

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**VALSARTAN İÇEREN KOMBİNE ANTİHİPERTANSİF
TEDAVİ ALAN GERÇEK YAŞAM ORTAMINDAKİ VE
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARDAKİ
POPÜLASYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

GÖKTÜRK ÖTÜNÇ

**DANIŞMAN
PROF. DR. A. YAĞIZ ÜRESİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince her zaman ve her konuda bana destek olan, bilimsellik adına ve hayata dair kendisinden çok şey öğrendiğim başta tez danışmanım Prof. Dr. A. Yağız Üresin olmak üzere, Prof. Dr. A. Pınar Yamantürk Çelik, Prof. Dr. A. Osman Gürol ve Prof. Dr. Nurhan Enginar'a, yine eğitimim süresince benden katkı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Şen, Uzm. Dr. Mert Kaşkal, Doç. Dr. Z. Güneş Özunal, ve Araş. Gör. Dr. Betül Sayın'a teşekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Randomize Kontrollü Klinik Çalışma	3
2.1.1. Çalışma Popülasyonunun Tanımlanması	3
2.1.2. Tedavi Etkilerinin Ölçülebileceği Parametrelerin Seçilmesi	4
2.1.3. Çalışma Süresinin Belirlenmesi	5
2.1.4. Tedavi Gruplarının Rastgele Atanması.....	5
2.1.5. Tedavinin Etkililiğinin, Tolere Edilebilirliğinin ve Güvenliliğinin Değerlendirilmesi.....	6
2.2. Gerçek Yaşam Çalışması	7
2.3. Hipertansiyon	8
2.4. Valsartan İçeren Kombine Antihipertansif Tedaviler	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. Literatür Taraması.....	12
3.2. Çalışmaların Sınıflandırılması	12
3.3. İstatistiksel Analiz.....	13
4. BULGULAR.....	14
4.1. İstatistiksel Analize Dahil Edilen Çalışmalar ve Popülasyon Sayıları	14
4.2. Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg - Demografik Özellikler.....	18
4.3. Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg - Klinik Göstergeler	19
4.4. Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg - Demografik Özellikler.....	19
4.5. Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg - Klinik Göstergeler	20
4.6. Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg - Demografik Özellikler.....	20

4.7. Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg - Klinik Göstergeler	21
4.8. Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg - Demografik Özellikler	21
4.9. Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg - Klinik Göstergeler	22
4.10. Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg - Demografik Özellikler	22
4.11. Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg - Klinik Göstergeler	23
4.12. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 160 mg/10 mg/25 mg - Demografik Özellikler	24
4.13. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 160 mg/10 mg/25 mg - Klinik Göstergeler	24
4.14. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 320 mg/10 mg/25 mg - Demografik Özellikler	25
4.15. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 320 mg/10 mg/25 mg - Klinik Göstergeler	26
5. TARTIŞMA	27
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	30
5.2. Sonuç	30
KAYNAKLAR	32
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	36
ÖZGEÇMİŞ	37

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Val/Aml - 80 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)	14
Tablo 4-2: Val/Aml - 80 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	15
Tablo 4-3: Val/Aml - 160 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)	15
Tablo 4-4: Val/Aml - 160 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	15
Tablo 4-5: Val/Aml - 160 mg/10 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)	16
Tablo 4-6: Val/Aml - 160 mg/10 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	16
Tablo 4-7: Val/Aml - 320 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)	16
Tablo 4-8: Val/Aml - 320 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	16
Tablo 4-9: Val/Aml - 320 mg/10 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)	17
Tablo 4-10: Val/Aml - 320 mg/10 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	17
Tablo 4-11: Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg (Rand. Kont. Klin. Çalış.)	17
Tablo 4-12: Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	17
Tablo 4-13: Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg (Rand. Kont. Klin. Çalış.)	18
Tablo 4-14: Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)	18
Tablo 4-15: Demografik özellikler (Val/Aml - 80 mg/5 mg)	18
Tablo 4-16: Klinik göstergeler (Val/Aml - 80 mg/5 mg)	19
Tablo 4-17: Demografik özellikler (Val/Aml - 160 mg/5 mg)	19
Tablo 4-18: Klinik göstergeler (Val/Aml - 160 mg/5 mg)	20
Tablo 4-19: Demografik özellikler (Val/Aml - 160 mg/10 mg)	20
Tablo 4-20: Klinik göstergeler (Val/Aml - 160 mg/10 mg)	21
Tablo 4-21: Demografik özellikler (Val/Aml - 320 mg/5 mg)	22
Tablo 4-22: Klinik göstergeler (Val/Aml - 320 mg/5 mg)	22
Tablo 4-23: Demografik özellikler (Val/Aml - 320 mg/10 mg)	23
Tablo 4-24: Klinik göstergeler (Val/Aml - 320 mg/10 mg)	23
Tablo 4-25: Demografik özellikler (Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg)	24
Tablo 4-26: Klinik göstergeler (Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg)	24
Tablo 4-27: Demografik özellikler (Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg)	25
Tablo 4-28: Klinik göstergeler (Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg)	26

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACC:	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ADE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHA:	Amerikan Kalp Derneği
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
GYÇ:	Gerçek Yaşam Çalışması
KKB:	Kalsiyum-Kanal Blokeri
RAAS:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RKKÇ:	Randomize Kontrollü Klinik Çalışma
SKB:	Sistolik Kan Basıncı

ÖZET

Ötünç, G. (2021). Valsartan içeren kombine antihipertansif tedavi alan gerçek yaşam ortamındaki ve randomize kontrollü çalışmalardaki popülasyonların karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, antihipertansif tedavide kullanılan valsartan kombinasyonlarıyla yürütülen Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar (RKKÇ'ler) ve Gerçek Yaşam Çalışmaları'nda (GYÇ'ler) yer almış hasta popülasyonlarının demografik özelliklerinin ve başlangıçtaki klinik göstergelerinin benzerlik ve/veya farklılıkları ortaya koyulmuş ve sonuçlar her iki çalışma türü (RKKÇ ve GYÇ) üzerinden tartışılmıştır. Molekül olarak, literatürde fazla sayıda klinik çalışması olması nedeniyle valsartan seçilmiş olup, antihipertansif tedavide kullanılan kombinasyonlarının RKKÇ'si ve GYÇ'si literatürde bulunan 5 farklı dozaj formundaki Valsartan/Amlodipin ile 2 farklı dozaj formundaki Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid olmak üzere toplamda 7 farklı kombinasyon istatistiksel analize dahil edilmiştir. Bu çalışmanın değerlendirme ölçütü olan 6 parametrenin (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), nabız) analiz sonuçlarına bakıldığında, 4'ünün (yaş, BKİ, SKB, DKB) RKKÇ ve GYÇ popülasyonlarında değişken oranlarda farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Yaş ve DKB ortalamaları, 7 farklı kombinasyonun 4'ünde; BKİ ve SKB ortalamaları ise 7 farklı kombinasyonun 5'inde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde ($p<0,05$) RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde farklı bulunmuştur. Bu farklılıklar doğrultusunda; hipertansiyon tedavilerinde ikili ve üçlü kombinasyonlara geçiş yaşlarının ve tansiyon değerlerinin, bununla birlikte beden kitle indekslerine göre riskli hasta profillerinin rutin klinik ortamında daha doğru bir şekilde tahmin edilebilmesi için daha adaptif RKKÇ'lere gereksinim duyulduğu açıktır. Sonuç olarak; tasarlanan RKKÇ'lerle birlikte, rutin klinik ortamını büyük ölçüde yansıtan GYÇ'lerin de eşzamanlı olarak yürütülmesi, sonuçların güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini yükseltmek için izlenebilecek bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Klinik çalışmalar, valsartan, amlodipin, hidroklorotiyazid, popülasyon

ABSTRACT

Otunc, G. (2021). Comparison of populations in real-life environment and randomized controlled studies receiving combined antihypertensive treatment containing valsartan. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Doctoral Dissertation. Istanbul.

In this study, similarities and/or differences in demographic characteristics and baseline clinical characteristics of patient populations included in Randomized Controlled Clinical Trials (RCCTs) and Real-World Studies (RWSs) conducted with valsartan combinations used in antihypertensive treatment were demonstrated and the results were discussed over both study types (RCCTs and RWSs). As the molecule, valsartan was selected due to the large number of clinical studies in the literature, and 7 different combinations in total were included in the statistical analysis: Valsartan/Amlodipine in 5 different dosage forms and Valsartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide in 2 different dosage forms. Considering the analysis results of 6 parameters (age, gender, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse) which were the evaluation criteria of this study, it has been determined that there was a variable difference in 4 of 6 parameters (age, BMI, SBP, DBP) between RCCT and RWS populations. The means of age and DBP in 4 of 7 different combinations and the means of BMI and SBP in 5 of 7 different combinations were found to be statistically significant ($p < 0.05$) in RCTs and RWSs. In line with these differences; it is clear that more adaptive RCTs are needed in order to predict more accurately ages and blood pressure values to transition double and triple combinations in hypertension treatments, as well as risky patient profiles according to body mass indexes in the routine clinical settings. As the result, conducting synchronously of the designed RCCTs and RWSs which reflect the routine clinical environment to a great extent can be a method to increase the reliability and applicability of the study results.

