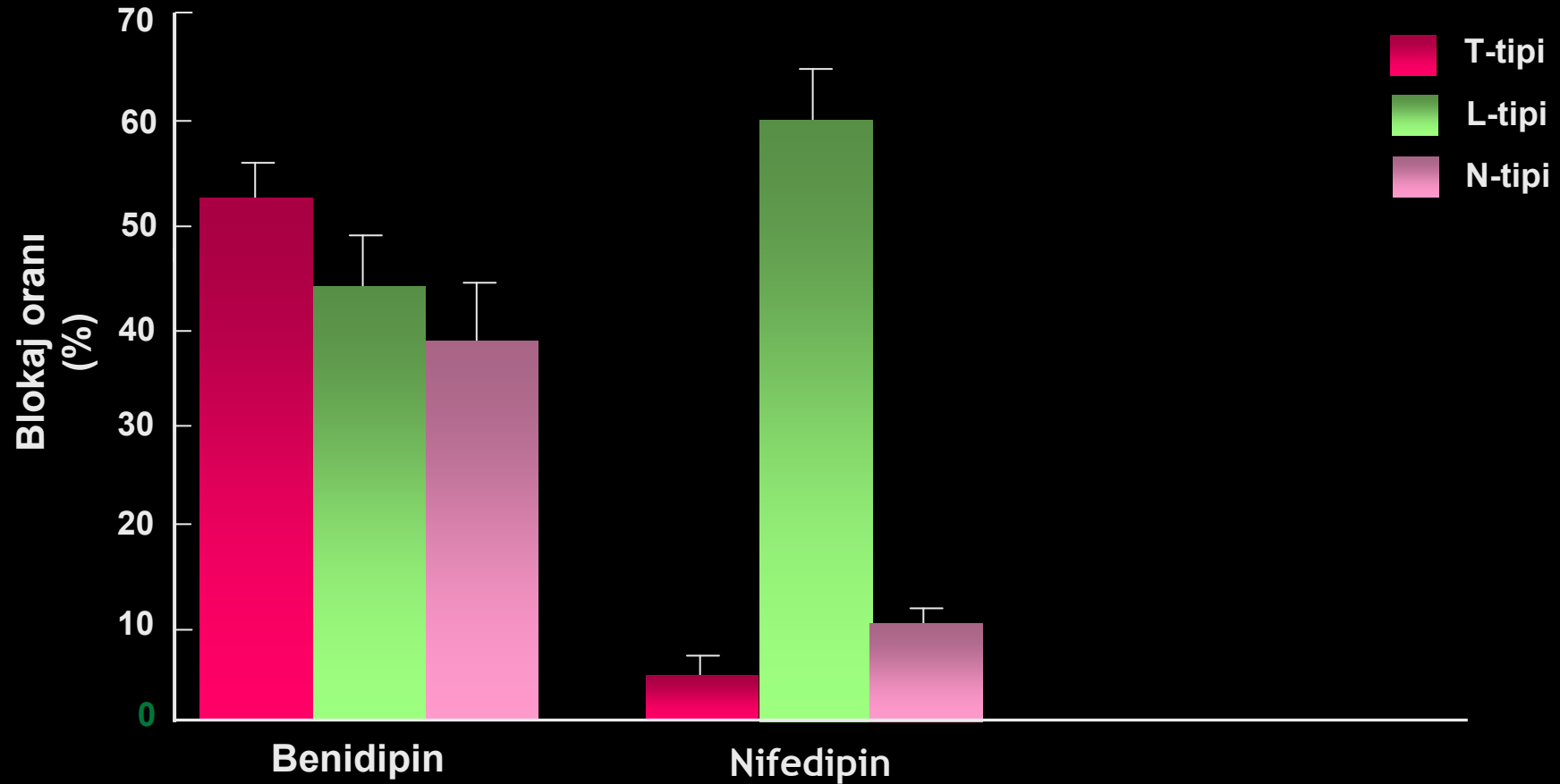
→ Hücre zarı

▶ Sitoplazma

Damar düz kas
hücrelerinin
Membranında
gümüş partiküller

[3H]-Benidipin ile İşaretlenmiş Sıçan Mezenterik Arterinin Elektron
Mikroskopik Radyogramı

Farklı KKB'ler ve L,T ve N Tipi Kanallar



Furukawa T. et al. J Pharmacol. Exp. Ther. 1999;291:464-473.

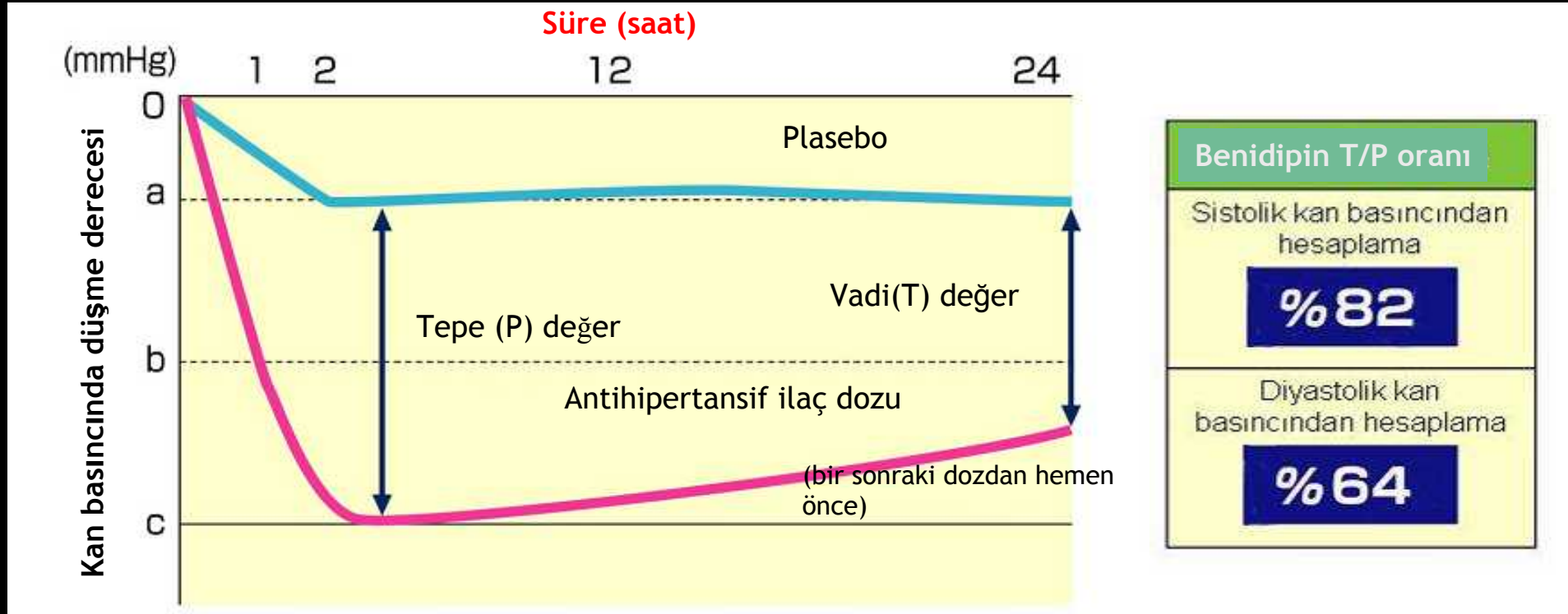
Furukawa T. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;45:241-246.

1975 ve 2000 Yılları Arasında Piyasadan Çekilen Kardiyovasküler İlaçlar

İlaç	İlacın Türü	Onay Zamanı ve Geri Çekilmesi Arasındaki Yıl	Geri Çekilme Nedeni
Ticrynafen	Antihipertansif	0,7	Hepatik Toksikite
Flosequinan	Konjestif kalp yetmezliği	0,5	Mortalite Artışı
Troglitazone	Kan glukoz düzenleyici	3,1	Karaciğer yetmezliği
Mibefradil	Antihipertansif kalsiyum kanal blokeri	1,0	İlaç etkileşimleri
Encainide	Antiaritmik	5,0	Asemptomatik ventriküler aritmileri olan hastalarda mortalite artışı

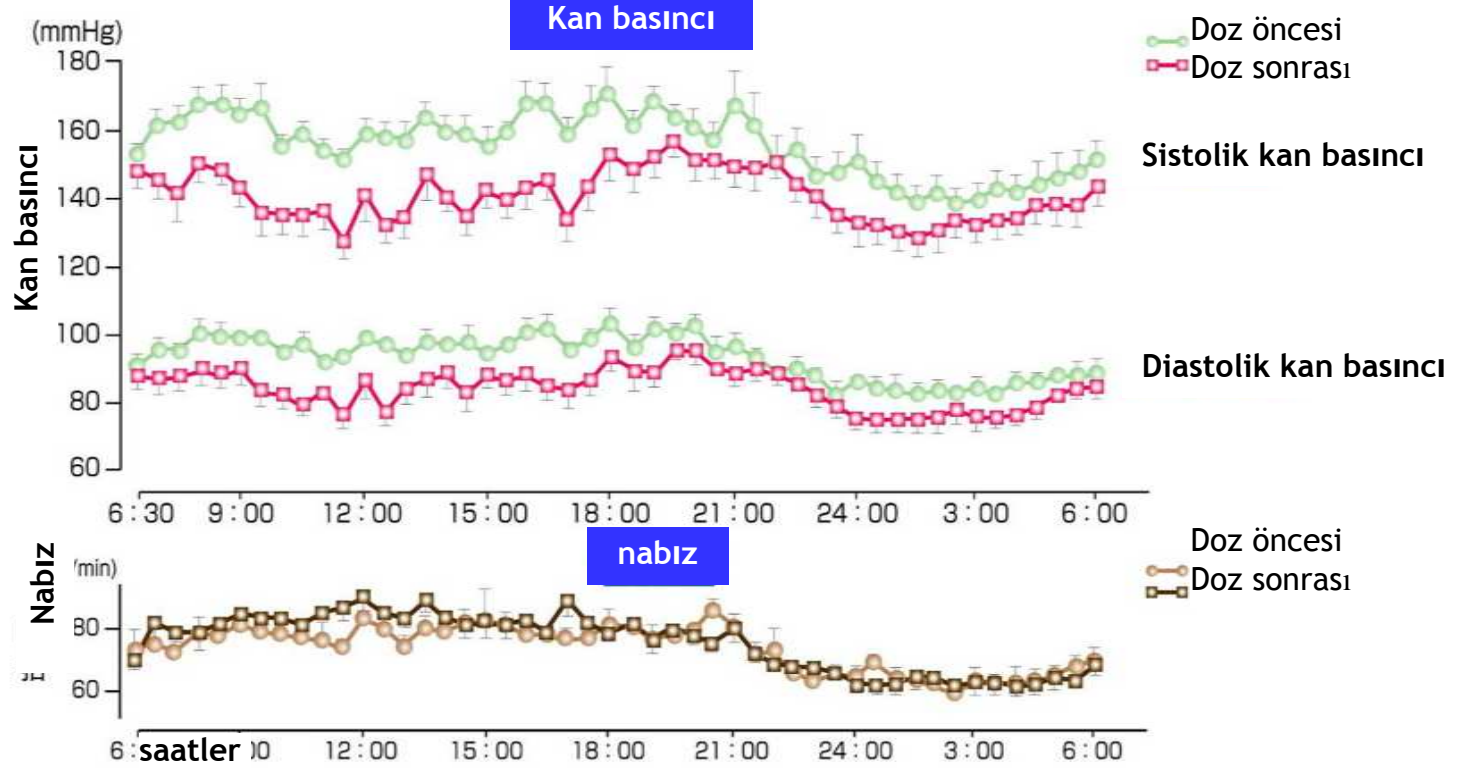
JAMA 2002; 287: 2215-20, 2273-5.)

