

Hipertansiyonda Kombinasyon Tedavisi

Nurol Arık, Melda Dilek

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 16-21

Yüksek prevalansı nedeniyle hipertansiyon önemli bir tıp ve halk sağlığı sorunudur. Koroner kalp hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı ve periferik damar hastalığının en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (1-6).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde hipertansiyonun farkına varılma oranları giderek artmıştır. Ülkemizde bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri verileri, son 25 yılda hipertansiyonun farkında olma ve tedavi oranlarının giderek arttığını göstermektedir (Tablo 1) (7).

Tablo 1. Hipertansiyonun farkında olma, tedavi ve kan basıncını kontrol etme oranları (1976- 2000)

	1976-1980	1988-1991	1991-1994	1999-2000
Farkında olma	51	73	68	70
Tedavi	31	55	54	59
Kontrol	10	29	17	34

Ancak, tabloda da görüldüğü üzere, bu düzelme henüz tüm topluma yayılmamıştır. Hastaların %30'u hâlâ hipertansiyonu olduğunun farkında değilken, yaklaşık %40'ı tedavi alamamakta ve ancak üçte birinde hedef kan basıncı olan 140/90 mmHg'nin altındaki değerlere ulaşmaktadır.

Ülkemizde yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) 1997/1998 kohortunun bütününde tüm hipertansiyonluların prevalansı, erişkin erkeklerde %36.2, erişkin kadınlarda ise %43.1 olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Prevalansa

ilişkin bu değerler 1995 taramasında erkeklerde %30.1 ve kadınlarda %39.4 olarak bulunmuş olup, fark 3 yıllık yaşlanmaya bağlanmıştır. Yine bu kohortta ilaç alanların %18'inde kan basıncının tam olarak kontrol altına alınabildiği (kan basıncı <140 ve/veya <90 mmHg), %32'sinde ise ya normal sınırlarda tutulabildiği veya hafif hipertansiyon düzeyine düşürüldüğü saptanmıştır.

Kan Basıncının Yetersiz Kontrol Edilişinin Çeşitli Sebepleri Vardır

Hastanın tedaviye uyumsuzluğu: Hastanın tedaviye yetersiz uyumu hipertansiyon tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenidir. Hastanın eğitim durumu, sosyoekonomik statüsü, ilaç fiyatı, hasta uyumsuzluğunun nedenleri olabilir (9). Bunun dışında antihipertansif ilaca bağlı yan etkiler ve ilacın kullanım şeklinin rahat olması, tedavide hasta uyumunu etkileyen önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlaça bağlı istenmeyen etkiler görüldüğünde, bunun dozla ilişkili olabileceği ve dozun azaltılmasıyla çoğu kez bu etkilerin düzeleceği akılda tutulmalıdır.

Günde iki defa alınan antihipertansif ilaçlara göre günde bir defa alınan ilaçlara uyumun daha iyi olduğu gösterilmiştir (10). Günde bir defa kullanılan ilaçların verilmesi çözüm olabilir, ancak burada göz önünde bulundurulması gereken önemli bir sorun etki süresidir. Bilindiği gibi, sabahın erken saatlerinde kardiyovasküler olay ve embolik olmayan inme riski artmaktadır. Bu saatlerde kan basıncının kontrolünün sağlanması koroner olayların azalması ile ilişkili görünmektedir. Bu yüzden, tek ilaç başlanacağı zaman, ilacın gerçekten 24 saat etki göstermesi önemlidir.

Klinisyenlerin yetersiz kan basıncı değerlerini kabul etmesi : Çalışmalar, klinisyenlerin tedavi ettikleri hipertansif hastalarda ilaç dozunu titre etmek veya ilacı değiştirmektense, sıklıkla hafif yüksek kan basıncı değerlerini kabul ettiklerini düşündürmektedir (11). Tedavi rejiminde değişikliğe gitmekteki bu isteksizlik, ila-

Yazışma adresi: Prof. Dr. Nurol Arık
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun
Tel: (0362) 457 60 00
Faks: (0362) 457 60 41
E-posta: nurolarik@superonline.com

cın dozunun artmasıyla istenmeyen etkiler ve metabolik yan etkilerdeki artış, maliyet artışı, hastaların yüksek dozda ya da fazla sayıda ilaç kullanmayı istememesine bağlıdır.