Key Words: Clinical trials, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, population

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç moleküllerinin etkililik ve güvenlik değerlendirilmelerinde altın standart olarak kabul edilen yöntem; Randomize Kontrollü Klinik Çalışma (RKKÇ)'dir (Ligthelm ve ark. 2007). Ruhsatlandırma başvurularının da temelini oluşturan bu çalışmalardan elde edilen veriler, tedavi rejimlerinin oluşturulmasında sağlık profesyonellerine yardımcı olmaktadır. Diğer yandan, günümüzde, bu çalışmalardan daha az kontrollü olan ve rutin klinik uygulamalarını yansıtan “gerçek yaşam” ortamında yürütülen, bu sayede, onaylanmış ve halihazırda kullanılan tıbbi ürünle ilgili birçok konuda bilgi sağlayan Gerçek Yaşam Çalışması (GYÇ)'na artan bir ilgi söz konusudur. Bunun en önemli nedeni; GYÇ'nin, RKKÇ'nin aksine rutin klinik ortamını esas alması ve klinisyenlerin tedavi uygulamalarında karşılaştıkları sorunları daha büyük oranda yansıtabiliyor olmasıdır. Örneğin; RKKÇ'de hasta randomizasyonu, rutin klinik ortamında uygulanamayacak düzeyde spesifik olan uygunluk kriterlerine göre yapılırken, tedavi rejimi de günlük tedavi uygulamalarında olamayacak kadar standardize edilmiş halde uygulanmaktadır (Kasper ve ark. 2014). Bu durumun, RKKÇ'den elde edilen sonuçların rutin klinik uygulamalarına olan etkisini kısıtladığı düşünülmektedir. Bu çalışmalardan daha az kontrollü olan, bu nedenle de genel hasta popülasyonunu temsil eden örneklem büyüklükleriyle yapılan ve daha çeşitli tedavi rejimlerini mümkün kılan GYÇ'nin sonuçlarının rutin klinik ortamına uygulanabilirliğinin daha fazla olduğu savunulmaktadır (Möller 2011).

Dünya genelinde 1 milyardan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilen ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyonun görüldüğü hastaların çoğu, yüksek kan basıncını kontrol edebilmek amacıyla kombinasyon tedavisinden yararlanırken; yaklaşık 2/3'ü de çoklu antihipertansif tedaviden faydalanmaktadır (Ettehad ve ark. 2016, Mallat ve ark. 2013, Gu ve ark. 2012).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB'ler) veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri gibi Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerleriyle birlikte uygulanan Kalsiyum-Kanal Blokerleri (KKB'ler) ve/veya Diüretikler önerilen etkili kombinasyon tedavileridir (James ve ark. 2014).

Valsartan, oral yoldan etkili ve spesifik bir ARB'dir. Antihipertansif tedavide kullanılan amlodipin ve hidroklorotiyazid molekülleriyle kombinasyon preparatları mevcuttur. Bu preparatlarla fazla sayıda RKKÇ ve GYÇ yürütülmüş, etkililik ve güvenilirlikleri kanıtlanmıştır. Bu noktada, her iki türdeki çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonların demografik özellikleri ve başlangıçtaki klinik göstergelerinin birbirleriyle olan ilişkileri, yukarıda belirtilen farklar ve bu çalışmaların sonuçlarının rutin klinik ortama uygulanabilirliği konusunda bir merak uyandırmaktadır.

RKKÇ'ler ile GYÇ'lerin sonuçlarının karşılaştırıldığı günümüzde, bu çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonlarda yer alan ve bu sonuçlar doğrultusunda rutin klinik ortamında tedavi görecektir olan hastaların demografik özelliklerinin ve başlangıçtaki klinik göstergelerinin benzerlik ve/veya farklılıklarını ortaya koymak ileride gerçekleştirilecek çalışmaların daha gerçekçi ve rutin klinik uygulamalarına daha yakın bir tasarımda yürütülmesini, böylelikle de tedavi rejimlerinin daha doğru ve hasta uyumlu olacak şekilde geliştirilmesini sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasında molekül olarak, literatürde fazla sayıda klinik çalışması olması nedeniyle valsartan seçilmiştir. Valsartan kombinasyonlarıyla yürütülmüş RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde yer almış hasta popülasyonları, demografik özellikleri ve başlangıçtaki klinik göstergeleri açısından karşılaştırılmış, sonuçlar değerlendirilerek her iki çalışma türü (RKKÇ ve GYÇ) üzerinden tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Randomize Kontrollü Klinik Çalışma

2001/20/EC kodlu Avrupa Birliği Direktifi'ne göre; bir klinik çalışma, bir veya daha fazla tıbbi araştırma ürününün klinik, farmakolojik ve/veya diğer farmakodinamik etkilerini keşfetmeye veya doğrulamaya, bir veya daha fazla tıbbi araştırma ürününe karşı oluşan herhangi bir advers reaksiyonu tespit etmeye ve/veya bir veya daha fazla tıbbi araştırma ürününün güvenliliğini ve etkililiğini anlayabilmek amacıyla emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı üzerine çalışmaya yönelik insan gönüllüler üzerinde yapılan her araştırmadır (Fontaine ve Rosengren 2001). Bu araştırmalar, çeşitli tasarımlar ve yöntemler doğrultusunda gerçekleştirilir. Randomize Kontrollü Klinik Çalışma (RKKÇ), tüm klinik durumlar için herhangi bir tedavinin etkililiğini, tolere edilebilirliğini ve güvenliliğini değerlendirmede günümüzdeki en iyi modeli temsil eder. Bu modelin yapısı, bir veya daha fazla kontrol tedavisiyle karşılaştırılacak olan deneysel bir tedavinin etkilerini, prognostik öneme sahip ve tedavi sürecini/sonucunu etkileyebilecek değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirmeye dayanır. Bu amaç doğrultusunda, deneysel tedavi ve kontrol gruplarını olabildiğince karşılaştırılabilir kılmak ve nispeten sınırlı bir zaman aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterebilmek için bir dizi kısıtlamanın dikkate alınması gerekir.

Bir RKKÇ'nin planlanmasındaki ve yürütülmesindeki temel basamaklar;

- çalışma popülasyonunun tanımlanması,
- tedavi etkilerinin ölçülebileceği parametrelerin seçilmesi,
- çalışma süresinin belirlenmesi,
- tedavi gruplarının rastgele atanması,
- tedavinin etkililiğinin, tolere edilebilirliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir.

2.1.1. Çalışma Popülasyonunun Tanımlanması

Çalışma popülasyonunun seçimi, bir tedavinin etkilerini değerlendirirken ele alınan kritik konulardan bir tanesidir. Özellikle kronik hastalıkların tedavisinde, hastalığın şiddetinde ve klinik özelliklerinde belirgin bir heterojenite beklenir. Bunun

nedeni; hasta bireylerin fenotipindeki farklılıklardır. Bu farklılıklar hastalığın sürecini/sonucunu etkileyebilir. Çalışma popülasyonunun seçimi sırasında bu heterojenliği önlemenin en yaygın yolu; hastalığının şiddeti, süreci ve sonucu, aynı hastalığa sahip diğer bireylerin çoğundan farklı olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden ibarettir. Bu uygulama, tüm hasta popülasyonunu temsil etmeyebilecek, oldukça homojen bir grubu izole etmek için aslında tedavinin hedefi olan popülasyonun bir kısmını değerlendirme dışı bırakma eğilimindedir. Bu eğilimi kıran ve çalışmanın, popülasyonun daha büyük bir kısmını kapsamaya imkan veren uygulama ise; hastaların, hastalığın şiddeti ve sonucunun olabildiğince benzer olduğu alt gruplara ayrılmasıdır. Bu uygulama, standart uygulamaya kıyasla daha az tercih edildiğinden, çoğu RKKÇ'de hastalar yaygın popülasyon örneklerini temsil eder. Yaygın örnekleri temsil eden bir popülasyonda, yeni tanı almış hastaların ve hastalığı farklı şiddette geçiren hastaların temsili yeterli seviyelerde değildir.

2.1.2. Tedavi Etkilerinin Ölçülebileceği Parametrelerin Seçilmesi

Bir RKKÇ'nin birincil ve ikincil sonlanım noktaları, tedavi etkilerinin ölçütlerini temsil eder. Temelde, her bir sonlanım noktası objektif, ölçülebilir ve hastalığın klinik göstergeleriyle alakalı olmalıdır.

Bir tedavinin etkileri, ölçülebilir bir farklılığı ifade etmek üzere nicel bir değerlendirme ile daha iyi ortaya konulabilir. Fakat bu durum, bazı hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda kullanılan sonlanım noktalarının tümü için geçerli değildir. Nitel değerlendirme gerektiren bazı hastalıklarda sonlanım noktaları; derece ifade eden sayılar, kategoriler ve takip edilmek istenen olayların gerçekleşme zamanları ile temsil edilen değişkenlere sahip ölçekler doğrultusunda belirlenir. Nicel değerlendirme ölçütlerine kıyasla, nitel değerlendirme ölçütleri her zaman klinik olarak anlamlı olmayabilir. Ortalamalar aykırı (uç) değerler nedeniyle farklı noktalara gidebilir ve bu durum, gerçekte bu şekilde olmamasına rağmen, hastaların çoğunda araştırma tedavisinin etkilerini değerlendirmede önemli farklılıklar yaratabilir. Bu nedenle, nitel değerlendirmede kullanılan sonlanım noktalarının kombinasyonları, çeşitli hastalıklar için kullanılan risk faktörleri değerlendirmesinde yapıldığı gibi bileşik skorlar şeklinde hesaplanabilir. Yine de, bu değişkenlerin klinik önemini değerlendirmek zordur.