Sabit ve Stabil Antihipertansif Etki - T/P oranı

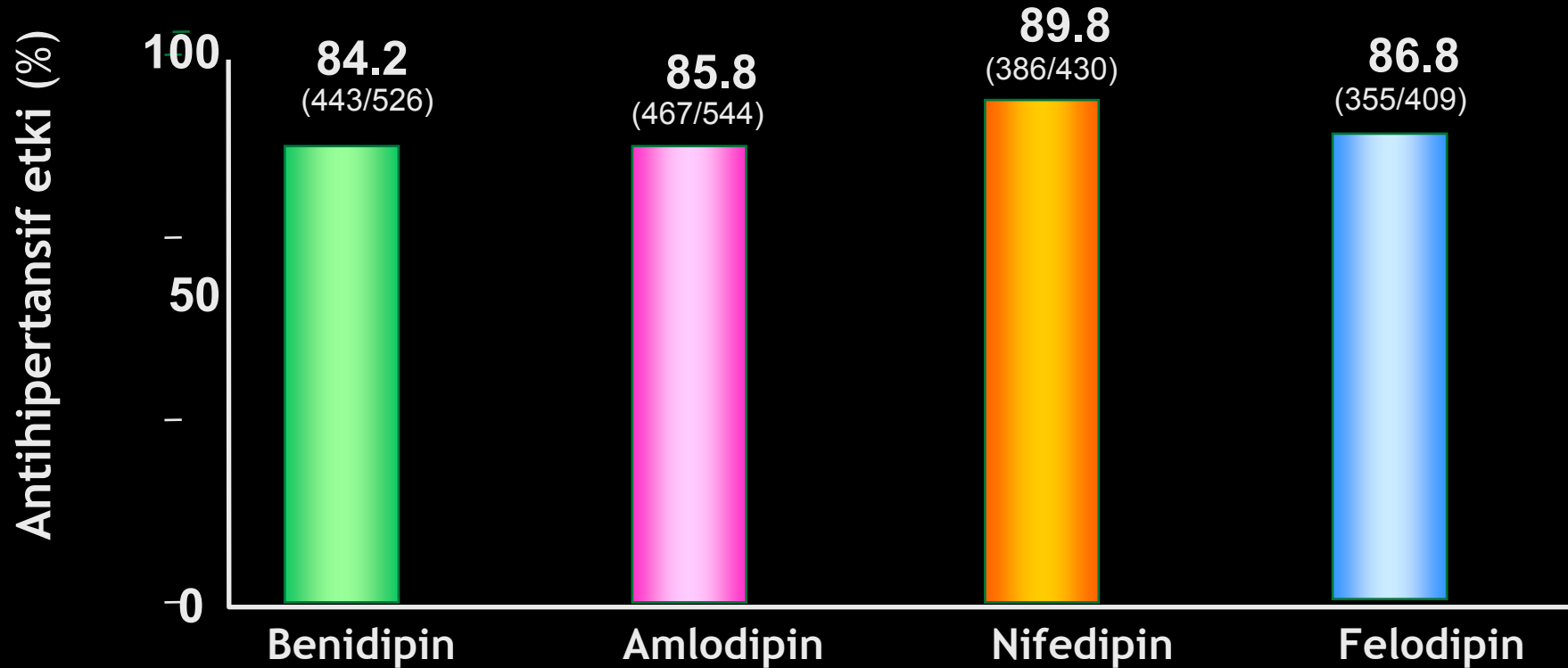


* T/P oranı, FDA tarafından önerilen: 50% veya daha fazla

24 Saatin Üzerinde Antihipertansif Etkisi

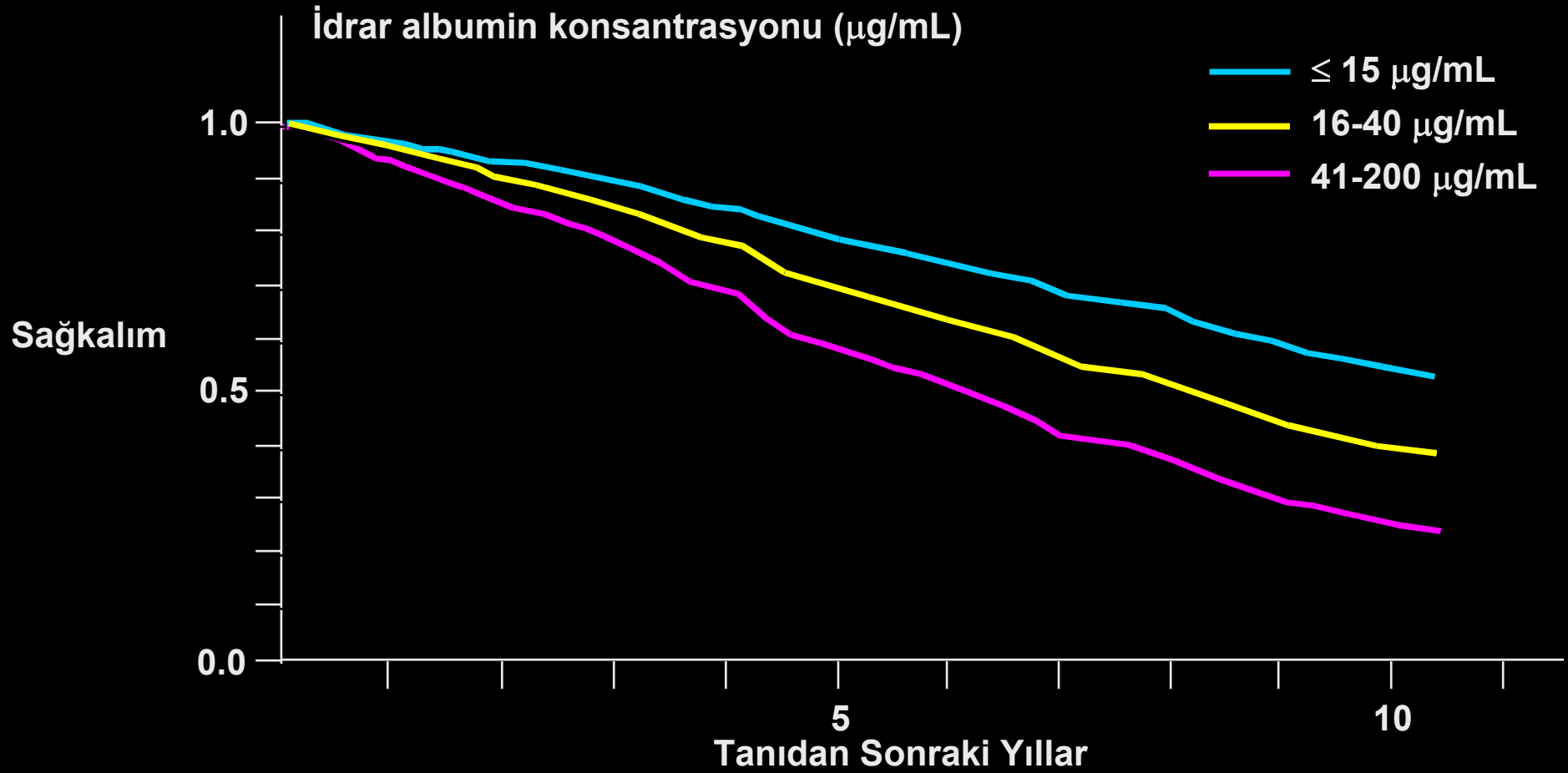


Kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkileri



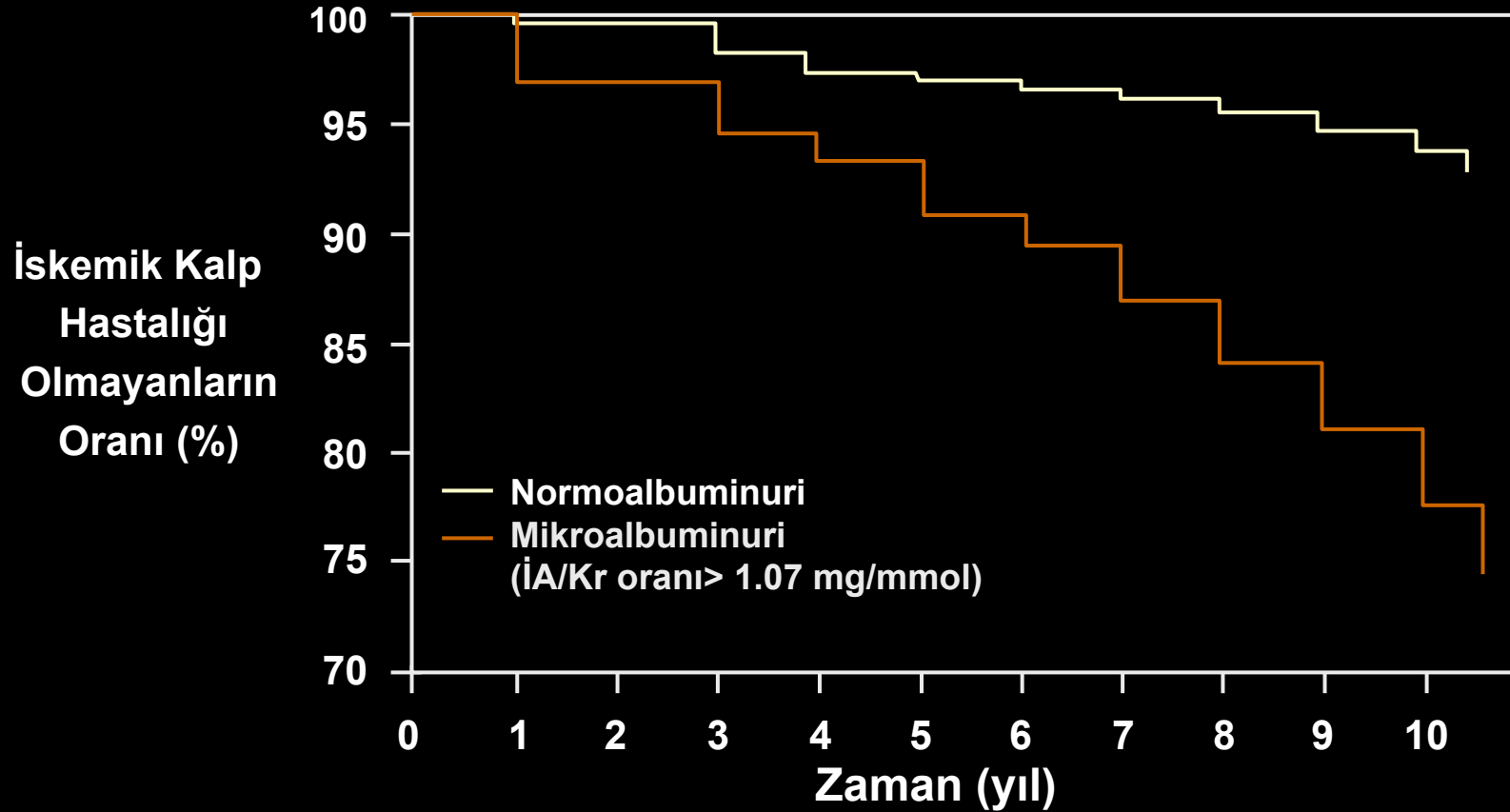
- 1) Masuyama Yoshiaki et al., Pharmacology & medical treatment 1991 : 19 : 2873-93
- 2) Ishii Tomio, Pharmacology & medical treatment 1997 : 25 : 1839-68
- 3) Yoshinaga Kaoru et. al., Pharmacology & medical treatment 1990 : 18 : S741-62

Tip 2 Diyabette Ölüm Açısından Bir Risk Faktörü Olarak Mikroalbuminüri



Schmitz A, Vaeth M. *Diab Med* 1988;5:126-134.

Esansiyel Hipertansiyon Olgularında Mikroalbuminüri Koroner Olaylar İçin Bir Risktir



2.085 kişilik genel popülasyondan alınmış 204 hipertansif birey
Öncesinde KVS olay yok, diyabet yok, renal veya üriner hastalık yok
İzlem: 1983–84 ----- 1993
18 koroner olay

Laboratuvar İncelemeleri

Rutin Testler

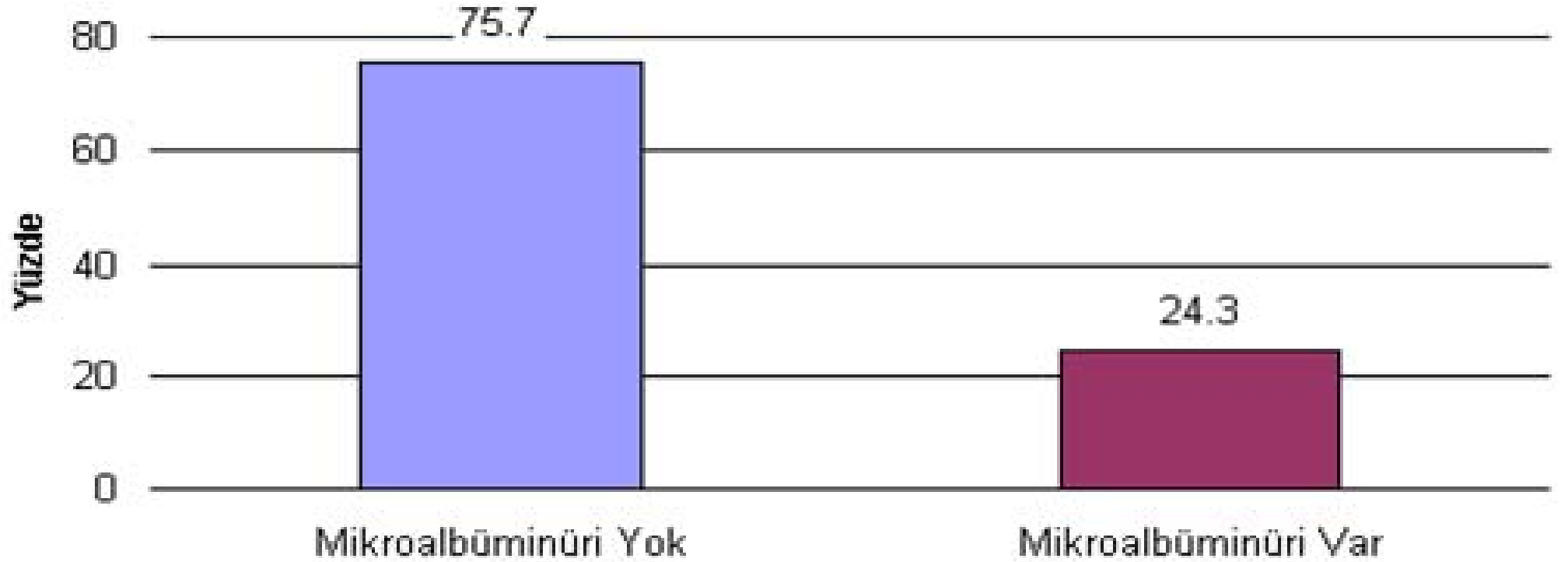
- Açlık plazma glukozu
- Toplam kolesterol
- LDL kolesterol
- HDL kolesterol
- Açlık serum trigliserid düzeyi
- Serum potasyum düzeyi
- Serum ürik asit düzeyi
- Serum kreatinin düzeyi
- Kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü ile) veya GFR (MDRD formülü ile)
- Hemoglobin ve hematokrit
- İdrar tahlili (mikroalbüminüri ve mikroskopik inceleme dahil)
- Elektrokardiyogram

ICEBERG 1-2

Mikroalbüminüri

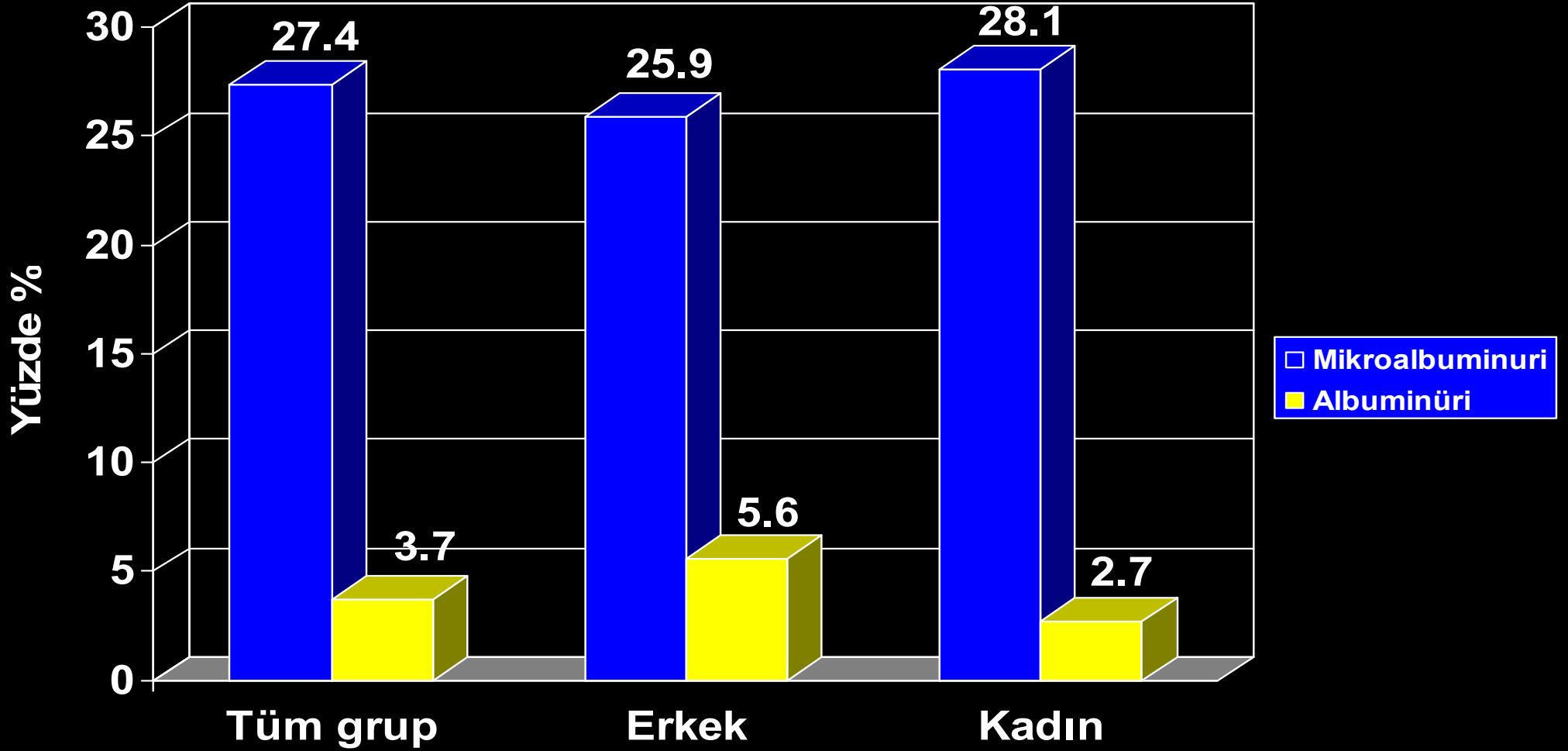
(Negatif-20 mg/l=Yok, 50-100 mg/l=Var)

BİRİNCİ BASAMAK RUTİN İNCELEME GRUBUNDA



Büyüköztürk K, İlerigelen B, Kabakçı G, Koylan N, Kozan Ö. Blood Press. 2006;15(5):291-301.