Hedef kan basıncı değerlerinin düşmesi: Yapılan çalışmalar (MRFIT, UKPDS, HOT), diyabetik hastalarda daha fazla olmak üzere, düşük kan basıncı değerleriyle beraber daha az kardiyovasküler olay görüldüğünü doğrulamıştır (12,13,14). Ulusal Birleşik Komite-7 (JNC-7) raporuna göre, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde tedavi hedefi 140/90 mmHg'nın altındaki değerler olup, bu değerler kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının azalmasıyla ilişkilidir. *Diabetes mellitus* veya böbrek hastalığıyla birlikte hipertansiyonu olan hastalarda ise hedef kan basıncı değeri 130/80 mmHg'nın altıdır.

Hastaların büyük kısmında tek ilaçla yeterli kan basıncı düşüşünün sağlanamaması: Herhangi bir gruptan tek ilaçla sağlanan tedavi başarı oranı %30-50 arasında değişmektedir (15). Ancak birbirini tamamlayan iki ajanla tedavi başlandığında tedavi başarısı epey yükselmektedir (15,16). Tedavi başarısındaki bu artış oranı tek ilaçla daha yüksek doza çıkılmasında sağlanandan daha yüksek bir orandır.

Tek ilaçla Tedavinin Başarısız Olması Durumunda: Hipertansiyon tedavisine başlanan hastaların ancak üçte bir kadarında başlangıç tedavisine yanıt alınabilmektedir. Eğer istenmeyen etkiler de minimal ise bu hastalarda başlangıç tedavisine devam edilebilir.

Ancak tedavi ile hedeflenen kan basıncı değerlerine ulaşılamadığında ise ilaç dozu artırılabilir veya ikinci bir ilaç tedaviye eklenebilir. Hastalar çoğu kez tek ilaçla tedavi olmayı seçerler; bu durum özellikle doz artırılmasında maliyetin fazla artmamasında daha geçerlidir. İlk başlanan ilacın dozu doz-cevap eğrisinin tepesine yakın dozda ise ilaç dozunun artırılmasıyla yüksek dozdan beklenen cevap alınamayacaktır. Diğer taraftan doz bu değerlerin altında olsa da ilaç dozunun artırılması durumunda yan etkiler daha fazla görülebilir (17).

Farklı yollardan etki eden iki farklı ilacın başlanması durumunda ise bu ilaçların ayrı başlanmasından daha fazla etki elde edilir. Bu durumda tablet sayısının artması nedeniyle yaşanan uyum problemi sabit dozda kombinasyon tabletleri ile çözülebilir.

Tek ilacın başarısızlığı durumunda diğer uygulanabilecek yöntem ise başlanan ilacın kesilerek başka bir grup ilaca başlanmasıdır.

Kombinasyon Tedavisi

Ani ve belirgin kan basıncı düşüşünün yaşamsal organların kanlanması bozacağı endişesiyle pek çok

hastada başlangıç antihipertansif ilaç dozları önerilen tam dozdan daha düşük olmaktadır. Ancak hastaların önemli bir kısmında tek ajanla hedef değerlere ulaşılamaması birden fazla ilacı kullanmayı gerektirmektedir. JNC-7 raporuna göre hastanın kan basıncı hedeflenen sistolik olarak 20 mmHg, diyastolik olarak 10 mmHg ve daha fazla ise tedaviye iki ilaçla başlanabilir. Bu ilaçlar ayrı olarak başlanabileceği gibi, sabit dozda karışım ilaçlar olarak kullanılabilir.

Kombinasyon tedavisinin kullanılmasının çeşitli nedenleri bulunur: 1) İlaç kombinasyonu antihipertansif etkiyi artırabilir; 2) Yan etkiler daha az görülebilir; 3) Farklı ilaçlar spesifik son organ etkilerini tamamlayabilir (18).

Antihipertansif etkinin artması: Çeşitli hemodinamik yollardan etki eden farklı grup ilaçlar etkilerini artırıcı etki yapabilirler. Örneğin diüretikler dolaşan kan hacmini azaltır; beta blokerler periferik vasküler basıncı artırırken kalp hızı ve kalp atım hacmini azaltır; vazodilatörler (anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, alfa blokerler gibi) periferik vasküler basıncı düşürür; santral aktif ajanlar sempatik akımı azaltır. Aynı yoldan etki gösteren ilaçların da hücrede etki gösterdiği yerler farklı olduğundan, bunlar birbirlerinin etkilerini artırabilir (19).