Bazı çalışmalarda, hastalığın klinik göstergeleriyle doğrudan alakalı olan sonlanım noktaları yerine, dolaylı yoldan alakası bulunan vekil sonlanım noktaları

tercih edilir. Vekil sonlanım noktaları çalışmaların verimliliğini ve yeterliliğini artırsa da, bir tedavinin etkililiğini değerlendirirken klinik olarak anlamlı sonlanım noktalarının yerini alamazlar.

2.1.3. Çalışma Süresinin Belirlenmesi

Bir RKKÇ, uygulamada sorunlar yaşanmaması ve ekonomik olarak üstesinden gelinebilecek seviyede olabilmesi için sınırlı bir süreye sahip olmalıdır. Bu sürenin belirlenmesinde; tedaviye uyumun korunması, çalışmadaki hasta sayısındaki kaybın (hastanın çalışmadan kendi isteğiyle/araştırmacı kararıyla ayrılması) belli bir oranda tutulması, çalışma maliyetinin kontrol altında tutulması ve aynı zamanda tedavinin etkilerinin ortaya konulması gibi amaçlar detaylı bir şekilde değerlendirilir.

Hastalar, çalışma için seçilen sonlanım noktalarını değerlendirmeye olanak sağlayacak parametreler açısından, belirlenen minimum süre boyunca takip edilir. Bu durum, hastalık ve hastalığın tedavisi hakkında temel ve önemli sonuçlar elde edilmesini sağlarken; özellikle progresif hastalıklardaki uzun süreli klinik değişimlerin izlenebilmesine olanak sağlayamaz.

2.1.4. Tedavi Gruplarının Rastgele Atanması

Bir çalışmadaki tedavi gruplarının atanmasında hastaların iki veya daha fazla tedavi kolunda randomize edilmesi, seçim yanlılığını en aza indirmek için kullanılan en temel yöntemdir.

Randomizasyon; seçim yanlılığının azaltılması, klinik ve istatistiksel açıdan dengeli karşılaştırmaların yapılabilmesi ve şans faktörünün devreye sokulması gibi gereksinimleri karşılar. Tedavi grupları arasında bilinen ve bilinmeyen temel farklılıkları şans faktörüyle açıklayabildiğinden etkili bir yöntemdir. Bunun yanında, büyük örneklemli RKKÇ'lerde seçim yanlılığı en aza indirilebilirken, aynı durum küçük örneklemli çalışmalar için geçerli değildir. Bu noktada randomizasyon işlemi daha da detaylandırılabilir.

Bloklama yöntemi, tedavi grupları arasında dengeyi geliştiren basit bir kısıtlama yöntemidir. Bir blok, önceden belirlenmiş sayıda tedavi atamasını içerir ve tedavi gruplarının sayısının bir katı olmalıdır. Her blok içerisinde tedavi sırası rastgele değiştirilir, bunun yanında dengenin korunması da sağlanır. Ek olarak, klinik açıdan önemli prognostik faktörleri dengelemek için bloklama yöntemine katmanlama da

eklenebilir. Çok merkezli çalışmalarda bu iki yöntemin de sağlıklı bir şekilde uygulanabilmesi için her bir bloğun boyutu, tüm merkezler tarafından çalışmaya hasta alımının gerçekleştirilebilirliğine göre olacak ve deney-kontrol gruplarında benzer özelliklere sahip hastaların dengeli bir dağılımını sağlayacak şekilde tanımlanmalıdır. Bu iki yöntem dışında, çalışmaların niteliklerine bağlı olarak çeşitli adaptif randomizasyon prosedürleri de gereksinimleri karşılayabilmek adına kullanılabilmektedir.

2.1.5. Tedavinin Etkililiğinin, Tolere Edilebilirliğinin ve Güvenliliğinin Değerlendirilmesi

Deneysel bir tedavinin etkileri; çalışma protokolü oluşturulurken belirlenmiş olan sonlanım noktalarının, deney ve kontrol grubundaki sonuçlarının arasındaki farkın anlamlılığı ve önemi dikkate alınarak değerlendirilir. Şans faktörünü devre dışı bırakabilmek için, bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olması gerekir. Bu bağlamda, örneklem büyüklüğü ne kadar büyükse, bir farkın istatistiksel olarak anlamlı hale gelme olasılığı da o kadar yüksektir. Bu durum, çok sayıda hastayı içeren RKKÇ'lerde, bazı farklılıkların klinik olarak anlamlı olmasa bile istatistiksel olarak anlamlı saptanmasının nedenini açıklamaktadır. Bu nedenle, deneysel bir tedavinin istatistiksel olarak anlamlı olan bir etkisinin, klinik olarak da anlamlı olduğunu gösterebilmek için protokol yazımı aşamasında belirlenen sonlanım noktalarında klinik olarak anlamlı olacak bir farkın seçimi gereklidir.

Deneysel bir tedavinin, bir hastalığın seyri üzerindeki etkisi sadece etkililik açısından değil, aynı zamanda güvenlilik ve tolere edilebilirlik açısından da değerlendirilmelidir.

Güçlü bir istenmeyen etki profiline ya da zayıf bir tolere edilebilirlik profiline sahip bir ilaç, önemli ölçüde etkili olduğu kanıtlanmış olsa bile yarar/risk dengesi açısından kullanımı doğru olmayabilir. Bunun tersi durumda ise, güçlü olmayan bir istenmeyen etki profiline sahip ve iyi tolere edilebilen ilaçlar, ancak hastalığın seyri üzerinde olumlu bir etkiye sahip oldukları tespit edilirse kullanıma sunulabilir.

Bir ilacın tolere edilebilirlik ve uygulama yolu sorunları, son on yılda daha iyi tasarlanmış moleküller geliştirildiği için geçmiş yıllara kıyasla çok daha azdır. Bu durum, güvenlilik profili ve diğer ilaçlarla etkileşim üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.

Bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların ikinci ve üçüncü nesil bileşiklerinin geliştirilmesi, etkililik profili daha güçlü ilaçlar getirmiş olmasa da, daha az istenmeyen etki ve etkileşime sahip ilaçları tedavi portföyüne katmıştır.

2.2. Gerçek Yaşam Çalışması

Gerçek Yaşam Çalışması (GYÇ); rutin klinik uygulamalarından elde edilen gerçek yaşam verilerinin analizi ve/veya sentezi üzerine planlanan ve yürütülen çalışmadır.

Gerçek yaşam verileri, geleneksel RKKÇ'lerde toplanmayan, girişimsel ya da girişimsel olmayan rutin klinik uygulamalarının sonucunda ortaya çıkan tüm sağlık verilerini kapsayan bir veritabanıdır. Bu veriler, rutin klinik uygulama gözlemlerinden hem ileriye dönük (prospektif) hem de geriye dönük (retrospektif) olarak toplanabilir. Hasta ve hastalıkla ilgili klinik ve ekonomik çıktıları, hasta tarafından bildirilen geri dönüşleri ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi bilgilerini içerebilir.

Gerçek yaşam verileri; hasta kayıtları, elektronik tıbbi kayıtlar ve gözlemsel çalışmalar dahil olmak üzere birçok farklı kaynaktan elde edilebilir.

GYÇ'ler, RKKÇ'lerden elde edilen verileri tamamlamaları açısından önemlidir. Yeni ilaçların geleneksel çalışmalarından elde edilen kanıtların iyileştirilmesi veya tamamlanmasına imkan verir. Bu ilaçların göreceli etkililiğine ve güvenliliğine ilişkin yeni kanıtlar sağlar. Bu nedenle, yeni ilaçların ruhsatlandırılması, geri ödenmesi ve bu ilaçlara erişim ile ilgili otoritelerin karar mekanizmalarında önemli bir role sahiptir. Bu çalışmalar; tedavi popülasyonları, hasta bakım paternleri ve hastalık yükü gibi konularda 'gerçek yaşam' ortamlarını anlamaya yardımcı olur. Mevcut tedavilerin de etkililiğini ve güvenliliğini mevcut verileri kullanarak değerlendirmeye olanak sağlar.

Gerçek yaşam verileri; daha çok tedavi popülasyonlarını, hasta bakım paternlerini ve hastalık yükünü anlamak ve karakterize etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, hastalığın doğal seyrini tanımlamak, uzun vadeli sonuçlarını tahmin etmek ve hastalarla ilgili yeni sonlanım ölçütlerini tanımlamak ve bu ölçütleri doğrulamak için de kullanılmaktadır.

Mevcut tedavilerin etkililiğinin değerlendirildiği GYÇ'ler, çıktılarıyla yeni ilaçlarla ilgili çalışmaların planlanmasına ve yürütülmesine yardımcı olması için de gerçekleştirilmektedir. Bazı durumlarda, geri ödeme kararı verme sürecini desteklemek

için yeni bir ilacın etkililiğine ve güvenliliğine ilişkin erken tahminler ortaya koyabilmek adına yeni GYÇ'ler planlanabilmektedir.

Pazarlama ruhsatı alındıktan sonra yeni ilaçların etkililiğine ve güvenliliğine ilişkin yeni GYÇ'ler planlamak, yeni ilaca erişimin ve ilacın kullanımının optimizasyonuna ilişkin yerel otoriteyi bilgilendirmeyi ve geri ödeme sürecinde meydana gelebilecek olası gecikmeyi engellemeyi mümkün kılmaktadır.