Hipertansiflerde Mikroalbuminüri



Soru: Mikroalbuminürinin antihipertansif tedavi ile azatılması kardiyovasküler riski azaltır mı?

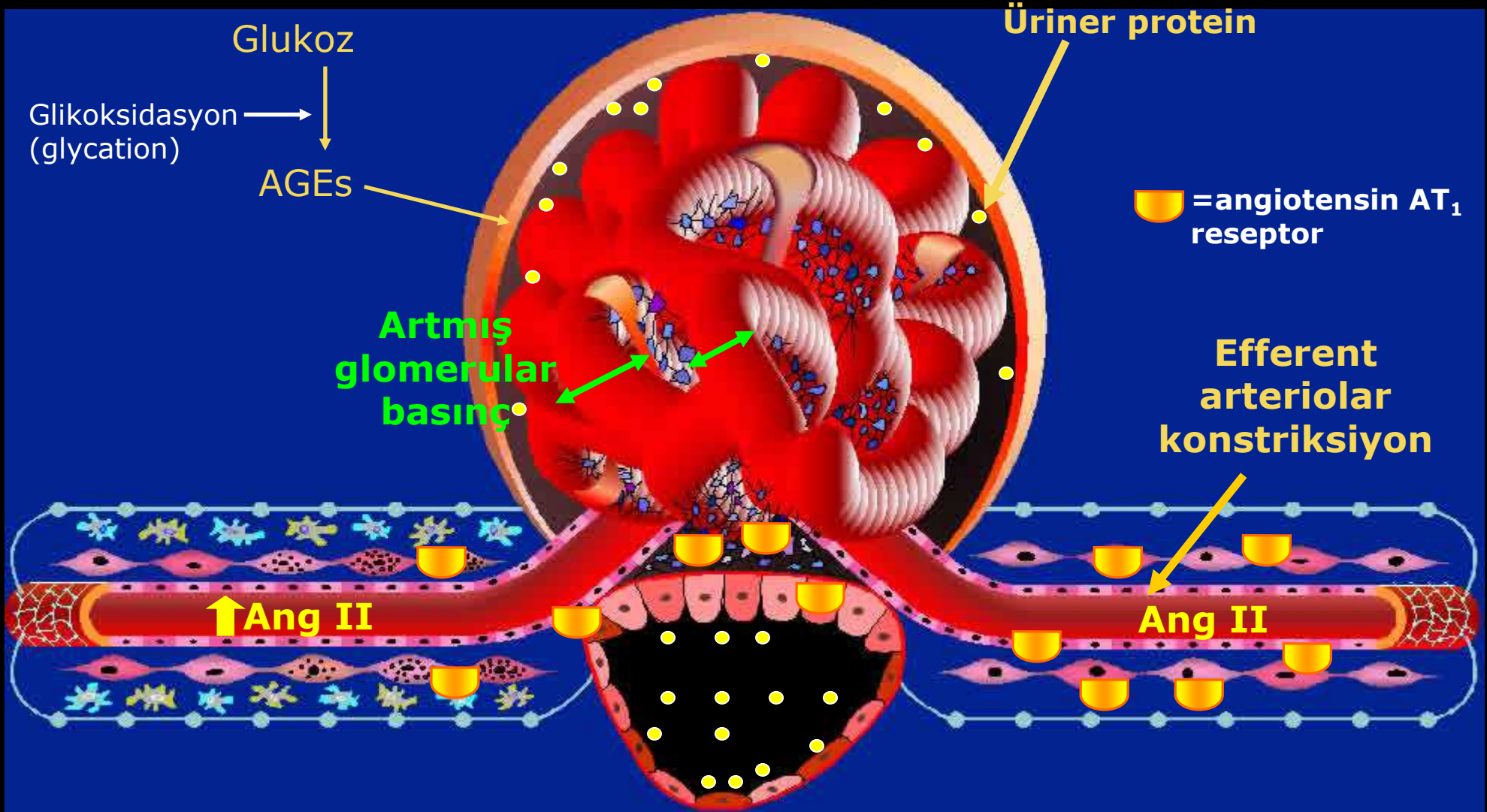
Başlangıçta ve 1 Yılda Ölçümlenen UACR'nın Ortalama Değerin Üzerinde veya Altında Olmasına Göre 5. yılda Son Noktaların Sınıflandırılması

**Ortalama UACR
mg/mmol**

Son Nokta

Başlangıç	1 Yıl	Bileşik n/N(%)	KVS Mortalite n/N(%)	İnme n/N(%)	MI n/N(%)
< 1.21	< 0.67	144/2556 (5.5)	47/2638 (1.8)	67/2632 (2.5)	55/2628 (2.1)
< 1.21	> 0.67	85/984 (8.6)	27/994 (2.7)	42/988 (4.3)	33/900 (3.3)
> 1.21	< 0.67	92/978 (9.4)	34/996 (3.4)	44/984 (4.5)	37/900 (3.7)
> 1.21	> 0.67	351/2601 (13.5)	161/2643 (6.1)	169/2616 (6.5)	123/2628 (4.7)
Toplam		672/7185 (9.4)	269/7271 (3.7)	322/7220 (4.5)	248/7236 (3.4)
		p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

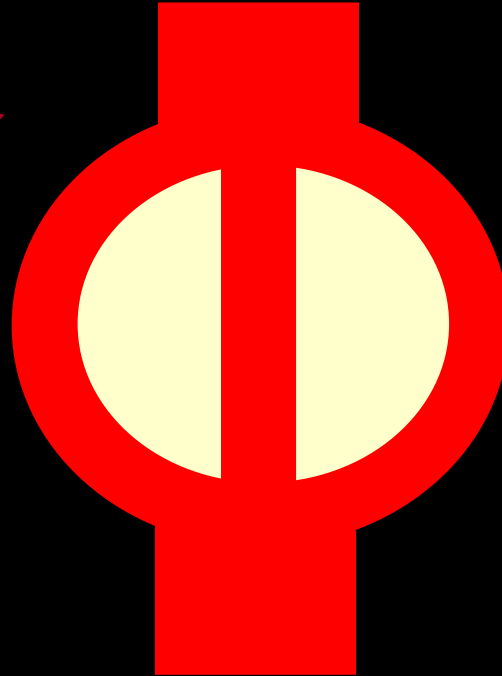
Glomerular Hasara ve Proteinüriye Neden Olan Patolojik Olaylar



2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (ESH – ESC)

Subklinik Organ Hasarı	Tercih Edilen İlaç
Sol ventrikül hipertrofisi	ACEİ, KKB, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KKB, ACEİ
Mikroalbüminüri	ACEİ, ARB
Böbrek disfonksiyonu	ACEİ, ARB