Yan etkilerin azalması: Pek çok yan etki, dozla ilişkili olarak meydana gelir. Kombinasyon tedavilerinde ilaçlar daha düşük dozda kullanılarak istenen kan basıncı düşmesi sağlandığından, yan etkilerin görülmesi azalmaktadır.

Ayrıca farklı gruptan ilaçlar kullanılması sırasında ilaçlar birbirlerinin istenmeyen etkilerini nötralize edebilirler. Örneğin diüretikler renin-anjiyotensin sistemini uyarırlar ve bu yüzden ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleriyle ideal olarak kombine edilebilirler. Bu durum ayrıca hasta tolerabilitesinin artmasına neden olur (19).

Farklı ilaçların birlikte hedef organdaki etkilerini tamamlayıcı etki göstermeleri: Örneğin kalsiyum antagonistleri aferent arteriyel tonusu azaltırken, ACE inhibitörleri başlıca eferent arteriyolde etki gösterir. Bu iki ilacın birlikte kullanılması ise glomerül içi basıncın daha fazla düşmesini sağlar (19).

Kombinasyon tedavisinin en önemli sakıncası, alınan tablet sayısının artması sonucunda hastanın tedaviye uyumunun azalabilmesidir. Bu sorun, sabit dozda kombinasyon tabletleri kullanılarak aşılabılır. Tedaviye herhangi bir ilaç eklenmeden önce mutlaka hasta uyumu sorgulanmalıdır. Kombinasyon tedavisinde aşırı hipotansiyondan kaçınmak için seçilen ilaç dozları çok yüksek olmamalıdır.

İyi Bir Kombinasyon Tedavisi Nasıl Olmalıdır?

Öncelikle kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar birlikte aditif etki göstermeli veya ilaçların tek tek etkisinden daha fazla etkili olmalıdır. Tamamlayıcı hemodinamik mekanizmalarla etkili olan iki farklı ilaç başarılı sinerjistik etki göstererek, kan basıncında beklenenden daha fazla düşme sağlanabilir. Örneğin, diüretiklerin kan basıncı düşürmedeki etkileri böbrekten renin salgılanmasını reaktif artırmaları nedeniyle sınırlıdır, ancak bu istenmeyen etki birlikte beta bloker kullanımı ile azaltılabilir (19).

İkinci olarak, istenmeyen hemodinamik ve humoral mekanizmalar farklı gruptan ilaçların kullanılması ile nötralize edilebilmelidir. Örneğin kalsiyum antagonistleri periferik vazodilatasyon yaparken, adrenerjik ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olur; bu durum birlikte ACE inhibitörleri veya beta blokerlerin kullanımı ile azaltılabilir (19).

Bunların yanı sıra ilaçların kullanımı sonucu yan etkiler minimal olmalı ve tercihan doku koruyucu etki artmalıdır.

Klinik Pratikte Sık Kullanılan Kombinasyonlar

Beta Bloker ve Diüretik Kombinasyon Tedavisi:

Beta bloker ve diüretikler sistemik hipertansiyon tedavisinde en sık kullanılan ilk basamak ilaçlardır. Birlikte veya sabit dozda kombinasyon preparatları kullanıldığında kan basıncının kontrol edilmesi büyük ölçüde sağlanır. Sabit dozda preparatlar kullanılmasının basitliği ve rahatlığı yanı sıra maliyetinin az olması en önemli avantajlarıdır. Bu formüllerin dezavantajı ise dozda esnekliğin sağlanamamasıdır (20).

İki ilaç birlikte kan basıncını daha iyi düşürdüğünden, kombinasyon için tercih edilebilecek ilaçlardır. Beta bloker ilaçlar diüretiklerin yaptığı plazma renin aktivitesi artışı ve sempatik sistem akımındaki artışı, hipokalemiyi düzeltirken; diüretikler beta blokerlerin indüklediği sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı ödemi azaltabilirler (20).

Yüksek dozda diüretik kullanılması sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminde sekonder aktivasyona, hipokalemi, hiperürisemi ve kan şekerinde yükselmeye neden olduğu için önerilmemektedir.

ACE İnhibitörleri ve Diüretik Tedavisinin Kombinasyonu: Bu ilaçların kombinasyonunun önemli avantajları bulunmaktadır. Birincisi, diüretiklerin kan basıncı düşürücü kapasiteleri reaktif hiperreninemi nedeniyle sınırlıdır. Bu kombinasyon mantıklı bir yakla-

şımdır ve bazı çalışmalarda %80'in üzerinde cevap alınmıştır (21).