Yeni ilaçların pazarlama izni için yapılan başvurular, güvenlik ve etkililiğin değerlendirilmesi adına 'altın standart' olarak kabul edilen RKKÇ'ler ile desteklenmektedir. Bununla birlikte, RKKÇ'ler, önceden tasarlanmış ve olabildiğince ideal bir ortamda gerçekleştirilir ve yalnızca çalışma için belirlenen dahil etme ve dışlama kriterleri ile tanımlanan sınırlı popülasyonlarda etkililiği ve güvenliliği ölçebilirler. Bu nedenle RKKÇ'ler tek başına göreceli etkililik ve güvenlik için yeterli kanıt sağlamayabilir. Bu noktada, RKKÇ'lerden elde edilen veriler, alternatif tedavilerle daha geniş bir karşılaştırma yelpazesinin gerçekleştirilebilmesi için yeni meta-analiz türlerinde birleştirilmektedir. Bu meta-analizlerde belirli alt gruplarda veya farklı özelliklere sahip popülasyonlarda etkililiği ve güvenliliği tahmin etmek için RKKÇ verilerine çeşitli istatistiksel analizler uygulanmaktadır. Bu analizlerden elde edilen sonuçlar ışığında, daha az sınırlı popülasyonlarda yeni ilaçların etkililiğine ve güvenliliğine ilişkin çalışmalar (randomize veya randomize olmayan), rutin klinik ortamına çok daha benzer olan 'gerçek yaşam' ortamlarında gerçekleştirilmektedir.

Yeni ilaçların hem ruhsatlandırma sonrası faaliyetleri hem de geri ödemesi için GYÇ'ler, geleneksel araştırmalardan elde edilen kanıtları iyileştirmek veya desteklemek için kullanılmaktadır.

2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünya çapında kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı ölümler için önde gelen, önlenebilir bir risk faktörüdür (Stanaway ve ark. 2018, Roth ve ark. 2018).

2010 yılında, toplam 1,38 milyar insanın (küresel yetişkin nüfusunun %31,1'i), sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve / veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak tanımlanan hipertansiyona sahip olduğu belirtilmiştir (Mills ve ark. 2016).

Küresel ölçekte hipertansiyon prevalansı; nüfusun yaşlanması, yüksek sodyum ve düşük potasyum alımına bağlı sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite eksikliği gibi yaşam tarzına bağlı risk faktörleri nedeniyle hızla artmaktadır (Mills ve ark. 2016). Bununla birlikte, hipertansiyon prevalansındaki değişiklikler ülkeler bazında aynı değildir.

Son yirmi yılda, yüksek gelirli ülkelerdeki hipertansiyon prevalansında mütevazı bir düşüş görülürken, düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli artışlar görülmüştür (Mills ve ark. 2016). Hipertansiyon prevalans eğilimlerindeki bu dengesizlikler, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki sağlık hizmetleri sistemlerinin, hızla artan bir hipertansiyon ve bununla bağlantılı olarak da kardiyovasküler hastalık yüküyle karşı karşıya olduğunu düşündürmektedir (Mills ve ark. 2020).

Geniş bir tedavi skalası bulunmasına ve kontrol edilebilir olmasına rağmen hipertansiyon yeteri kadar iyi yönetilememektedir. Bu doğrultuda oluşturulan ACC / AHA hipertansiyon tedavi kılavuzları, kanıta dayalı ve kapsamlıdır; tanı, hasta değerlendirme ve izleme, ikincil nedenlerin yanı sıra ilaç ve ilaç dışı tedaviler de dahil olmak üzere hipertansiyonun neredeyse tüm yönlerini kapsamaktadır (Flack ve Adekola 2020).

Hipertansiyon hastalarının çoğunda kan basıncı kontrolünü sağlamak amacıyla kombinasyon tedavisinden faydalanılmaktadır (Mallat ve ark. 2013). Bu hastaların yaklaşık üçte ikilik bir kısmına ise çoklu antihipertansif tedavi uygulanmaktadır (Gu ve ark. 2012).

Kılavuz, öncelikle kan basıncının doğru ölçümünün önemine vurgu yapmaktadır (Whelton ve ark. 2018). Etkili kombinasyon tedavileri olarak da; Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB'ler) veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri gibi Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerleriyle birlikte uygulanan Kalsiyum-Kanal Blokerleri (KKB'ler) ve/veya Diüretikleri önermektedir (James ve ark. 2014).

2.4. Valsartan İçeren Kombine Antihipertansif Tedaviler

2.4.1. Valsartan/Amlodipin Kombinasyonu

Valsartan/Amlodipin kombinasyonu, birbirlerini tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki etkili antihipertansif ajan içermektedir (Frampton ve Scott 2009).

Valsartan, vasküler düz kas ve adrenal bez gibi dokularda anjiyotensin II'nin anjiyotensin II tip 1 reseptörlerine bağlanmasını seçici olarak inhibe ederek, anjiyotensin II'nin vazokonstriktör ve aldosteron salgılayan etkilerini bloke etmektedir. Bir KKB olan amlodipin ise, periferel vasküler dirençte azalmaya neden olmak için vasküler düz kasa kalsiyum akışını inhibe etmektedir (Frampton ve Scott 2009).

Oral tablet olarak; 160 mg/5 mg, 160 mg/10 mg, 320 mg/5 mg ve 320 mg/10 mg olmak üzere dört farklı dozaj formu mevcuttur.

2.4.2. Valsartan/Hidroklorotiyazid Kombinasyonu

Valsartan, anjiyotensin II tip 1 reseptörü için yüksek seçiciliğe sahip bir ARB'dir. Anjiyotensin II tip I reseptörünün uyarılması; vazokonstriksiyon, aldosteron ve epinefrin salınımı, sodyum ve suyun renal absorpsiyonu ve hücresel proliferasyon gibi etkilerden sorumludur (Kondrack ve Mohiuddin 2009).

Hidroklorotiyazid, distal kıvrımlı tübülde Na-Cl taşınmasını inhibe eden bir tiyazid Diüretik'tir. Bu inhibisyon, sodyum ve klorür atılımında artışa neden olmaktadır (Kondrack ve Mohiuddin 2009).

Oral tablet olarak; 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg ve 320 mg/25 mg olmak üzere beş farklı dozaj formu mevcuttur.

2.4.3. Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid Kombinasyonu

Günümüzde mevcut olan ve en iyi bilinen üçlü sabit kombinasyon; ARB valsartan, KKB amlodipin ve Diüretik hidroklorotiyazidi birleştiren kombinasyondur (Destro ve ark. 2010).

Valsartan, anjiyotensin II'nin kardiyak ve vasküler düz kas, adrenal ve renal hücreler üzerindeki vazokonstriksiyon ve sodyum tutma etkilerini bloke etmektedir (Destro ve ark. 2010).

Amlodipin, kalsiyumun kalp ve damar düz kas hücreleri üzerindeki kasılma etkilerini bloke etmektedir (Destro ve ark. 2010).

Hidroklorotiyazid, böbrekten sodyum ve klorür atılımını artırarak intravasküler hacimde azalmaya yol açmaktadır (Destro ve ark. 2010).

Oral tablet olarak; 160 mg/5 mg/12,5 mg, 160 mg/5 mg/25 mg, 160 mg/10 mg/12,5 mg, 160 mg/10 mg/25 mg ve 320 mg/10 mg/25 mg olmak üzere beş farklı dozaj formu mevcuttur.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Literatür Taraması

Valsartan molekülünün antihipertansif tedavide kullanılmak üzere mevcut olan kombinasyon preparatları; Valsartan/Amlodipin, Valsartan/Hidroklorotiyazid ve Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid'dir. Bu preparatlarla fazla sayıda RKKÇ ve GYÇ yürütülmüş, etkililik ve güvenlilikleri kanıtlanmıştır. Yürütülmüş olan bu etkililik ve güvenlilik çalışmaları için, tez önerisi kabul tarihi olan 08/01/2019 tarihinden, ilk tez ara rapor tarihi olan 10/07/2019 tarihine kadar geniş kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır.

3.2. Çalışmaların Sınıflandırılması

Literatür taramasında bulunan çalışmalar, öncelikle çalışma türüne göre;

- RKKÇ
- GYÇ

olmak üzere iki ana sınıfta toplanmıştır. Sonrasında, yürütüldükleri kombinasyonlara göre;

- Valsartan/Amlodipin
- Valsartan/Hidroklorotiyazid
- Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid

olmak üzere üç alt sınıfa ayrılmıştır. Bu üç alt sınıf da kendi içerisinde dozaj formlarına göre;

- Valsartan/Amlodipin: 160 mg/5 mg, 160 mg/10 mg, 320 mg/5 mg, 320 mg/10 mg
- Valsartan/Hidroklorotiyazid: 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg
- Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid: 160 mg/5 mg/12,5 mg, 160 mg/5 mg/25 mg, 160 mg/10 mg/12,5 mg, 160 mg/10 mg/25 mg, 320 mg/10 mg/25 mg

olmak üzere ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sınıflandırmanın ardından karşılaştırmaya uygun olan (hem RKKÇ'si hem de GYÇ'si bulunan) kombinasyonlar ve dozaj formlarının yürütüldüğü çalışmalar ile ilgili analizler, demografik özelliklerden; yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ), başlangıçtaki klinik göstergelerden ise; oturur durumda sistolik kan basıncı (SKB), oturur durumda diastolik kan basıncı (DKB) ve oturur durumda nabız parametreleri üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Belirtilen parametrelerin literatürde bulunan ortalamaları, standart sapmaları ve popülasyon sayıları dikkate alınarak karma ortalamaları (pooled mean) ve yüzdeleri her bir kombinasyon ve dozaj formuna göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. Daha sonra, her bir kombinasyon ve dozaj formu için elde edilen değerler, RKKÇ'ler ve GYÇ'ler arasındaki olası benzerlik ve/veya farklılıkların değerlendirilmesi adına karşılaştırılmıştır.