AFFERENT ARTERİYOL

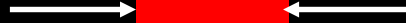


Anjiyotensin II

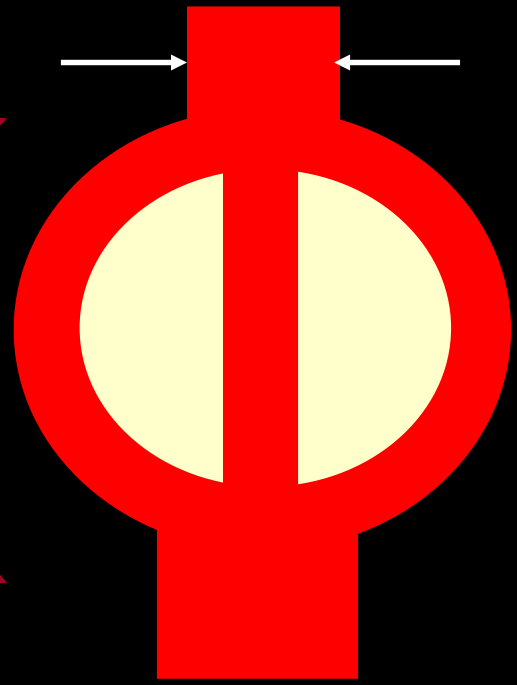


EFFERENT ARTERİYOL

AFFERENT ARTERİYOL

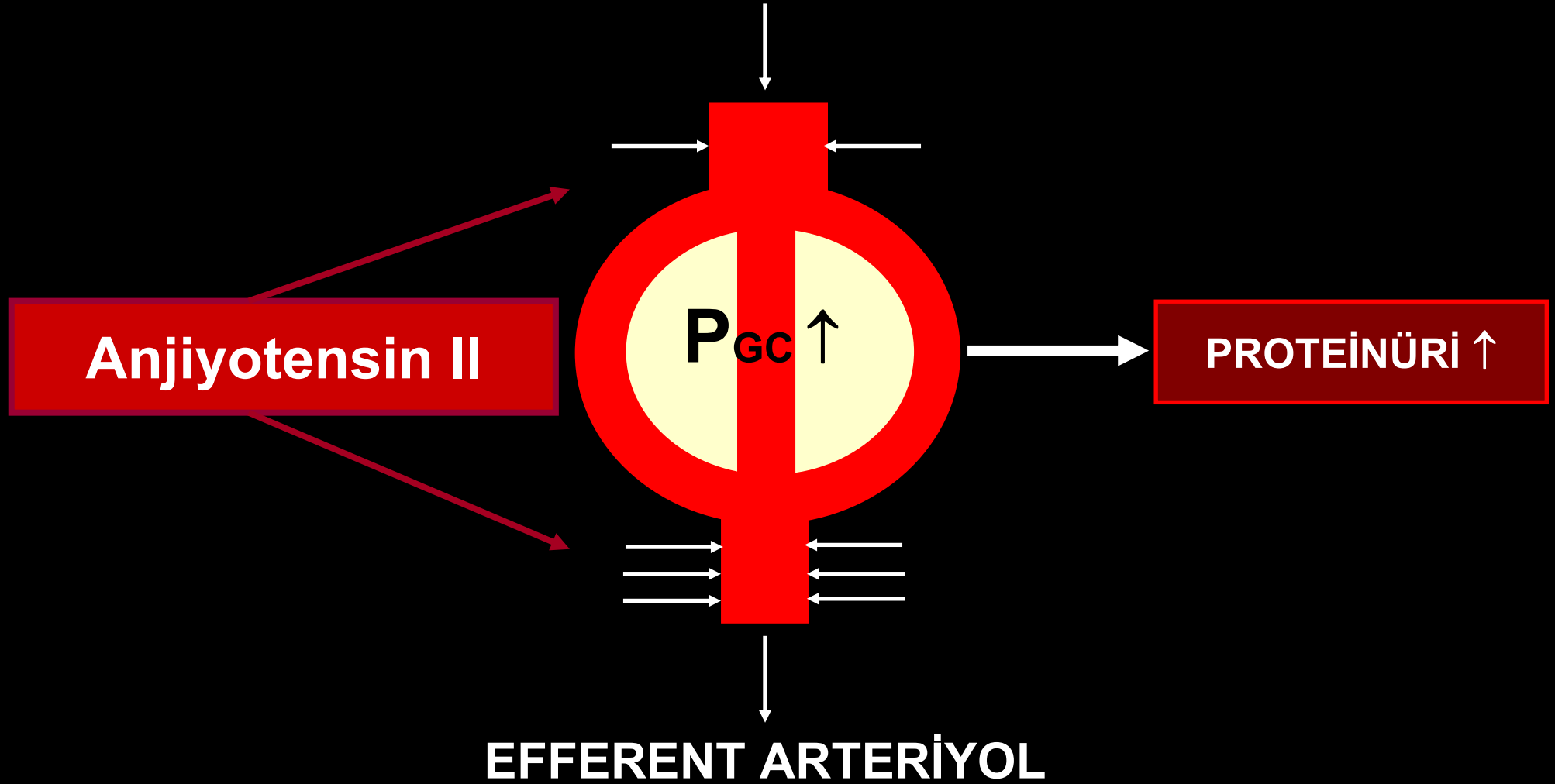


Anjiyotensin II



EFFERENT ARTERİYOL

AFFERENT ARTERİYOL



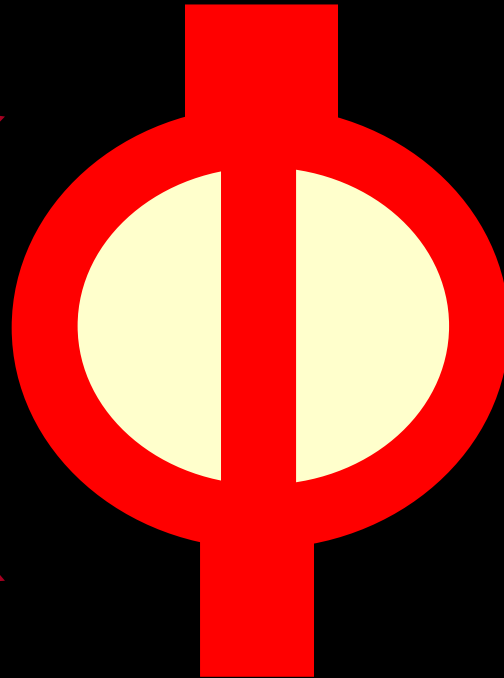
Anjiyotensin II

$P_{GC} \uparrow$

PROTEİNÜRİ \uparrow

EFFERENT ARTERİYOL

AFFERENT ARTERİYOL

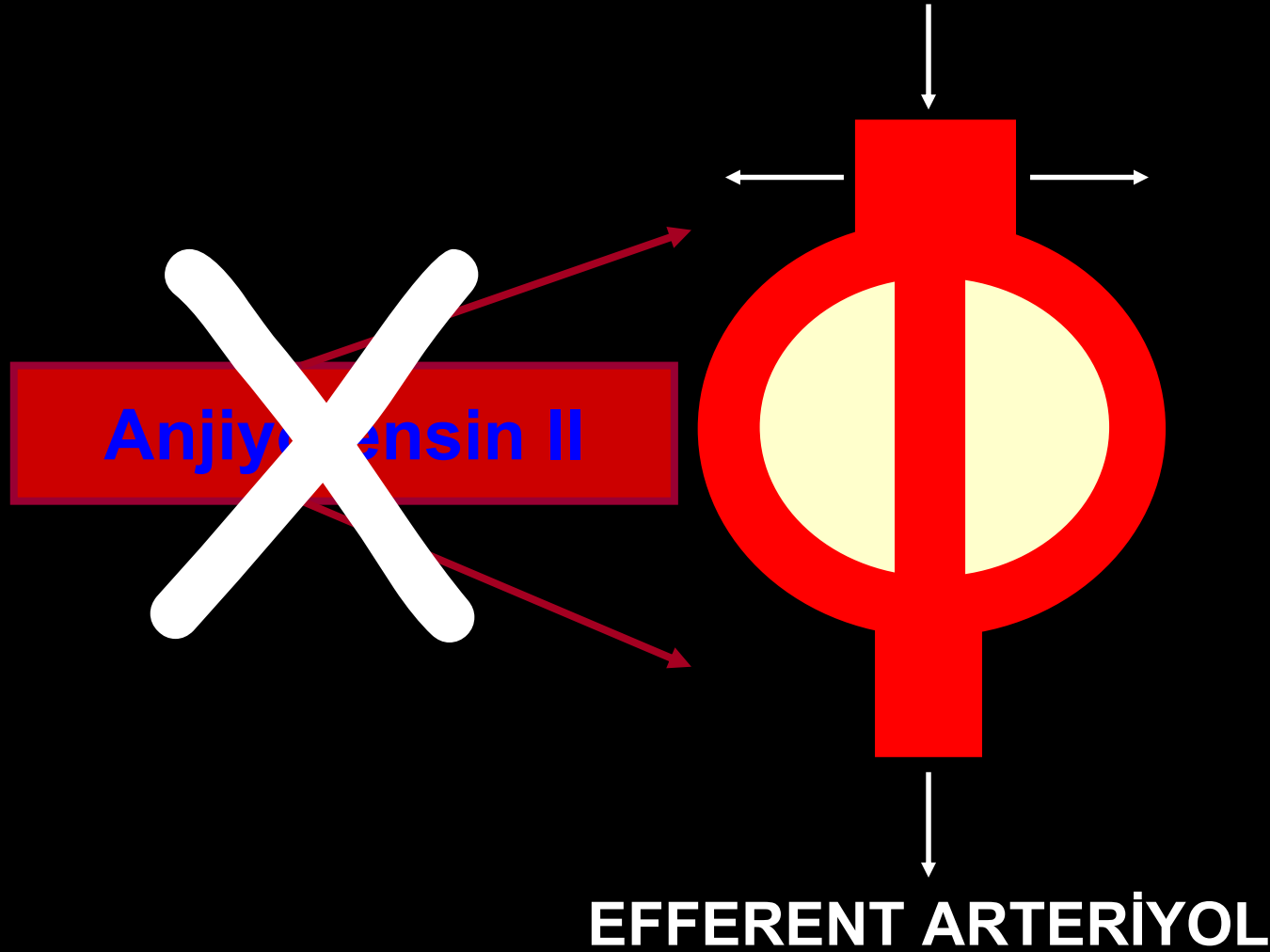


Anjiyotensin II

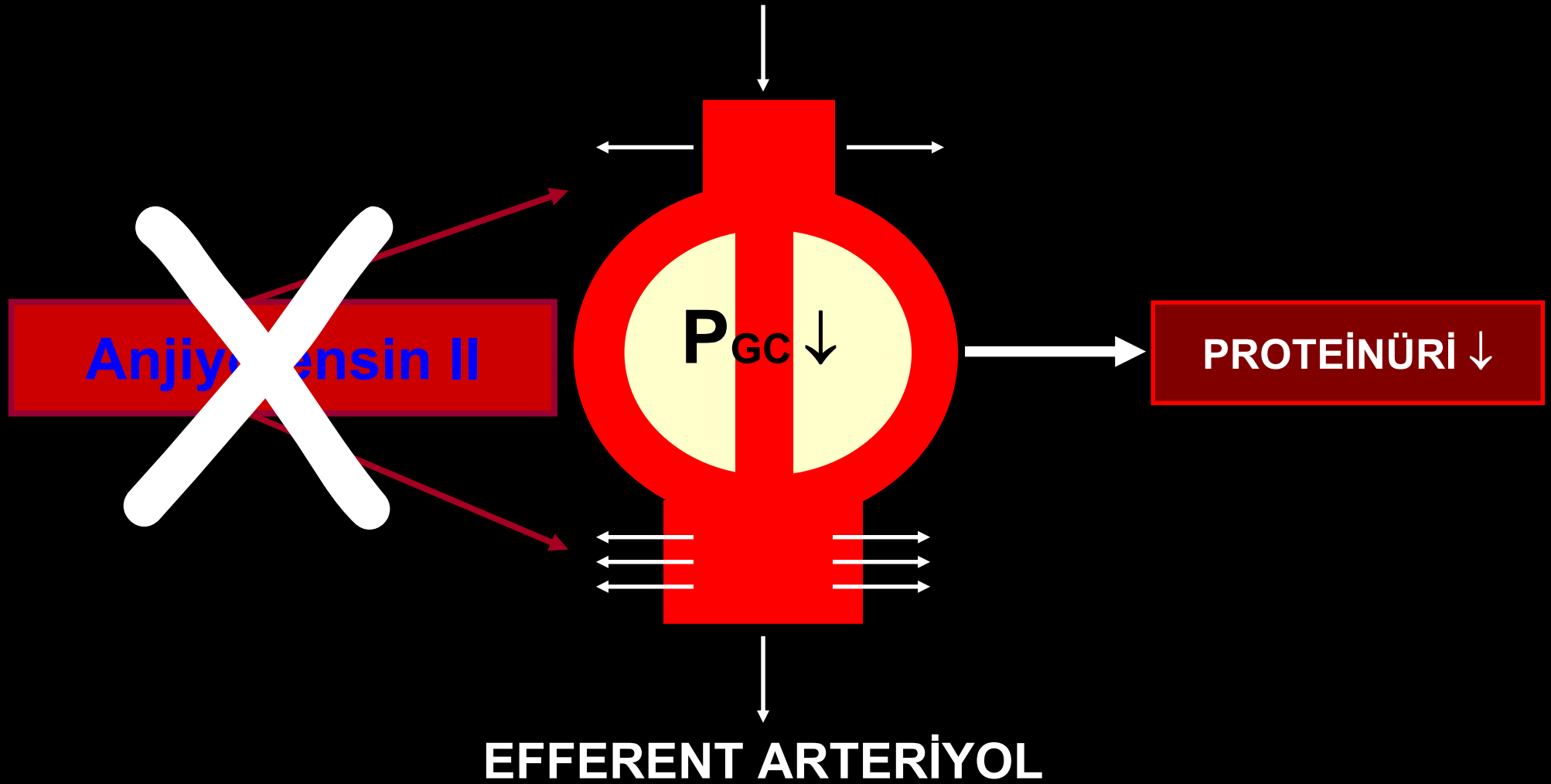


EFFERENT ARTERİYOL

AFFERENT ARTERİYOL



AFFERENT ARTERİYOL



~~Anjiyotensin II~~

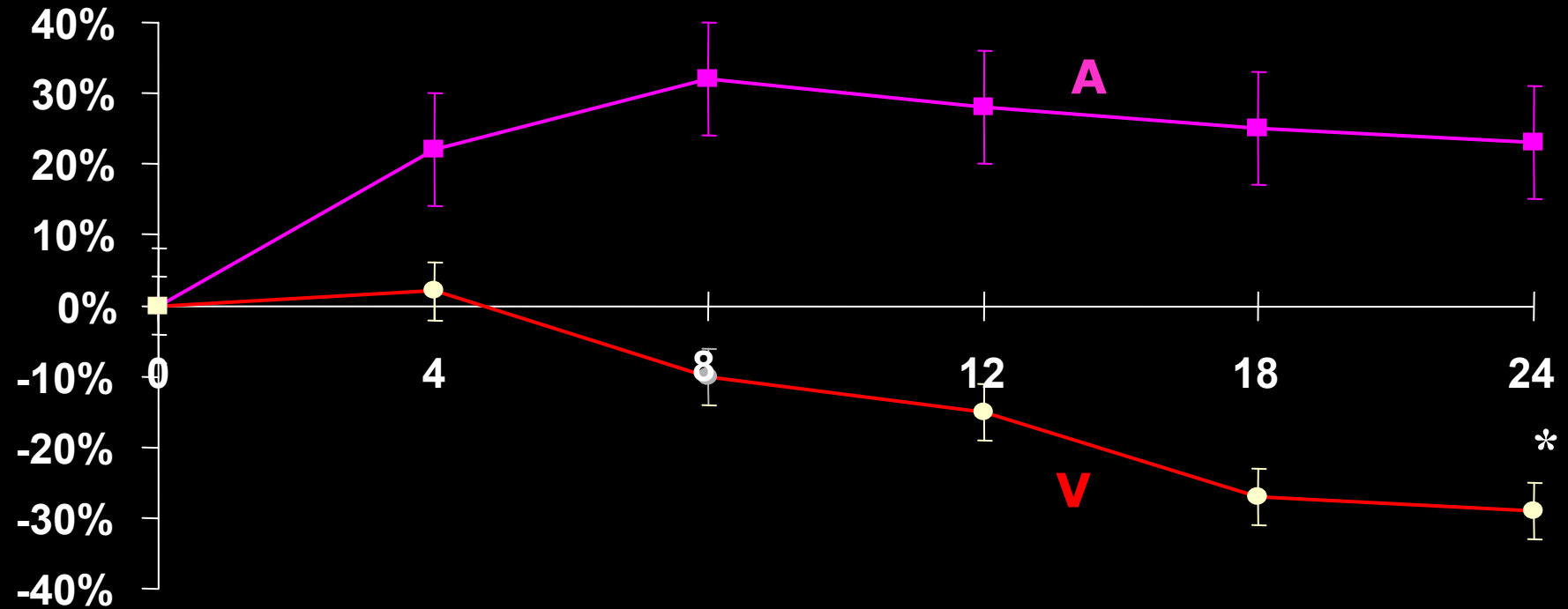
P_{GC} ↓

PROTEİNÜRİ ↓

EFFERENT ARTERİYOL

Sonuçlar

Başlangıçta idrara çıkan albümin miktarının, çalışma sırasında gösterdiği değişiklikler (%) (ortalama \pm SEM; ITT popülasyonu*)