Bundan başka, düşük plazma renin seviyesi olan hasta grubunda (zenciler gibi) yalnızca ACE inhibitörlerine cevap zayıftır, ancak ilaca duyarlılık diüretik eklenmesiyle düzeltilebilir (21).

Üçüncü olarak, ACE inhibitörleri aldosteron oluşumunu da azaltarak potasyum retansiyonuna neden olur; diğer yandan tiyazid diüretikleri potasyum kaybını artırır. Ayrıca, ACE inhibitörleri tiyazid grubu diüretiklerin neden olduğu kan şekeri ve ürik asit seviyelerindeki yükselmeyi azaltır (21).

ACE inhibitörleri diüretiklerin natriüretik etkisini artırır. ACE inhibitörüne diüretik eklenmesi ihtiyaç olan ACE inhibitörü dozunu azaltır ve kan basıncı düşürülmesinde sinerjistik etki yapar (21).

ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonu alan hastalarda tuz kısıtlaması yapılmalıdır.

Kullanılan tiyazid dozunun ne kadar olması gerektiği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 12.5 mg tiyazid eklenmesi ile kan basıncının etkili bir şekilde düşürülebileceği ve istenmeyen metabolik etkilerin minimal olduğu görülmüştür.

Bu tip kombinasyon tedavisinin çeşitli sakıncaları bulunmaktadır. Şiddetli kalp yetmezliğinde belirgin tuz birikimi varsa reaktif hiperreninemi eğilimi göz önünde bulundurulmalıdır; bu hastalara ACE inhibitörü başlanması ilk doz etkisine bağlı ciddi hipotansiyona neden olabilir. Benzer durum renal arter darlığının olduğu hastalarda oluşabilir. Dirençli kalp yetmezliği olan veya iki taraflı renal arter darlığı olan hastalarda diüretik tedaviye ACE inhibitörü eklenmesi böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir.

Tedaviye potasyum tutucu diüretiklerin veya potasyum desteğinin eklenmesi, özellikle böbrek yetmezliği varlığında tehlikeli hiperkalemiye neden olabilir. Standart tedavide alışılmış dozda ACE inhibitörü ile düşük dozda diüretik (12.5 mg veya daha az hidroklorotiyazid) kullanılır.

Bunun dışında kaptopril furosemidin renal tübüler atılımı ile yarıştığı için furosemidin diüretik etkisine spesifik inhibitör etki yapar. Bu durum furosemidin diüretik ve natriüretik etkisinin belirgin kaybına neden olur.

Kombinasyon tedavisine başlanırken diüretiklerin maksimum etkisini gösterebilmesi için 6-12 hafta gerektiği hatırlanmalıdır.

Diüretik ve Anjiyotensin Reseptör İnhibitörlerinin Kombinasyonu: Renin-anjiyotensin sistemi kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde

önemli role sahiptir. Sistemin aktivasyonu sonucu oluşan anjiyotensin II tip I reseptörler yoluyla kardiyovasküler sistemde önemli sonuçlara yol açar; bu etkiler vazokonstriksiyon, sodyum-sıvı birikimi, hücrel büyüme, pozitif inotropik etkilerdir. Bu sistem kalp yetmezliği ve hipertansiyon patogeneğinde de önemli role sahiptir.

Anjiyotensin reseptör blokerleri anjiyotensin II'yi anjiyotensin-I reseptöründen ayırıp, bilinen etkilerini antagone eder; sonuçta periferik dirençte doza bağlı düşme ve kalp hızı ve kalp debisinde çok az değişiklik meydana gelir. Bu ilaçların uygulanması sırasında dolaşımdaki anjiyotensin II düzeyleri yükselirken, aynı anda renin-anjiyotensin mekanizması, ACEi içermeyen yollarla üretilen anjiyotensin II dahil, tam olarak bloke olur. Bu ilaç grubunun ACE inhibitörlerinden en önemli farkı, ACE inhibitörlerinin bazı yan etkilerinden sorumlu olan kinin düzeyinde yükselme yapmamalarıdır (22).

ACE inhibitörlerinde olduğu gibi anjiyotensin reseptör blokerlerinin de hipertansiyonlu hastalarda direnç arterlerinin yapısını ve endotel işlev bozukluğunu düzelttiği saptanmıştır.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) böbrek yeterliliğinde de etkilidir ve proteinüriyi azaltır. ARB ile sol ventrikül boyutlarında gerileme olduğu bulunmuştur.