Yaş, BKİ, oturur durumda SKB, oturur durumda DKB ve oturur durumda nabız parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel yöntem olarak; ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığını test etmek için kullanılan bir önemlilik testi olan İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi uygulanmıştır.

Cinsiyet parametresinin karşılaştırılmasında istatistiksel yöntem olarak; niteliksel bir değişken yönünden birbirinden bağımsız iki gruptan elde edilen iki yüzdenin farklı olup olmadığını test etmek için kullanılan Bağımsız Gruplarda İki Yüzde Arasındaki Farkın Önemlilik Testi uygulanmıştır.

Uygulanan her iki testin sonuçları %95 güven aralığında ve p değeri 0,05 üzerinden değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Analize Dahil Edilen Çalışmalar ve Popülasyon Sayıları

İstatistiksel analize dahil olabilecek şekilde hem RKKÇ'si hem de GYÇ'si literatürde bulunanlar; Valsartan/Amlodipin ve Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid kombinasyonlarıdır. Bu kombinasyonlardan;

- Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-1'de ve GYÇ'ler Tablo 4-2'de,
- Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-3'te ve GYÇ'ler Tablo 4-4'te,
- Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-5'te ve GYÇ'ler Tablo 4-6'da,
- Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-7'de ve GYÇ'ler Tablo 4-8'de,
- Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-9'da ve GYÇ'ler Tablo 4-10'da,
- Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-11'de ve GYÇ'ler Tablo 4-12'de,
- Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen RKKÇ'ler Tablo 4-13'te ve GYÇ'ler Tablo 4-14'te gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Val/Aml - 80 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure (Boutouyrie ve ark. 2014)	184
Efficacy and Safety of Valsartan and Amlodipine in Patients With Essential Hypertension (Novartis Japan 2011)	162
Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Daily Amlodipine/Valsartan 5/80 as Compared to Amlodipine/Valsartan 5/40 or to Amlodipine 5 mg Monotherapy in Patients 65 Years of Age and Older With Essential Hypertension (Novartis Pharmaceuticals 2011)	272
Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension (Philipp ve ark. 2007)	126
	744

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-2: Val/Aml - 80 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	356
	356

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-3: Val/Aml - 160 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives (Zhu ve ark. 2013)	328
Effects of the combinations of amlodipine/valsartan versus losartan/hydrochlorothiazide on left ventricular hypertrophy as determined with magnetic resonance imaging in patients with hypertension (Bruder ve ark. 2011)	40
Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study (Destro ve ark. 2008)	311
Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study (Flack ve ark. 2009)	252
Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy (Sinkiewicz ve ark. 2009)	319
Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) Study (Allemann ve ark. 2008)	440
The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg (Schrader ve ark. 2009)	586
Tolerability and Blood Pressure-Lowering Efficacy of the Combination of Amlodipine Plus Valsartan Compared with Lisinopril Plus Hydrochlorothiazide in Adult Patients with Stage 2 Hypertension (Poldermans ve ark. 2007)	64
Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension (Philipp ve ark. 2007)	127
	2467

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-4: Val/Aml - 160 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	709
	709

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-5: Val/Aml - 160 mg/10 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy (Schunkert ve ark. 2009)	465
Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy (Sinkiewicz ve ark. 2009)	316
Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure After Single Therapy (EX-FAST) Study (Allemann ve ark. 2008)	449
Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension (Philipp ve ark. 2007)	209
	1439

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-6: Val/Aml - 160 mg/10 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	321
	321

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-7: Val/Aml - 320 mg/5 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension (Philipp ve ark. 2007)	126
	126

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-8: Val/Aml - 320 mg/5 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	9
	9

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-9: Val/Aml - 320 mg/10 mg (Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study (Flack ve ark. 2009)	286
Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension (Philipp ve ark. 2007)	480
	766

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-10: Val/Aml - 320 mg/10 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	2
	2

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-11: Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg (Rand. Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Combination Angiotensin-Receptor Blocker (ARB)Calcium Channel Blocker With HCTZ vs the Maximal Recommended Dose of an ARB With HCTZ in Patients With Stage 2 Hypertension: The Exforge As Compared to Losartan Treatment in Stage 2 Systolic Hypertension (EXALT) Study (Wright ve ark. 2011)	233
	233

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-12: Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study (Hagendorff ve ark. 2014)	876
Observational, prospective, multinational study in patients with hypertension treated with a fixed triple combination of amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide: to describe effectiveness, safety and control rate (Cordoba ve ark. 2013)	78
Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study (Sison ve ark. 2014)	8
	962

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-13: Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg (Rand. Kontrollü Klinik Çalışmalar)

Çalışma	n
Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial (Calhoun ve ark. 2009)	571
	571

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

Tablo 4-14: Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg (Gerçek Yaşam Çalışmaları)

Çalışma	n
Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study (Hagendorff ve ark. 2014)	731
Observational, prospective, multinational study in patients with hypertension treated with a fixed triple combination of amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide: to describe effectiveness, safety and control rate (Cordoba ve ark. 2013)	301
	1032

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, analize dahil edilen popülasyon sayısı; Val, valsartan.

4.2. Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-15'te gösterilmiştir.

Tablo 4-15: Demografik özellikler (Val/Aml - 80 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort ± ss)	61,3 ± 11,9	56,0 ± 13,3
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	338, %45,4	184, %51,7
* Erkek	406, %54,6	172, %48,3
BKİ (ort ± ss)	28,1 ± 5,2	26,9 ± 4,7
N	744	356

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmaları; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ortalaması (61,3 ± 11,9; 56,0 ± 13,3) arasında ve BKİ ortalaması (28,1 ± 5,2; 26,9 ± 4,7) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,05).

RKKÇ'lere dahil edilen hastalar, GYÇ'lere dahil edilen hastalardan anlamlı olarak daha yaşlıdır ve beden kitle indeksleri anlamlı olarak daha fazladır.

Cinsiyet dağılımı (%45,4 - %54,6; %51,7 - %48,3) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.3. Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-16'da gösterilmiştir.

Tablo 4-16: Klinik göstergeler (Val/Aml - 80 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort $\pm$ ss)	154,5 $\pm$ 10,9	154,5 $\pm$ 17,1
DKB (ort $\pm$ ss)	90,9 $\pm$ 10,2	90,5 $\pm$ 11,5
Nabız (ort $\pm$ ss)	63,6 $\pm$ 14,6	63,9 $\pm$ 16,2
N	744	356

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması (154,5 $\pm$ 10,9; 154,5 $\pm$ 17,1) arasında, DKB ortalaması (90,9 $\pm$ 10,2; 90,5 $\pm$ 11,5) arasında ve nabız ortalaması (63,6 $\pm$ 14,6; 63,9 $\pm$ 16,2) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.4. Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-17'de gösterilmiştir.

Tablo 4-17: Demografik özellikler (Val/Aml - 160 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort $\pm$ ss)	58,2 $\pm$ 11,1	52,4 $\pm$ 10,3
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	1185, %48,0	262, %36,9
* Erkek	1282, %52,0	447, %63,1
BKİ (ort $\pm$ ss)	29,5 $\pm$ 5,4	29,5 $\pm$ 5,1
N	2467	709

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ortalaması (58,2 $\pm$ 11,1; 52,4 $\pm$ 10,3) arasında ve cinsiyet dağılımı (%48 - %52; %36,9 - %63,1) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

RKKÇ'lere dahil edilen hastalar, GYÇ'lere dahil edilen hastalardan anlamlı olarak daha yaşlıdır ve RKKÇ'lerdeki kadın cinsiyeti oranı GYÇ'lerdekine kıyasla anlamlı olarak daha fazladır. BKİ ortalaması ($29,5 \pm 5,4$; $29,5 \pm 5,1$) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.5. Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-18'de gösterilmiştir.

Tablo 4-18: Klinik göstergeler (Val/Aml - 160 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort $\pm$ ss)	153,4 $\pm$ 14,5	161,0 $\pm$ 14,8
DKB (ort $\pm$ ss)	93,1 $\pm$ 10,2	97,7 $\pm$ 9,2
Nabız (ort $\pm$ ss)	60,4 $\pm$ 13,8	63,2 $\pm$ 13,5
N	2467	709

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması ($153,4 \pm 14,5$; $161,0 \pm 14,8$) arasında, DKB ortalaması ($93,1 \pm 10,2$; $97,7 \pm 9,2$) arasında ve nabız ortalaması ($60,4 \pm 13,8$; $63,2 \pm 13,5$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). GYÇ'lere dahil edilen hastaların SKB'si, DKB'si ve nabızı, RKKÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

4.6. Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-19'da gösterilmiştir.