• $p < 0.001$

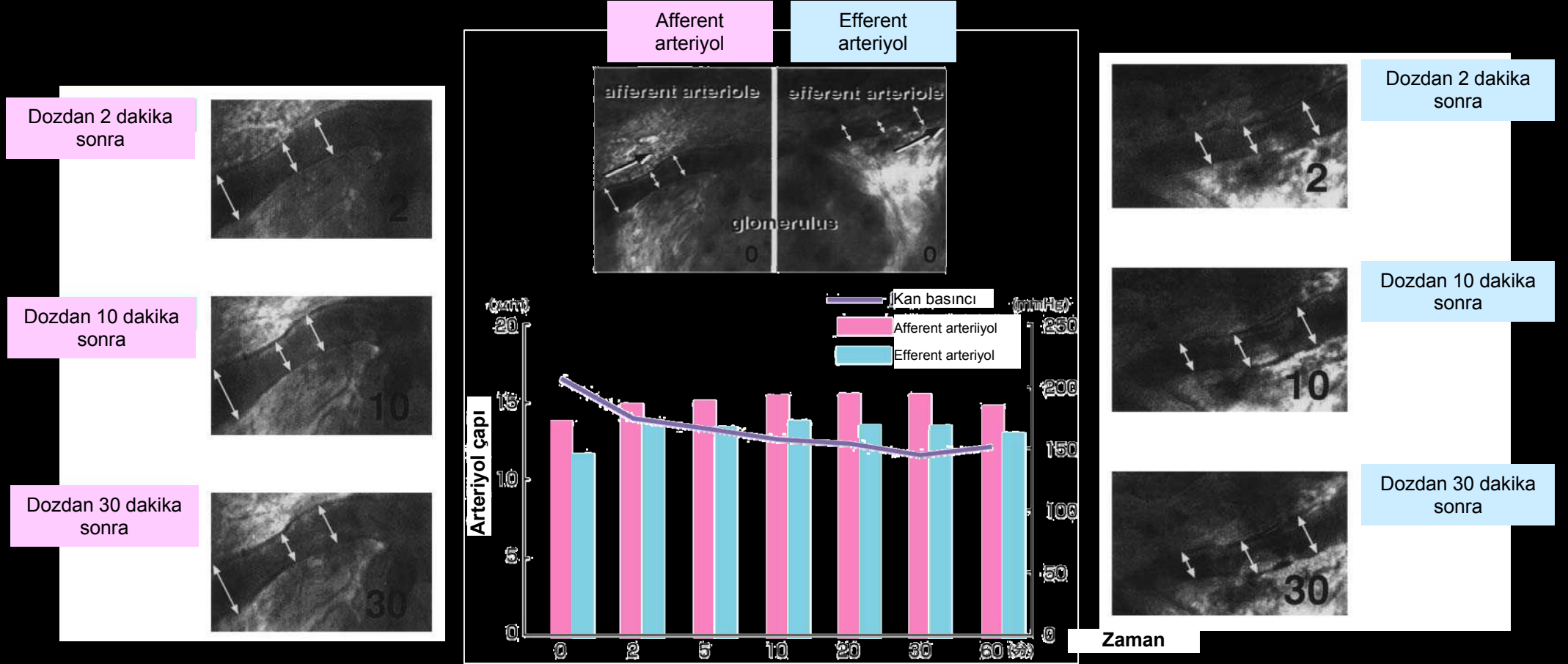
—●— Valsartan —■— Amlodipin

*Randomizasyon sonrası en az 1 doz çalışma ilacı kullanmış olan bütün hastalar

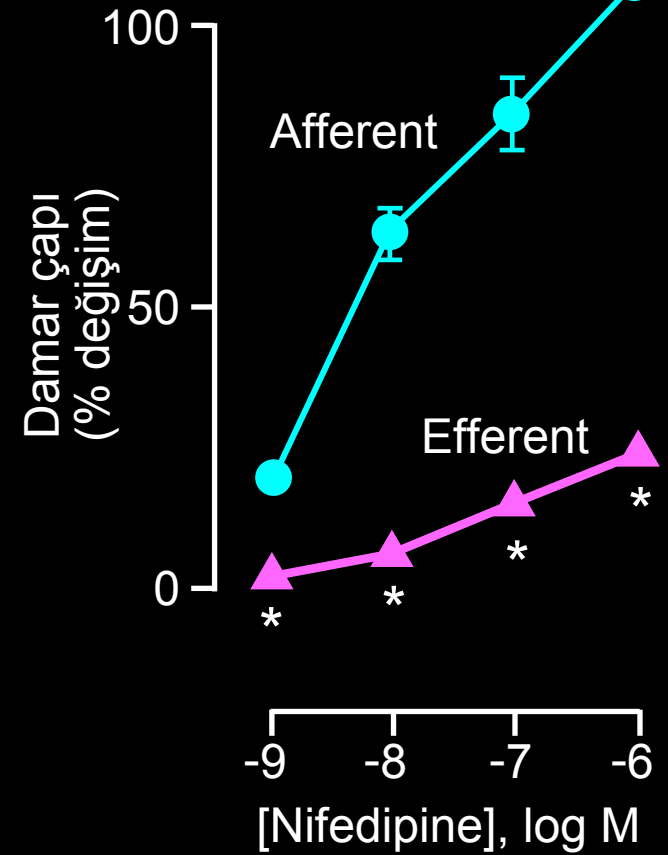
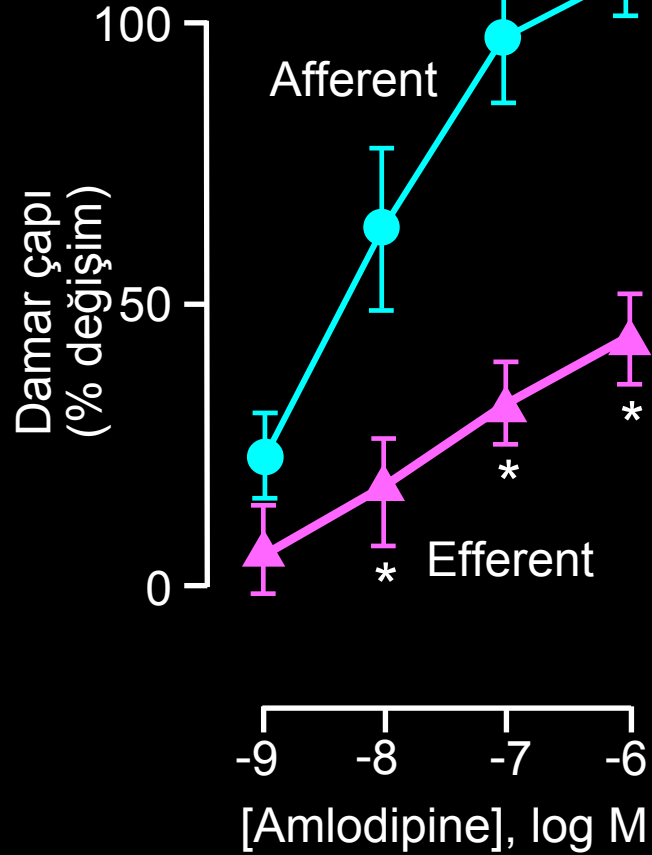
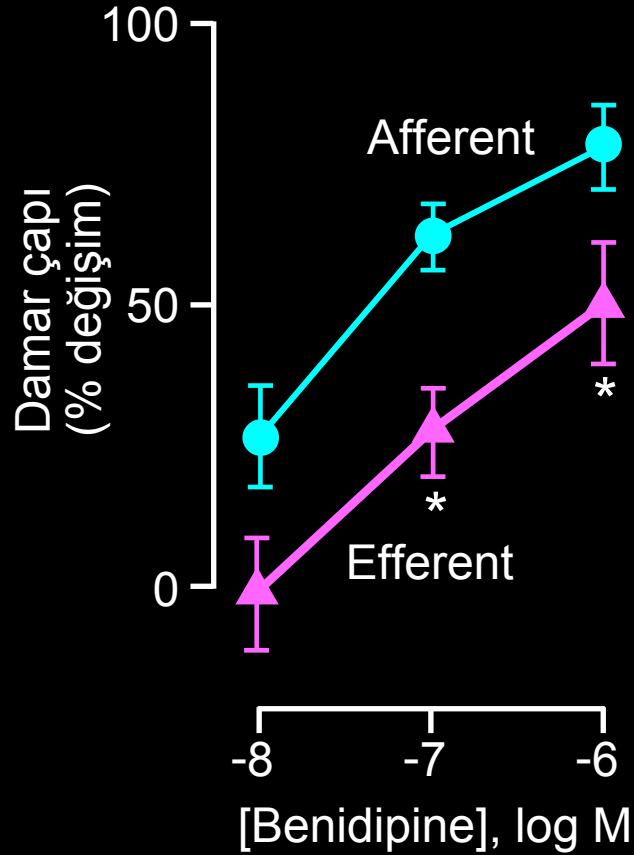
Benidipin:Farklı Bir Dihidropridin

Benidipin ile Renal Afferent ve Efferent Arteriyol Dilatasyonu

Benidipin afferent arteriyol ile birlikte efferent arteriyolde de dilatasyona neden olur.



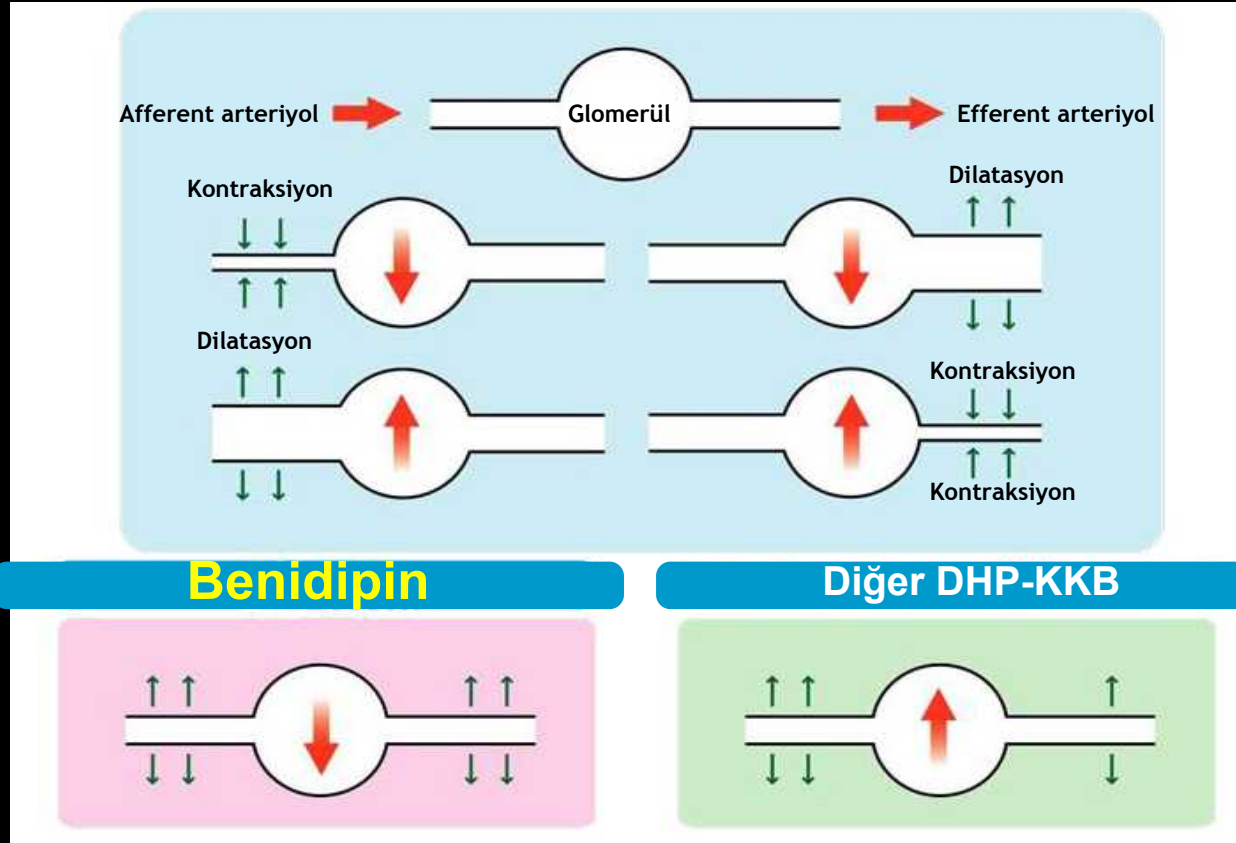
Kalsiyum kanal blokerleri ile renal afferent ve efferent arteriyol dilatasyonu



*P<0.05 vs. afferent arterioles.

- 1) Hiromasa O., Medical examination & new drug 1999 : 36 : 205-208
- 2) Hayashi. K. Hypertens. Res. 1996 : 19 : 31-36

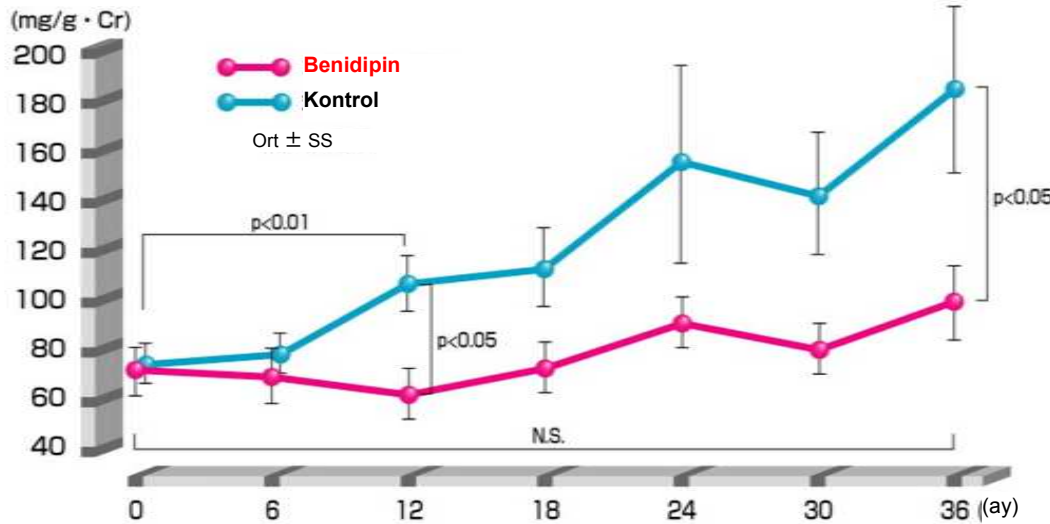
Benidipin ve diğer DHP kalsiyum kanal blokerlerinin renal hemodinamik etkileri



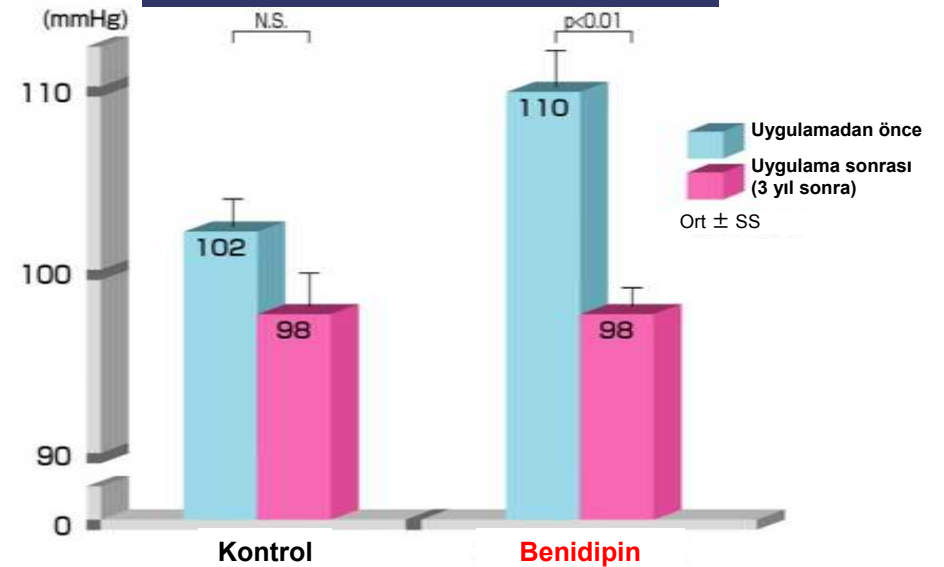
Tip 2 diabetes mellitus hastaları

Olgular	Tip 2 diabetes mellituslu hipertansif hastalar (İdrar albumin atılımı 30 - 300mg/g · Cr)
Gruplar	Benidipin-verilen grup (15) : Benidipin 4 - 8mg/gün , 3 yıl süreyle Kontrol grubu(15) : Hastaların geçmişlerindeki faktörler Benidipin-verilen grup ile benzerdi. Her iki grupta ACE inhibitörleri kullanan veya 80 yaşın üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı.
Yöntem	İdrar albumin atılımı 3 yıl süreyle her 6 ayda bir ölçüldü.

İdrar albuminindeki değişim

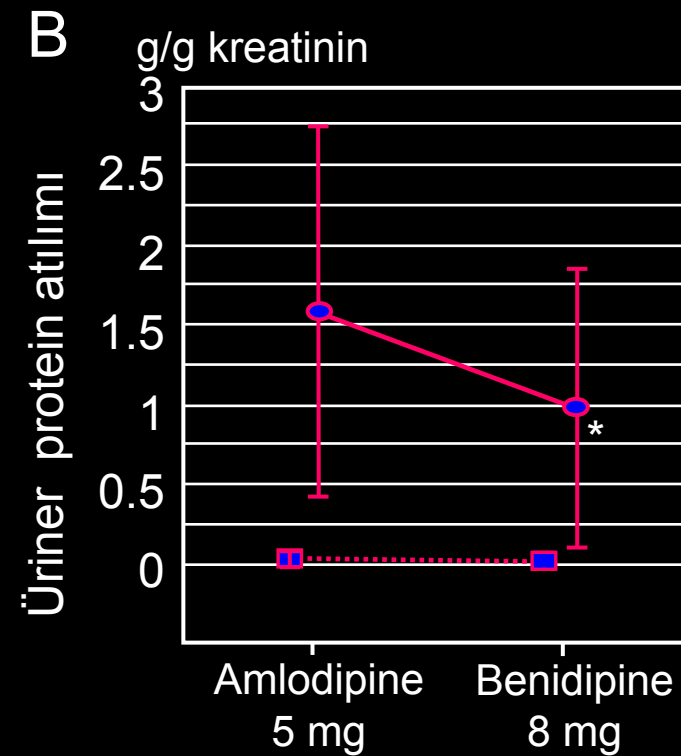
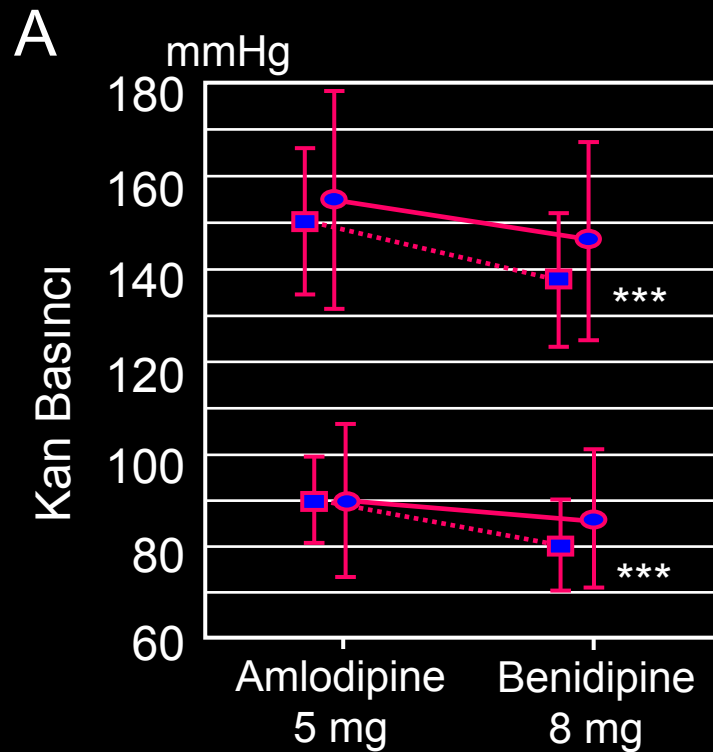


Ortalama kan basıncı



Renal-protective effect of T-and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study

Hypertens Res. 2007;30(9):797-806.