Yan etkiler genellikle az görülür ve bunlar güvenle kullanılabilirler. Ancak renin-anjiyotensin mekanizmasının bloke olması nedeniyle hiperpotasemi, hipotansiyon, riskli hastalarda renal disfonksiyon görülebilir.

ARB tedavisine diüretik eklenmesi tedavinin etkinliğini artırır. Hidroklorotiyazid ile ARB kombinasyonu artırıcı hipotansif etki yapar; çünkü iki ilaç farklı ve birbirini tamamlayan yollardan etki ederler (22).

Kalsiyum Kanal Antagonistleri ve Diüretiklerin Kombinasyonu: Tiyazid grubu diüretiklerin akut ve uzun dönem uygulanması sonucu natriürezise yol açtığı iyi bilinmektedir. Ancak tuz alımının kısıtlandığı durumlarda da bu etkinin sürmesi, dahası tuz tüketiminin azalması ile antihipertansif etkinin artması bu ilaçların natriürezisten başka yollarla da etkili olduğunu düşündürmüştür.

Tiyazidler vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu direkt olarak inhibe eder. Uzun süreli tedavide tiyazid diüretikler adrenerjik hiposensitiviteye neden olabilir (23).

Kalsiyum kanal antagonistleri diüretikler gibi kan basıncını natriüretik etkileri ve vasküler düz kastaki spesifik gevşeyici etkileriyle düşürürler. Farmakolojik olarak hücrel kalsiyum alımının engellenmesi damar genişlemesine yol açar. Bu etkilerine ilaveten akut ve kronik natriüretik etkileri de vardır.

Bu iki ilaç grubunun benzer yollardan etki etmesi nedeniyle, teorik olarak kan basıncını düşürmede tamamlayıcı etki yapmayacakları ileri sürülebilir. Diyetteki tuz ile kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif etkinliği arasındaki ilişkiye bakıldığında sodyum kısıtlamanın etkinliği azaltılabileceği, yüksek miktarda alınmasının ise etkinliği güçlendirebileceği görülmüştür. Öte yandan, bazı kontrollü çalışmalarda bu ilaçların diüretiklerle kullanılmasının ek bir antihipertansif etki yaptığı gösterilmiştir (23).

Beta Blokerlerle Kalsiyum Antagonistlerinin Kombinasyonu: Beta blokerler sık kullanılan ilaçlar olmasına rağmen, antihipertansif etkilerini nasıl gösterdikleri hâlâ yeterince anlaşılamamıştır. Antihipertansif mekanizmaları çok sayıda olup bunlar, başlangıçta kalp atım hacminde azalma, daha sonra toplam periferik rezistansda düşme, renin sekresyonunun azalmasını içerir.

Kalsiyum antagonistleri vasküler düz kas üzerindeki etkilerini L tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek yapar. Bu şekilde toplam periferik direnç düşer. Periferik vazodilatasyon nedeniyle kalsiyum antagonistleri renin ve adrenerjik aktivasyonu artırma eğilimindedir. Bu etki uzun süre etkili kalsiyum antagonistlerinde daha azdır. Ayrıca endotel koruyucu etkileri ve insülin rezistansında düzelmeye yol açtıklarına dair bazı bulgular vardır.

Beta blokerler kalp atım hacmini azaltarak, kalsiyum antagonistleri periferik vazodilatasyon yoluyla birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler.

Bu ajanlar, düşük dozlarda kombinasyonda başarıyla kullanılabilir. Beta blokerler dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri ile nondihidropiridin grubundakilere göre daha iyi kombine edilebilir. Bu fark nondihidropiridin grubundakilerin sinüs ve atriyoventriküler düğümdeki inhibitör etkilerine bağlıdır (24).

Beta Bloker ve ACE İnhibitörlerinin Kombinasyonu: Beta blokerler ve ACE inhibitörleri benzer yoldan etki yapmaktadır. Bu ikili kombinasyon klasik hipertansiyon tedavi şemalarına alınmamaktadır.

Yapılan çalışmalar, bu iki ilacın beraber kullanılmasının beklenenden daha fazla etkin olduğunu göstermiştir. Bu durumun temel mekanizması ACE inhibitörleriyle kimaz aktivitesinin inhibe edilememesi, anjiyotensin I düzeylerinde artış oluşması, anjiyotensin II oluşumunun devam etmesi sonucu olabilir. Beta blokerler bu yol için kaynağı azaltabilir.