Tablo 4-19: Demografik özellikler (Val/Aml - 160 mg/10 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort $\pm$ ss)	55,9 $\pm$ 12,0	54,7 $\pm$ 10,6
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	706, %49,1	130, %40,5
* Erkek	733, %50,9	191, %59,5
BKİ (ort $\pm$ ss)	29,3 $\pm$ 5,3	30,8 $\pm$ 5,6
N	1439	321

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının BKİ ortalaması ($29,3 \pm 5,3$; $30,8 \pm 5,6$) arasında ve cinsiyet dağılımı (%49,1 - %50,9; %40,5 - %59,5) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

GYÇ'lere dahil edilen hastaların BKİ'si, RKKÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha fazladır ve RKKÇ'lerdeki kadın cinsiyeti oranı GYÇ'lerdekine kıyasla anlamlı olarak daha fazladır.

Yaş ortalaması ($55,9 \pm 12,0$; $54,7 \pm 10,6$) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.7. Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-20'de gösterilmiştir.

Tablo 4-20: Klinik göstergeler (Val/Aml - 160 mg/10 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort $\pm$ ss)	$149,7 \pm 12,1$	$167,2 \pm 17,7$
DKB (ort $\pm$ ss)	$94,5 \pm 6,2$	$99,5 \pm 11,3$
Nabız (ort $\pm$ ss)	$55,2 \pm 12,0$	$67,7 \pm 14,7$
N	1439	321

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması ($149,7 \pm 12,1$; $167,2 \pm 17,7$) arasında, DKB ortalaması ($94,5 \pm 6,2$; $99,5 \pm 11,3$) arasında ve nabız ortalaması ($55,2 \pm 12,0$; $67,7 \pm 14,7$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

GYÇ'lere dahil edilen hastaların SKB'si, DKB'si ve nabızı, RKKÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

4.8. Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-21'de gösterilmiştir.

Tablo 4-21: Demografik özellikler (Val/Aml - 320 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort ± ss)	55,4 ± 12,2	58,1 ± 8,5
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	56, %44,4	4, %44,4
* Erkek	70, %55,6	5, %55,6
BKİ (ort ± ss)	30,2 ± 6,8	27,0 ± 4,1
N	126	9

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmaları; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının BKİ ortalaması (30,2 ± 6,8; 27,0 ± 4,1) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,05).

RKKÇ'lere dahil edilen hastaların BKİ'si, GYÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha fazladır.

Yaş ortalaması (55,4 ± 12,2; 58,1 ± 8,5) arasında ve cinsiyet dağılımı (%44,4 - %55,6; %44,4 - %55,6) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p≥0,05).

4.9. Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin 320 mg/5 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-22'de gösterilmiştir.

Tablo 4-22: Klinik göstergeler (Val/Aml - 320 mg/5 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort ± ss)	152,5 ± 12,3	157,9 ± 18,4
DKB (ort ± ss)	99,3 ± 3,8	96,7 ± 4,4
Nabız (ort ± ss)	53,2 ± 11,4	61,2 ± 15,5
N	126	9

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmaları; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması (152,5 ± 12,3; 157,9 ± 18,4) arasında, DKB ortalaması (99,3 ± 3,8; 96,7 ± 4,4) arasında ve nabız ortalaması (53,2 ± 11,4; 61,2 ± 15,5) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p≥0,05).

4.10. Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-23'te gösterilmiştir.

Tablo 4-23: Demografik özellikler (Val/Aml - 320 mg/10 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort ± ss)	54,3 ± 11,2	66,5 ± 17,7
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	342, %44,6	2, %100,0
* Erkek	424, %55,4	0, %0,0
BKİ (ort ± ss)	30,8 ± 6,1	27,6 ± 7,9
N	766	2

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmaları; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ortalaması ($54,3 \pm 11,2$; $66,5 \pm 17,7$) arasında, cinsiyet dağılımı (%44,6 - %55,4; %100,0 - %0,0) arasında ve BKİ ortalaması ($30,8 \pm 6,1$; $27,6 \pm 7,9$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.11. Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-24'te gösterilmiştir.

Tablo 4-24: Klinik göstergeler (Val/Aml - 320 mg/10 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort ± ss)	166,4 ± 14,4	182,5 ± 3,5
DKB (ort ± ss)	104,6 ± 5,8	107,5 ± 17,7
Nabız (ort ± ss)	61,8 ± 13,3	75,0 ± 21,2
N	766	2

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmaları; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması ($166,4 \pm 14,4$; $182,5 \pm 3,5$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

GYÇ'lere dahil edilen hastaların SKB'si, RKKÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

DKB ortalaması ($104,6 \pm 5,8$; $107,5 \pm 17,7$) arasında ve nabız ortalaması ($61,8 \pm 13,3$; $75,0 \pm 21,2$) arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.12. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 160 mg/10 mg/25 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-25'te gösterilmiştir.

Tablo 4-25: Demografik özellikler (Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort ± ss)	55,3 ± 9,8	65,0 ± 11,0
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	98, %42,1	432, %44,9
* Erkek	135, %57,9	530, %55,1
BKİ (ort ± ss)	32,5 ± 6,2	30,0 ± 5,2
N	233	962

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ortalaması (55,3 ± 9,8; 65,0 ± 11,0) arasında ve BKİ ortalaması (32,5 ± 6,2; 30,0 ± 5,2) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,05).

GYÇ'lere dahil edilen hastalar, RKKÇ'lere dahil edilen hastalardan anlamlı olarak daha yaşlıdır ve RKKÇ'lere dahil edilen hastaların BKİ'si, GYÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha fazladır.

Cinsiyet dağılımı (%42,1 - %57,9; %44,9 - %55,1) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p≥0,05).

4.13. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 160 mg/10 mg/25 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-26'da gösterilmiştir.

Tablo 4-26: Klinik göstergeler (Val/Aml/HCTZ - 160 mg/10 mg/25 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort ± ss)	166,8 ± 7,0	159,3 ± 18,4
DKB (ort ± ss)	98,5 ± 7,7	91,9 ± 10,9
Nabız (ort ± ss)	68,3 ± 9,5	67,3 ± 15,0
N	233	962

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; HCTZ, hidroklorotiyazid; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; SKB, sistolik kan basıncı; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması ($166,8 \pm 7,0$; $159,3 \pm 18,4$) arasında ve DKB ortalaması ($98,5 \pm 7,7$; $91,9 \pm 10,9$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

RKKÇ'lere dahil edilen hastaların SKB'si ve DKB'si, GYÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

Nabız ortalaması ($68,3 \pm 9,5$; $67,3 \pm 15,0$) arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.14. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 320 mg/10 mg/25 mg - Demografik Özellikler

Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait demografik özellikler Tablo 4-27'de gösterilmiştir.

Tablo 4-27: Demografik özellikler (Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg)

	RKKÇ	GYÇ
Yaş (ort $\pm$ ss)	$53,3 \pm 10,3$	$64,6 \pm 11,7$
Cinsiyet (n, %)		
* Kadın	259, %45,4	491, %47,6
* Erkek	312, %54,6	541, %52,4
BKİ (ort $\pm$ ss)	$32,2 \pm 6,9$	$30,4 \pm 5,1$
N	571	1032

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; BKİ, beden kitle indeksi; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; HCTZ, hidroklorotiyazid; n, popülasyon sayısı; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının yaş ortalaması ($53,3 \pm 10,3$; $64,6 \pm 11,7$) arasında ve BKİ ortalaması ($32,2 \pm 6,9$; $30,4 \pm 5,1$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

GYÇ'lere dahil edilen hastalar, RKKÇ'lere dahil edilen hastalardan anlamlı olarak daha yaşlıdır ve RKKÇ'lere dahil edilen hastaların BKİ'si, GYÇ'lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha fazladır.

Cinsiyet dağılımı (%45,4 - %54,6; %47,6 - %52,4) arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

4.15. Valsartan/Amlodipin/HCTZ 320 mg/10 mg/25 mg - Klinik Göstergeler

Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg dozaj formuyla yürütülen çalışmaların popülasyonlarına ait başlangıçtaki klinik göstergeler Tablo 4-28’de gösterilmiştir.

Tablo 4-28: Klinik göstergeler (Val/Aml/HCTZ - 320 mg/10 mg/25 mg)

	RKKÇ	GYÇ
SKB (ort ± ss)	169,4 ± 14,4	163,9 ± 20,5
DKB (ort ± ss)	106,4 ± 5,0	93,6 ± 12,3
Nabız (ort ± ss)	63,0 ± 13,8	70,3 ± 16,7
N	571	1032

Kısaltmalar. Aml, amlodipin; DKB, diastolik kan basıncı; GYÇ, gerçek yaşam çalışmaları; HCTZ, hidroklorotiyazid; N, örneklem büyüklüğü; ort, ortalama; RKKÇ, randomize kontrollü klinik çalışmalar; SKB, sistolik kan basıncı;ss, standart sapma; Val, valsartan.

Bu çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonlarının SKB ortalaması (169,4 ± 14,4; 163,9 ± 20,5) arasında, DKB ortalaması (106,4 ± 5,0; 93,6 ± 12,3) arasında ve nabız ortalaması (63,0 ± 13,8; 70,3 ± 16,7) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,05).