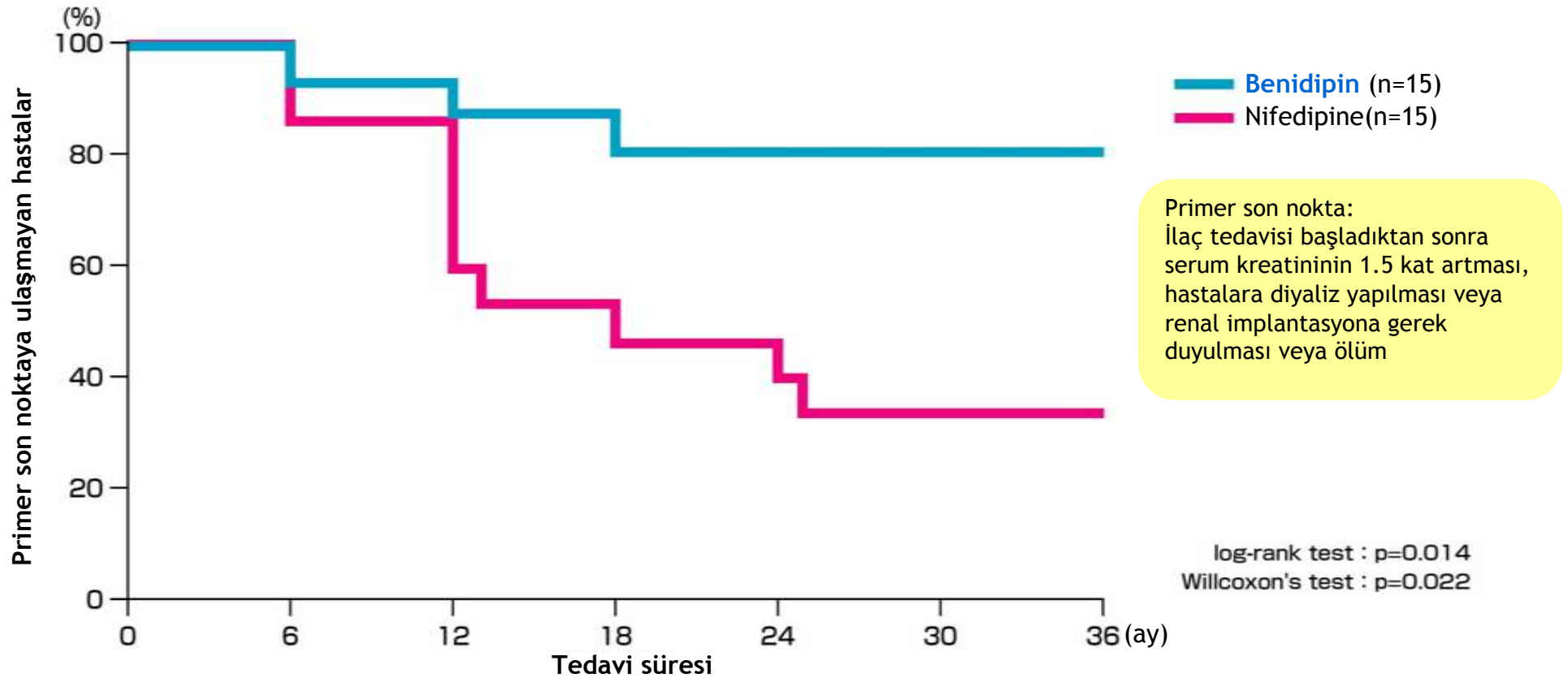
Effects of urinary protein excretion levels on blood pressure levels (A) and (B) upon changeover to benidipine. Measurements were taken as indicated in patients with high levels of urinary protein excretion (represented as a solid line), and in patients with low levels of urinary protein excretion (represented as a dashed line). * $p < 0.05$, *** $p < 0.0001$ vs. during amlodipine administration.

Ohishi M, Takagi T, Ito N, et al. Renal-protective effect of T- and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study. *Hypertens Res.* 2007;30(9):797-806.

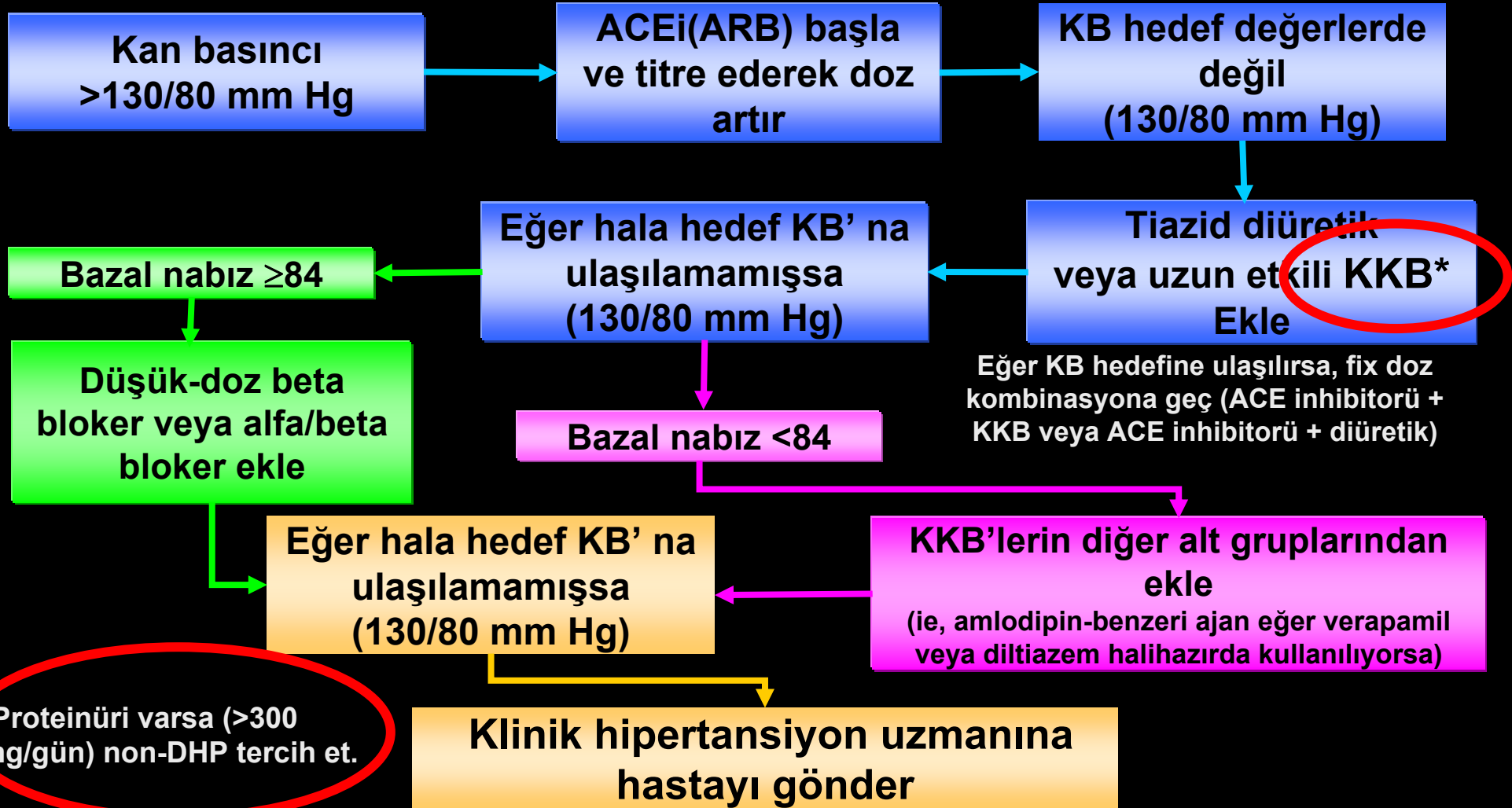
Hipertansif hastalarda böbrek fonksiyonlarına olan etkiler

Benidipin ve Nifedipin'in randomize karşılaştırılması-

Benidipin ve Nifedipin'in renal koruyucu etkilerinin karşılaştırılması



Hipertansif Diyabetik Hastalarda Hedef KB Değerlerine Ulaşabilmek İçin Öne Sürülen Ulusal (ABD) Böbrek Kurulu Algoritması



Summary of Recommendations in Diabetic Kidney Disease (adapted from Table 110, Guideline 8)

www.kidney.org

Diet and other therapeutic lifestyle changes for all patients

- Dietary sodium intake <2.4 g/d
- BMI \leq 25 kg/m²
- Exercise and physical activity
- Moderation of alcohol intake
- Smoking cessation

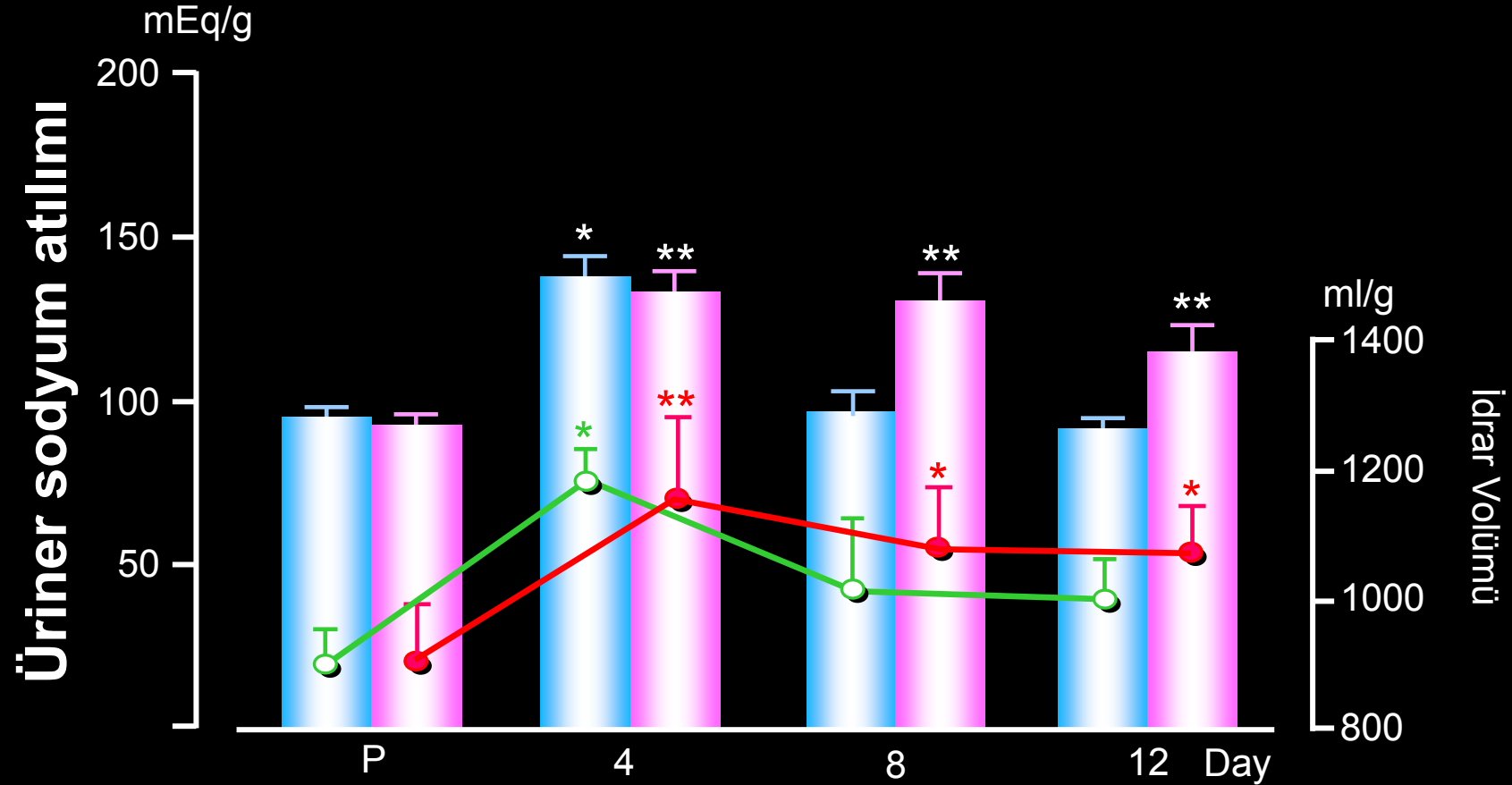
ACE inhibitor or ARB

- ACE inhibitor or ARB for type 1 and type 2 diabetes with spot urine albumin-to-creatinine ratio 30-300 mg/g (microalbuminuria)
- ACE inhibitor preferred for type 1 diabetes with spot urine albumin-to-creatinine ratio >300 mg/g (macroalbuminuria)
- ARB preferred for type 2 diabetes with spot urine albumin-to-creatinine ratio >300 mg/g (macroalbuminuria)
- Either agent can be used as an alternative agent, if the preferred agent cannot be used
- Use moderate to high doses (Guideline 11)

Systolic BP goal <130 mm Hg

- Add diuretic first
- Then add CCB or BB
- Avoid dihydropyridine CCB without an ACE inhibitor or ARB

Benidipin'in natriüretik etkisi



Fuji Y, Suzuki H, Katsumata H, Nakajima S, Saruta T. Hormonal and renal responses to oral once-daily calcium entry blocker in normotensive and hypertensive persons. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11(4):438-43.

Tuz Alımı - Na Atımı

Na:100mEq=Tuz:5.9g

Ülkeler	Şehir	Üriner Sodyum atılımı mmol/24saat	Tahmini tuz alımı (g/ gün)
ABD	Chicago	140.1	8.2
İngiltere	Birmingham	153.1	9.0
Hindistan	Yeni Delhi	160.6	9.4
Papua Yeni Gine	---	36.8	2.2
Kenya	---	56.8	3.3
Çin	Beijing	204.1	12.0
Kore	---	208.2	12.3
Japonya	Toyama	212.4	12.5
Türkiye	---	---	18 mg

INTERSALT çalışması

- 1) BMJ 1988; 297(6644): 319-28
- 2) J Hum. Hypertens 1993;7:429-435

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİNİN TERAPÖTİK KULLANIMI

KARDİYOVASKÜLER

☀ *Kardiyak aritmiler*

Supraventriküler aritmiler

Uygunsuz sinüs taşikardisi

Sinüs nod reentran taşikardisi

AVNRT

AVRT

Atriyal taşikardi, flutter ya da
fibrilasyon (hızlı ventriküler
yanıtlı)

Ventriküler aritmiler

İdiyopatik RV outflow
taşikardisi

İdiyopatik LV taşikardisi

☀ *İskemik kalp hastalığı*

Kararlı angina

Sessiz iskemi

Vazospastik angina

☀ *Sistemik hipertansiyon*

☀ *PPH (ikinci sıra ilaç)*

☀ *Diyastolik ventriküler
disfonksiyon*

☀ *HOCM (İkinci sıra ilaç)*

☀ *Subaraknoid kanama sonrası
serebral vazospazm
(Nimodipin)*

NONKARDİYOVASKÜLER

☀ *Migren baş ağrısı*

☀ *Reynoud fenomeni*

☀ *Hipertansif hastalarda renal
koruma*

Koroner Vasküler Selektivite

Nifedipine X14.4

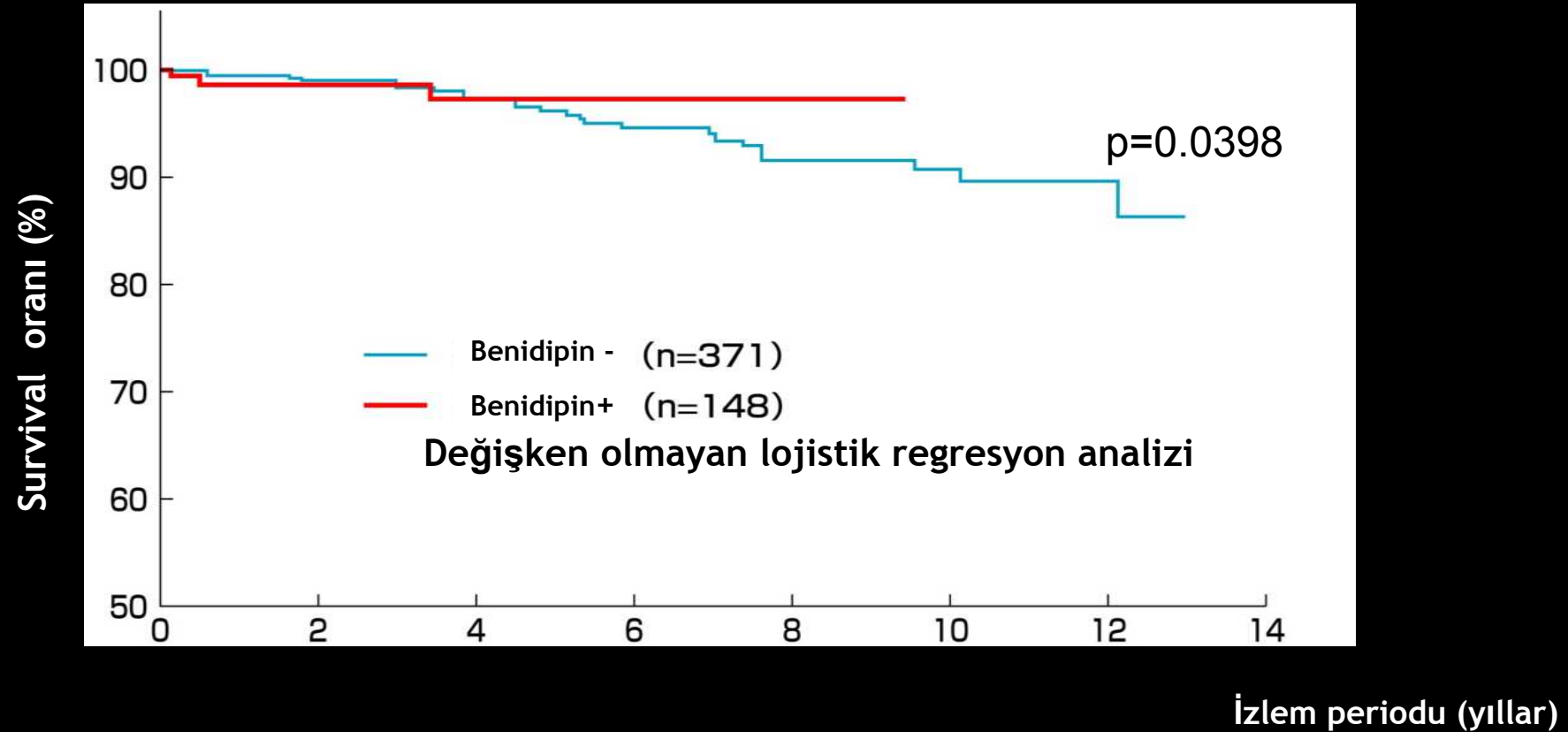
Amlodipin X 19

Karasawa A,et al. Jpn J Pharmacol. 1988;47:35–44.

Moriyama T,et al . Biol Pharm Bull. 1994;17:1468–1471.

Kardiyovasküler hastalığı olmayan vazospastik anjinalı hastalarda benidipinin survey oranına etkisi

Kardiyovasküler olaylar olmadan survival oranı



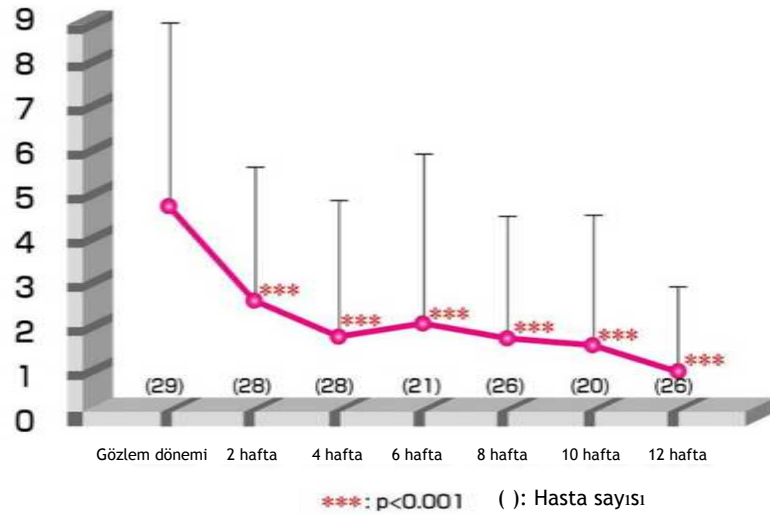
Kardiyovasküler hastalığı olmayan vazospastik anjinalı hastalarda ilaç tedavisinin survey oranına etkisi

İlaç	1990 veya önce(n=138)				1990 veya sonra(n=527)			
	Olasılık	%95 güven aralığı		p-değeri	Olasılık	%95 güven aralığı		p-değeri
		Alt limit	Üst limit			Alt limit	Üst limit	
Ca kanal blokeri	1.053	0.122	9.099	NS	-	-	-	-
Diltiazem	1.349	0.450	4.046	NS	1.318	0.601	2.894	NS
Nifedipin	1.041	0.335	3.066	NS	2.280	0.935	5.561	NS
Benidipin	-	-	-	-	0.281	0.084	0.943	0.0398
Amlodipin	-	-	-	-	0.771	0.287	2.068	NS
Organik nitrat	1.071	0.355	3.229	NS	2.551	1.021	6.377	0.0451
Nicorandil	2.375	0.441	12.790	NS	1.468	0.578	3.726	NS
β -Blokler	5.429	1.364	21.614	0.0164	1.905	0.816	4.446	NS

Yaşlı Anginalı Hastalarda Etkinlik

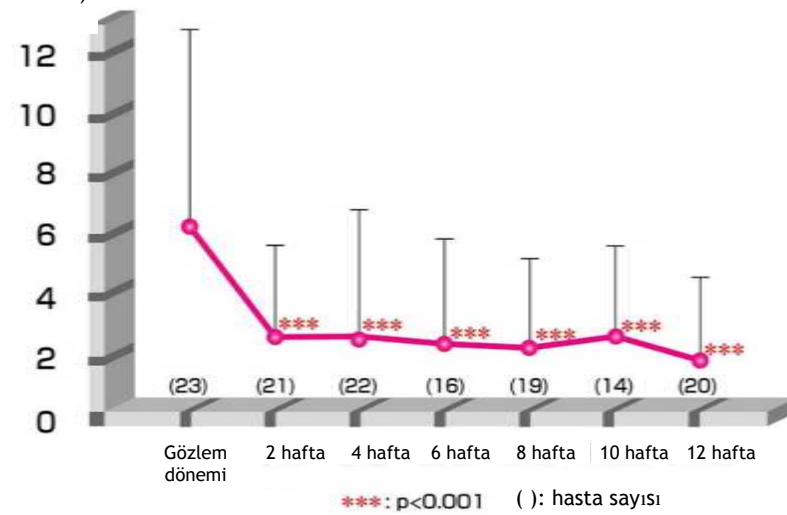
Angina ataklarının sıklığındaki değişim

(Sıklık / hafta)



Hızlı etkili nitrat gereksinimindeki değişim

(doz/hafta)



Anginası olan ortalama yaşları 67 olan 36 hasta

İskemik Kalp Hastalığı Olan Hastalarda Hipertansiyon Tedavisi

Stabil anjina



1. Beta-bloker
2. Uzun-etkili KKB

ACE-İ KAH olan tüm hastalarda kuvvetlice düşünölmelidir

Kombinasyon: Beta-bloker ve uzun-etkili Dihidropiridin KKB

Alternatif: Sol ventriköl sistolik fonksiyonları normal ise: Non DHP KKB (Verapamil veya Diltiazem)