RKKÇ’lere dahil edilen hastaların SKB’si ve DKB’si, GYÇ’lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

GYÇ’lere dahil edilen hastaların nabızı ise, RKKÇ’lere dahil edilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, antihipertansif tedavide kullanılan valsartan kombinasyonlarıyla yürütülen RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde yer almış hasta popülasyonları, demografik özellikleri ve başlangıçtaki klinik göstergeleri açısından karşılaştırılmış, elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Buradaki amaç; aynı moleküllerle yürütülmüş RKKÇ'ler ile GYÇ'lerin sonuçlarının karşılaştırıldığı günümüzde, bu çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonlarda yer alan ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda hazırlanmış tedavi rejimleriyle rutin klinik ortamında tedavi gören hastaların demografik özelliklerinin ve başlangıçtaki klinik göstergelerinin benzerlik ve/veya farklılıklarını ortaya koymak ve sonuçları her iki çalışma türü (RKKÇ ve GYÇ) üzerinden tartışmaktır. Molekül olarak da, literatürde fazla sayıda klinik çalışması olması nedeniyle valsartan seçilmiş olup, antihipertansif tedavide kullanılan kombinasyonlarının hem RKKÇ'si hem de GYÇ'si literatürde bulunan 5 farklı dozaj formundaki Valsartan/Amlodipin ile 2 farklı dozaj formundaki Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid olmak üzere toplamda 7 farklı kombinasyon istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Değerlendirmeye alınan demografik özellik parametrelerinden biri olan yaşın, 7 farklı kombinasyonun 4'ünde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde farklı olması dikkat çekicidir. Ancak, popülasyon yaşının, bu 4 farklı kombinasyonun 2'sinde RKKÇ'lerde, diğer 2'sinde GYÇ'lerde yüksek olması, çalışma türü ile bu çalışmalara dahil edilen hastaların yaşları arasında doğrudan bir ilişki olma olasılığını zayıflatmaktadır. Bununla birlikte, popülasyon yaşının, RKKÇ'lere göre, ikili kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin 80 mg/5 mg ve Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg ile yürütülen GYÇ'lerde daha düşük, üçlü kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg ve Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg ile yürütülen GYÇ'lerde daha yüksek olması rutin klinik ortamında RKKÇ'lere kıyasla ikili kombinasyonlara daha erken yaşlarda, üçlü kombinasyonlara ise daha geç yaşlarda geçildiğini düşündürmektedir.

Bir diğerk demografik özellik parametresi olan cinsiyet oranında ise, 7 farklı kombinasyonun 5'inde RKKÇ'ler ve GYÇ'ler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiş olması çalışma türü ile bu çalışmalara dahil edilen hastaların cinsiyet oranları arasında doğrudan bir ilişki olma olasılığını azaltmaktadır. Ancak, bu 5 kombinasyonun 4'ünde erkek cinsiyet oranının RKKÇ'lerde, GYÇ'lere göre daha yüksek olması rutin klinik ortamında RKKÇ'lere kıyasla kadın hastaların daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Analiz edilen son demografik özellik parametresi olan BKİ'nin, 7 farklı kombinasyonun 5'inde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde farklı olması dikkat çekicidir. Bu 5 kombinasyonun 4'ünde BKİ RKKÇ'lerde, GYÇ'lere göre daha yüksektir. Fakat, tüm bu kıyaslanan ortalama değerler, normal BKİ değerk aralığının üst limiti olan 24,9'u aştığından, rutin klinik ortamındaki hastaların daha sağlıklı bir BKİ'ye sahip olduğunu söyleyebilmek güçtür.

Başlangıçtaki klinik göstergelerden ilki olan SKB'nin, 7 farklı kombinasyonun 5'inde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde farklı olması ilginçtir. Bununla birlikte, SKB'nin, RKKÇ'lere göre, ikili kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg, Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg ve Valsartan/Amlodipin 320 mg/10 mg ile yürütölen GYÇ'lerde daha yüksek, üçlü kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg ve Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg ile yürütölen GYÇ'lerde daha düşük olması rutin klinik ortamında RKKÇ'lere kıyasla hastaların ikili kombinasyonlara daha yüksek tansiyon değerklerinde, üçlü kombinasyonlara ise daha düşük tansiyon değerklerinde başladıklarını düşündürmektedir.

Bir diğerk klinik gösterge olan DKB'nin, 7 farklı kombinasyonun 4'ünde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde RKKÇ'ler ve GYÇ'lerde farklı olması SKB değerkleriyle örtüşmektedir. Burada da benzer şekilde, DKB'nin, RKKÇ'lere göre, ikili kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg ve Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg ile yürütölen GYÇ'lerde daha yüksek, üçlü kombinasyonlar olan Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 160 mg/10 mg/25 mg ve Valsartan/Amlodipin/Hidroklorotiyazid 320 mg/10 mg/25 mg ile yürütölen GYÇ'lerde daha düşük olması rutin klinik ortamında RKKÇ'lere kıyasla hastaların ikili

kombinasyonlara daha yüksek tansiyon değerlerinde, üçlü kombinasyonlara ise daha düşük tansiyon değerlerinde başladıkları fikrini desteklemektedir.

Değerlendirilen son klinik gösterge parametresi olan nabızda ise, 7 farklı kombinasyonun 4'ünde RKKÇ'ler ve GYÇ'ler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiş olması çalışma türü ile bu çalışmalara dahil edilen hastaların nabız değerleri arasında doğrudan bir ilişki olma olasılığını zayıflatmaktadır. Bununla birlikte, 7 kombinasyonun 6'sında nabız değerleri RKKÇ'lerde, GYÇ'lere göre daha düşüktür. Ancak bu durum, her iki çalışma türünde de nabız değerlerinin normal seviyelerde olması nedeniyle rutin klinik ortamı için herhangi bir çıkarımda bulunmaya imkan vermemektedir.

Bu tez çalışmasında; etnisite, hassas popülasyonlar, eşlik eden hastalıklar ve metabolik bozukluklar üzerinden popülasyonlarda herhangi bir analize ya da karşılaştırmaya gidilmemiştir. Bunun nedenleri; RKKÇ'lerin sıkı dahil etme ve dışlama kriterlerinin bulunmasından ötürü önceden belirlenmiş etnik gruplar üzerinde gerçekleştirilmesi, hassas popülasyonların çalışmalara dahil edilmemesi, belli hastalıkları ve metabolik bozuklukları olan hastaların bu çalışmalarda yer almaması, buna karşılık rutin klinik verilerini içeren GYÇ'lerde ise tüm bu gruplardaki hastaların da çalışmaların veri tabanlarına dahil edilmesidir. Bununla birlikte, bu tez çalışmasında istatistiksel analize dahil edilen ve eşlik eden hastalıklar ve metabolik bozukluklar ile ilgili verilerin paylaşıldığı çalışmalara bakıldığında, hem RKKÇ hem de GYÇ hasta popülasyonlarında ortak olarak en sık görülenler; dislipidemi ve diyabettir. Bunların yanında RKKÇ'lerde hastalık olarak gut; metabolik bozukluk olarak ise hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hiperürisemi ve hipokalemi göze çarpmaktadır. GYÇ'lerde ise metabolik bozukluk olarak mikroalbüminüri görülürken; hastalık olarak kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obezite ve sol ventriküler hipertrofi görülmektedir. Bu durum, RKKÇ'lere dahil edilen hasta popülasyonlarından farklı olarak, rutin klinik ortamındaki hastaların bir kısmının kardiyovasküler hastalıklar ve kronik rahatsızlıklar gibi eşlik eden daha ciddi sağlık sorunlarına sahip olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Genel olarak bu çalışmanın değerlendirme ölçütü olan 6 parametrenin (yaş, cinsiyet, BKİ, SKB, DKB, nabız) tümüne bakıldığında, 4'ünün (yaş, BKİ, SKB, DKB) RKKÇ ve GYÇ popülasyonlarında değişken oranlarda farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Bu farklılıklar doğrultusunda; hipertansiyon tedavilerinde ikili ve üçlü kombinasyonlara geçiş yaşlarının ve tansiyon değerlerinin, bununla birlikte beden kitle indekslerine göre riskli hasta profillerinin rutin klinik ortamında daha doğru bir şekilde tahmin edilebilmesi için daha adaptif RKKÇ'lere gereksinim duyulduğu açıktır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlayıcı noktaları olarak; bazı karşılaştırma gruplarındaki ölçülü olmayan popülasyon sayısı dağılımları, bazı dozaj formlarında az sayıda çalışma yürütülmüş olması ve çalışmaların her ne kadar etkililik ve güvenlik kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar olarak seçilmiş olmasına rağmen protokollerinde çeşitli farklılıklar barındırması gösterilebilir.

5.2. Sonuç

RKKÇ'lerin, oldukça seçici bir şekilde çalışmaya dahil edilen popülasyonlar üzerinde yapıldığı ve sıkı kontrol edilen ortamlarda yönetildiği bilinmektedir (Lee ve Park 2011).