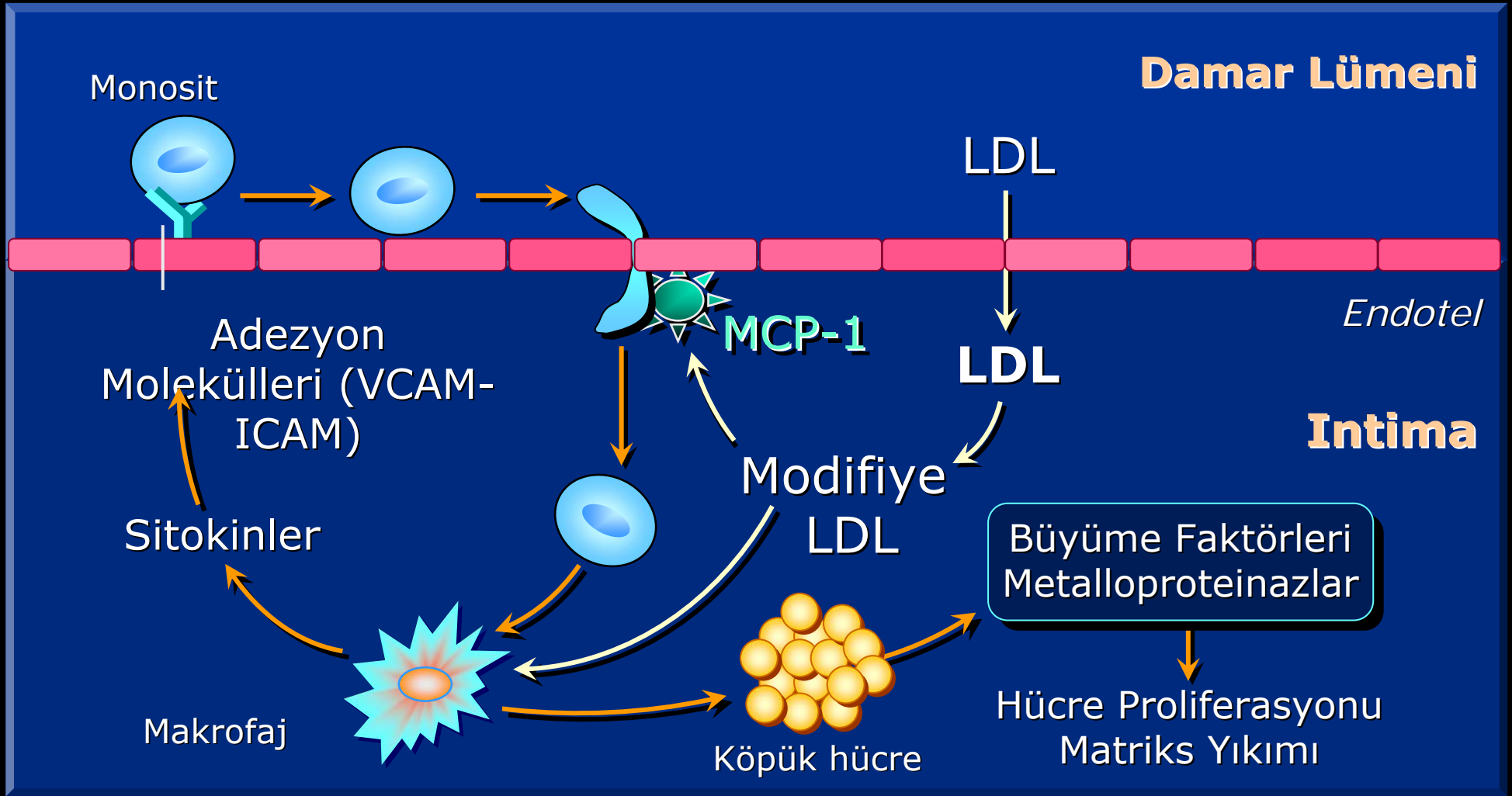
~~Kısa-etkili nifedipin~~

Hipertansiyonun kendi komorbiditeleriyle olan ilişkisi

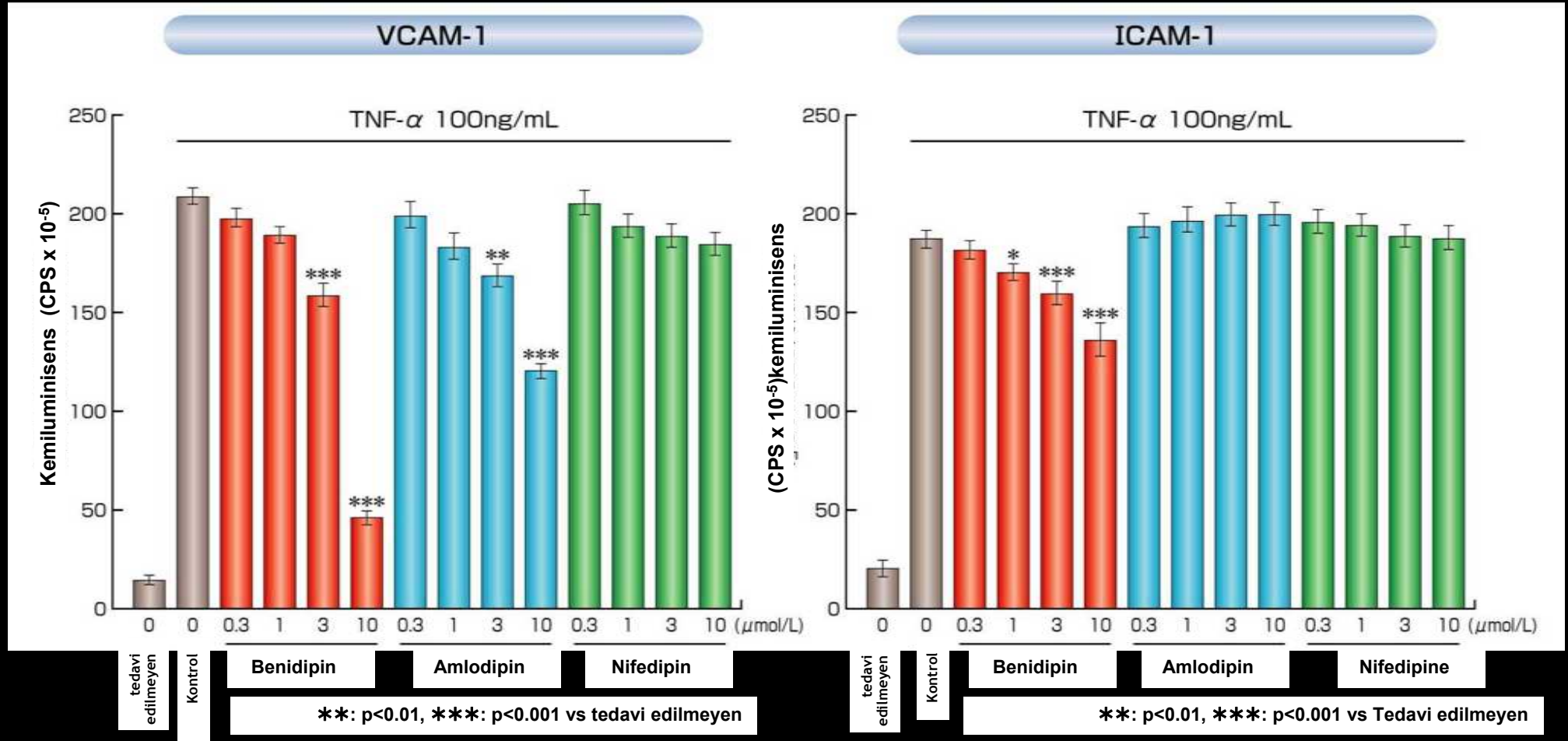
Komorbidite	Hipertansiyon ile ilişkisi
Koroner Arter Hastalığı	Koroner arter hastalarının %50'sinde hipertansiyon vardır
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Hipertansif erişkinlerin %15-20'sinde artmış sol ventrikül kütlesi vardır
İskemik inme	İlk inmeyi geçiren hastaların %77'sinde kan basıncı >140/90 mm Hg'dir
Kronik böbrek hastalığı	Hipertansif erişkinlerin %8-15'inde renal fonksiyonlar azalmıştır
Diyabet	Diyabetik hastalarda eklenmiş kardiyovasküler riskin %75'i hipertansiyona atfolunabilir.
Periferik arter hastalığı	Periferik arter hastalığı olan hastaların %74'ünün hipertansiyonu vardır

Diamond JA, Phillips RA. *Hypertens Res.* 2005;28:191-202; El-Atat F, et al. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6:215-223; Pepine CJ. *Am J Cardiol.* 1998;82(3A):21H-24H; Rosamond W, et al. *Circulation.* 2007;115:69-171; Segura J, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:495-500; Selvin E, Erlinger P. *Circulation.* 2004;110:738-743.

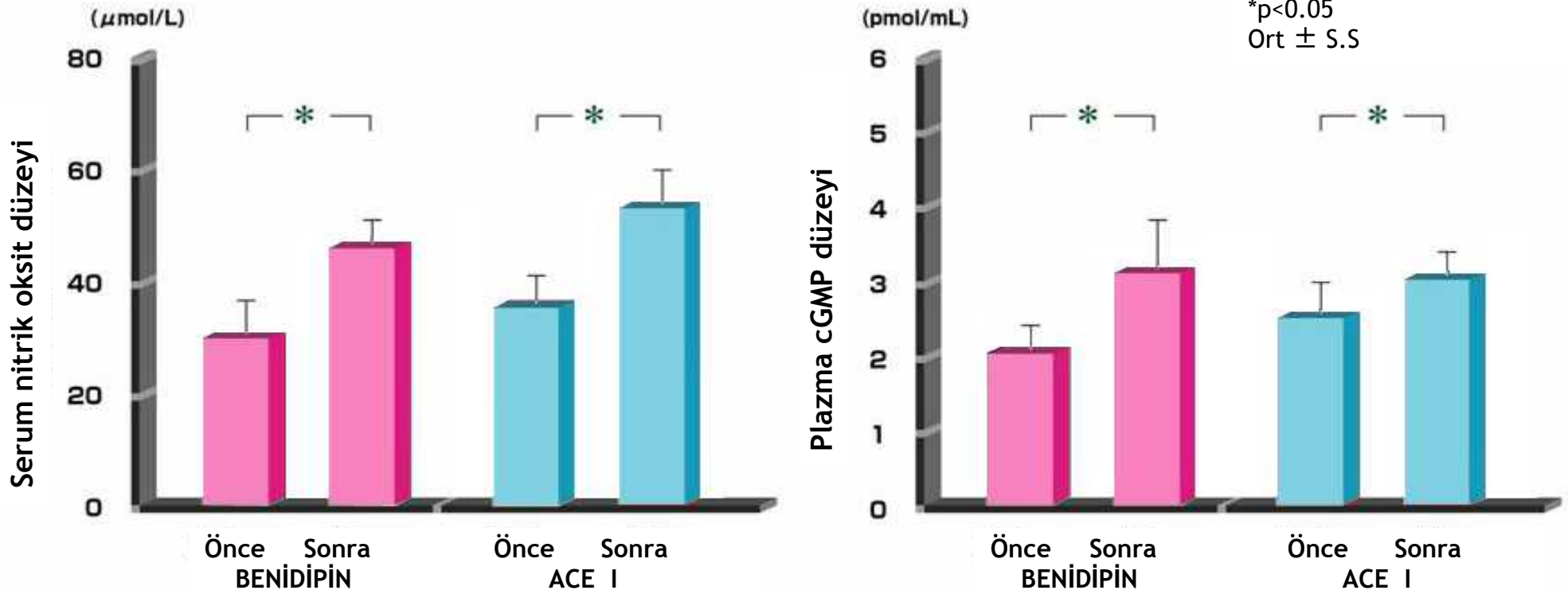
ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ



Hücre Adezyon Molekülünün Salınımına Etki



Serum NO ve Plazma cGMP Düzeyleri



Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalar

Endoteldeki NO üretiminin uyarılması

Benidipin 10mg/kg/birbirini izleyen günler
subkutan injeksiyon

0

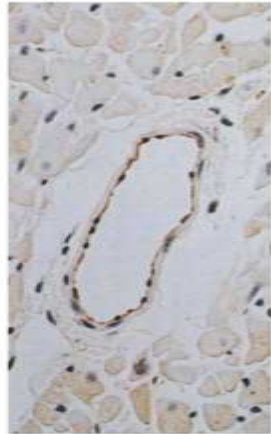
4

10 (hafta)

Gözlem alanı

Mikro koroner endotel etrafındaki alan (NO sentetaz immun boyanma)

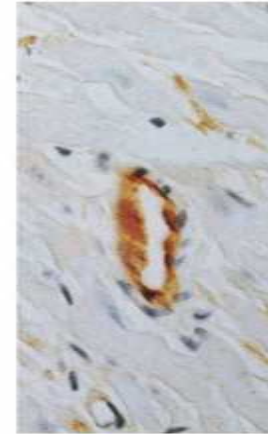
Normal



Renovasküler hipertansiyon

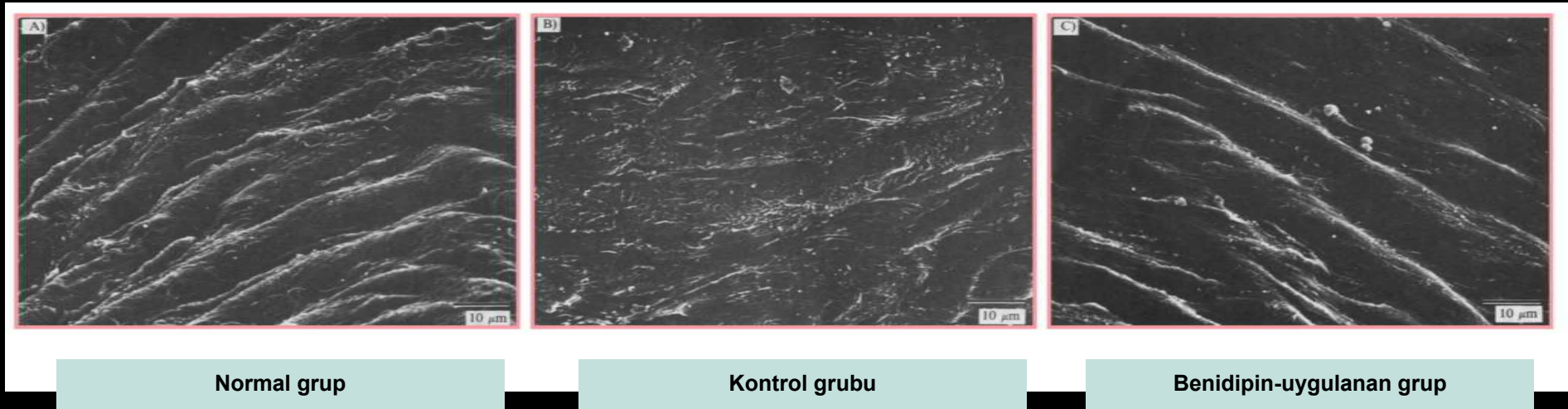


Renovasküler hipertansiyon+
Benidipin uygulanması



Renovasküler hipertansif rat, koroner endoteli

Vasküler Endotel Üzerinde Koruyucu Etkisi-Aorta



Arterioosteogenesis modeli/Renovasküler hipertansif rat

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkiler

6 haftalık

11 haftalık

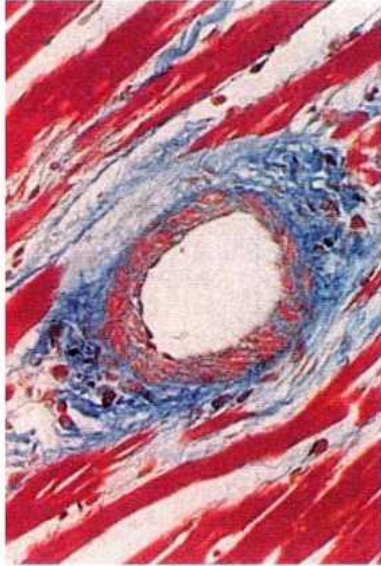
Tuzdan zengin diyet(8%) + solvent veya ilaç verilmesi



Dahl-R

Dahl-S

Dahl-S + Benidipin



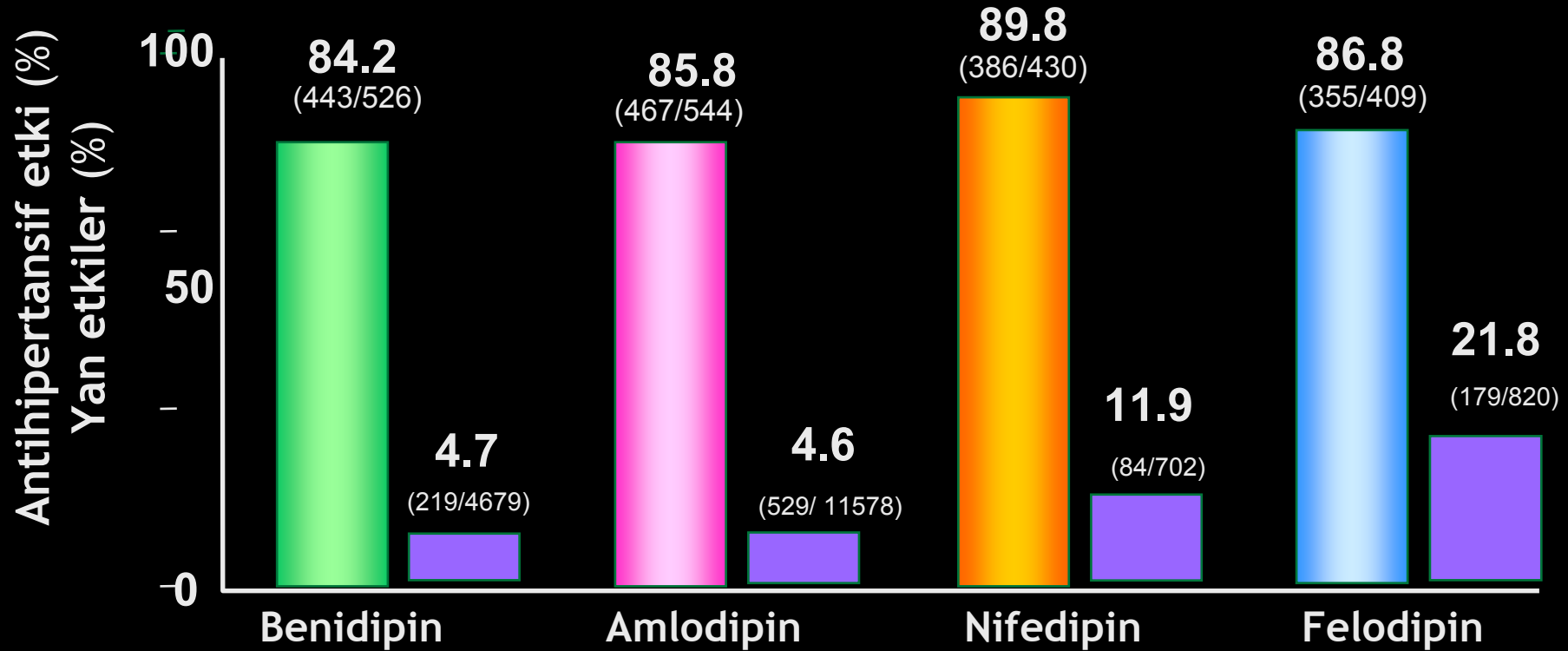
Masson trikrom boyası

100µm

Anatomik olarak kalpte patolojik inceleme yapıldı.

**Koronar damarların
mikroskopik görüntüsü**

Kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkileri ve yan etkileri



1) Masuyama Yoshiaki et al., Pharmacology & medical treatment 1991 : 19 : 2873-93

2) Ishii Tomio, Pharmacology & medical treatment 1997 : 25 : 1839-68

3) Yoshinaga Kaoru et. al., Pharmacology & medical treatment 1990 : 18 : S741-62

Benidipin:Farklı Bir Dihidropridin

- Benidipin her üç kalsiyum kanalını da bloke ederek **renal protektif** etki gösterir
- Benidipin, tuza duyarlı hipertansiyonda üstünlük kazandıran **diüretik etkiye** de sahiptir
- Benidipin **vasküler selektivitesi** yüksektir. Bu nedenle **vazospastik angina** prognozu üzerinde diğer kalsiyum kanal blokerlerinden daha fazla etki gösterir
- Güçlü ve güvenli bir **antihipertansif etki** gösterir