Bu çalışmalarda varsayım; seçilen örnek popülasyonun araştırma sonuçlarının, tüm popülasyonun sonuçlarını temsil etmesidir. Bu varsayım o kadar güvenilir ki, RKKÇ'ler, ruhsatlandırma başvurularının temelini oluşturmakta ve bu çalışmalardan elde edilen veriler, çeşitli hastalıkların tedavi rejimlerinin oluşturulmasına birinci dereceden etki etmektedir. Bununla birlikte, barındırdıkları sıkı dahil etme ve dışlama kriterleri düşünüldüğünde, bu çalışmalarda popülasyonların, rutin klinik ortamı tam anlamıyla temsil edecek benzerliğe sahip olamayacağı da açıktır. Bu durumda da, RKKÇ'lerde belirlenen kriterlere göre seçilen belirli sayıdaki hasta üzerinde varılan sonuçları rutin klinik ortamındaki çeşitliliğe uygulamak kolay olmayacaktır. Bu nedenle, tasarlanan bu RKKÇ'lere ek olarak, rutin klinik ortamını büyük ölçüde yansıtan GYÇ'lerin de eşzamanlı olarak yürütülmesi, sonuçların güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini yükseltmek için izlenebilecek bir yöntem olabilir. Örneğin, bir ilacın etkililiğine ve güvenliliğine odaklanması için önceden belirlenmiş bir tedavi paternine, plasebo/seçilmiş alternatif müdahalelere, homojen bir çalışma grubuna ve hasta izleme politikasına göre dizayn edilmiş deneysel ortama sahip bir RKKÇ; aynı ilacın uzun dönem etkililik ve güvenlik profiline, farmakoepidemiolojisine veya farmakoekonomisine odaklanması için de değişken tedavi paternlerine, çeşitli alternatif müdahalelere, heterojen bir çalışma grubuna ve günlük hayattaki hasta izleme

politikasına uygun olacak şekilde rutin klinik uygulamalarına sahip bir GYÇ planlanması düşünülebilir.

Tamamlanmış bir RKKÇ'nin ardından takip gözleminin devamını sağlayabilen bir GYÇ, RKKÇ'den elde edilen verilerin daha geniş bir perspektifte ve daha uzun bir zaman aralığında değerlendirilmesini sağlayacağından, kuşkusuz büyük bir öneme sahiptir. İdeali; bu iki çalışma türünün, birbiriyle yarışan bir şekilde değil, birbirini tamamlayan bir ilişki içinde geliştirilmesi ve yürütülmesidir. Bu yaklaşımın, bu çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonlarda yer almayıp, sonuçlar doğrultusunda rutin klinik ortamında tedavi görecektir olan dünya üzerindeki diğer hastaların tedavi rejimlerinin daha doğru ve hasta uyumlu olacak şekilde geliştirilmesini sağlaması şaşırtıcı olmayacaktır.

KAYNAKLAR

Allemann, Y., Fraile, B., Lambert, M., Barbier, M., Ferber, P., Izzo, J.L. Jr. (2008). Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 10(3), 185-94.

Boutouyrie, P., Beaussier, H., Achouba, A., Laurent, S.; EXPLOR trialists (2014). Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens*, 32(1), 108-14.

Bruder, O., Jensen, C.J., Bell, M., Rummel, R., Boehm, G., Klebs, S., Sieder, C., Senges, J. (2011). Effects of the combinations of amlodipine/valsartan versus losartan/hydrochlorothiazide on left ventricular hypertrophy as determined with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Drug Assess*, 1(1), 1-10.

Calhoun, D.A., Lacourcière, Y., Chiang, Y.T., Glazer, R.D. (2009). Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*, 54(1), 32-9.

Cordoba, C., Soler, J., Veloz, J.M., et al. (2013). Observational, prospective, multinational study in patients with hypertension treated with a fixed triple combination of amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide: to describe effectiveness, safety and control rate. Poster presented at the Congress of the Argentine Society of Cardiology.

Destro, M., Cagnoni, F., D'Ospina, A., Ricci, A.R., Demichele, E., Peros, E., Zaninelli, A., Preti, P. (2010). Role of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed combination in blood pressure control: an update. *Vasc Health Risk Manag*, 15;6, 253-60.

Destro, M., Luckow, A., Samson, M., Kandra, A., Brunel, P. (2008). Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens*, 2(4), 294-302.

Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S.G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387, 957-967.

Flack, J.M., Adekola, B. (2020). Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*, 30(3), 160-164.

Flack, J.M., Calhoun, D.A., Satlin, L., Barbier, M., Hilkert, R., Brunel, P. (2009). Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*, 23(7), 479-89.

Fontaine, N., Rosengren, B. (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities, L 121*, 34-44.

Frampton, J.E., Scott, L.J. (2009). Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*, 9(5), 309-30.

Gu, Q., Burt, V.L., Dillon, C.F., Yoon, S. (2012). Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension. The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*, 126, 2105-2114.

Hagendorff, A., Kurz, I., Müller, A., Klebs, S. (2014). Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study. *J Drug Assess*, 3(1), 1-9.

James, P.A., Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D.T., LeFevre, M.L., MacKenzie, T.D., Ogedegbe, O., Smith Jr, S.C., Svetkey, L.P., Taler, S.J., Townsend, R.R., Wright Jr, J.T., Narva, A.S., Ortiz, E. (2014). 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*, 311, 507-520.

Kasper, S., Brasser, M., Schweizer, E., Lyndon, G., Prieto, R. (2014). How well do randomized controlled trial data generalize to 'real-world' clinical practice settings? A comparison of two generalized anxiety disorder studies. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 125-132.

Kondrack, R., Mohiuddin, S. (2009). Valsartan/hydrochlorothiazide: pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 5(9), 1125-34.

Lee, J.Y., Park, B.J. (2011). A method to evaluate scientific evidence in clinical preventive medicine. *J Korean Med Assoc*, 54(10), 1006-12.

Ligthelm, R.J., Borzi, V., Gumprecht, J., Kawamori, R., Wenying, Y., Valensi, P. (2007). Importance of observational studies in clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 29, 1284-1292.

Mallat, S.G., Itani, H.S., Tanios, B.Y. (2013). Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integrated Blood Pressure Control*, 6, 69-78.

Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., Reed, J.E., Kearney, P.M., Reynolds, K., Chen, J., He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134(6), 441-50.

Mills, K.T., Stefanescu, A., He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*, 16(4), 223-237.

Möller, H.J. (2011). Effectiveness studies: advantages and disadvantages. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13, 199-207.

Novartis Japan (2011). Efficacy and Safety of Valsartan and Amlodipine in Patients With Essential Hypertension. *ClinicalTrials.gov*.
Erişim 07.06.2019, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00425373>.

Novartis Pharmaceuticals (2011). Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Daily Amlodipine/Valsartan 5/80 as Compared to Amlodipine/Valsartan 5/40 or to Amlodipine 5 mg Monotherapy in Patients 65 Years of Age and Older With Essential Hypertension. *ClinicalTrials.gov*.
Erişim 07.06.2019, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00699192>.

Philipp, T., Smith, T.R., Glazer, R., Wernsing, M., Yen, J., Jin, J., Schneider, H., Pospiech, R. (2007). Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*, 29(4), 563-80.

Poldermans, D., Glazes, R., Kargiannis, S., Wernsing, M., Kaczor, J., Chiang, Y.T., Yen, J., Gamboa, R., Fomina, I. (2007). Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*, 29(2), 279-89.

Roth, G.A. et al. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*, 392, 1736-1788.

Schrader, J., Salvetti, A., Calvo, C., Akpınar, E., Keeling, L., Weisskopf, M., Brunel, P. (2009). The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract*, 63(2), 217-25.

Schunkert, H., Glazer, R.D., Wernsing, M., Yen, J., Macarie, C.E., Vintila, M.M., Romanova, J. (2009). Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on amlodipine monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 25(11), 2655-62.

Sinkiewicz, W., Glazer, R.D., Kavoliuniene, A., Miglinas, M., Prak, H., Wernsing, M., Yen, J. (2009). Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin*, 25(2), 315-24.

Sison, J., Assaad-Khalil, S.H., Najem, R., Kitchlew, A.R., Cho, B., Ueng, K.C., Shete, A., Knap, D. (2014). Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*, 30(10), 1937-45.

Stanaway, J.D. et al. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*, 392, 1923-1994.

Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E. Jr., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S.M., Gidding, S., Jamerson, K.A., Jones, D.W., MacLaughlin, E.J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S.C. Jr., Spencer, C.C., Stafford, R.S., Taler, S.J., Thomas, R.J., Williams, K.A. Sr., Williamson, J.D., Wright, J.T. Jr. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6), e13-e115.

Wright, R.F., Duprez, D., Purkayastha, D., Samuel, R., Ferdinand, K.C. (2011). Combination angiotensin-receptor blocker (ARB)/calcium channel blocker with HCTZ vs the maximal recommended dose of an ARB with HCTZ in patients with stage 2 hypertension: the exforge as compared to losartan treatment in stage 2 systolic hypertension (EXALT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13(8), 588-97.

Zhu, D., Yang, K., Sun, N., Gao, P., Wang, R., Grosso, A., Zhang, Y.; trial investigators (2013). Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives. *Int J Cardiol*, 167(5), 2024-30.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

VALSARTAN İÇEREN KOMBİNE ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ ALAN GERÇEK YAŞAM ORTAMINDAKİ VE RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARDAKİ POPÜLASYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 18	% 18	% 12	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	216.226.177.68 İnternet Kaynağı	% 2
2	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	% 1
3	www.pubfacts.com İnternet Kaynağı	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	www.gelbe-liste.de İnternet Kaynağı	% 1
6	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	% 1
7	onlinelibrary.wiley.com İnternet Kaynağı	% 1
8	link.springer.com İnternet Kaynağı	% 1

www.tandfonline.com