Yüksek reninli ve/veya sempatoadrenerjik tonusu fazla olan hastalarda özellikle bu kombinasyon etkili olabilir. Akut miyokard enfarktüsü sonrası beta bloker ve ACE inhibitörleri kombinasyonunun kullanılması sa-

dece aritmileri azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ventriküler dilatasyon ve egzersiz toleransında düzelmeye de neden olabilir (25).

Kalsiyum Antagonistleri ve ACE İnhibitörleri-nin Kombinasyonu: Kalsiyum antagonistleri voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının farklı yerlerine etki ederek hücre dışındaki kalsiyum iyonlarının hücrelere, özellikle düz kas hücrelerine girişini azaltır. Kalsiyum hücre içinde sinyal mekanizması olarak çeşitli süreçlerde rol oynar. Koroner arter hastalığında hücre içi kalsiyumun yükselmesi trombosit aktivasyonu, vazokonstriksiyon ve damar düz kas hücrelerinin çoğalmasıyla sonuçlanır. Ayrıca endotel hücrelerinden, damarlar üzerinde etkili maddelerin salıverilmesine neden olur (26).

Kronik nifedipin veya nitrendipin tedavisinin koroner dolaşımında yeni lezyonlar gelişmesini, mevcut stenozları etkilemeksizin azalttığı anjiyografi çalışmalarında gösterilmiştir (27,28). Bu çalışmalarda, lipid düşürücü ilaçlar kadar olmasa da, antiaterojenik özellik taşıdıkları doğrulanmıştır.

Endotel çeşitli vazoaktif maddeler sentezleyip salgılar. Bunların en önemlilerinden biri endotel kökenli gevşetici faktör olarak adlandırılan nitrik oksittir. Vazodilatör, antiagregan ve antiproliferatif etkileri olan nitrik oksidin ortadan kalkması klinik kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunur.

Kronik ACE inhibitörü tedavisi L arginin-nitrik asit yolunun bradikinin etkisiyle uyarılması ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörün (EDHF) oluşumunu artırır. Bu etki, damar duvarını sürekli gevşek tutarak perfüzyonun artmasına, periferik direnç ve kan basıncının düşmesine neden olabilir. ACE inhibitörlerinin uzun süre kullanılması, trombositlerin anjiyotensin II reseptörleri içermesi ve bradikininin, trombosit kümelmesi ve yapışmasının nitrik oksit yoluyla güçlendirilmesi nedeniyle endotelin antitrombotik etkilerine katkıda bulunabilir. Anjiyotensin II büyümeyle ilgili onkogenlerin ekspresyonuna ve otokrin büyüme faktörlerinin eşliğinde düz kas hücre migrasyonuna ve hipertrofi gelişmesine neden olur. ACE inhibitörlerinin dolaylı etkileri, nitrik oksidin proliferasyonu ve migrasyonu önleyici özelliklere sahip olması nedeniyle damar duvarlarındaki hipertrofinin düzenlenmesi açısından önemli olabilir.

Hem ACE inhibitörleri hem de kalsiyum antagonistleri hipertansif hastalarda kan basıncını etkili bir şekilde düşürebilir. Bu iki ilacın birlikte kullanılması, farklı mekanizmalarla etkili olduklarından, avantaj sağlayabilir. Kalsiyum antagonistleri güçlü vazodilatörken, renin-anjiyotensin sistemini etkilemezler. Sempatik sinir siste-

mi kalsiyum antagonistlerinin etkisiyle uyanılırken, ACE inhibitörleri anjiyotensin II'nin sempatik deşarjı uyarıcı etkisini önleyerek sempatik aktiviteyi azaltır. Ayrıca damar duvarında gösterdikleri sinerjik etkiyle damarın daha fazla korunmasını sağlayabilirler.

Kaynaklar

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-1576.
2. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Five-year prognosis after acute myocardial infarction in relation to a history of hypertension. Am J Hypertens 1996; 9:70-76.
3. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. J Am Coll Cardiol 1990;15:206-211.
4. Haider AW, Chen I, Larson MG, et al. Antecedent hypertension confers increased risk for adverse outcomes after initial myocardial infarction. Hypertension 1997;30:1020-1024.
5. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991;121:951-957.
6. Kalg MJ, Whelton PK, Randall B, et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. N Eng J Med 1996;334:13-18.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
8. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyoloji Dern Araş 1999; 27:136-143.
9. Neutel J M. The use of combination drug therapy in the treatment of hypertension. Prog Cardiovasc Nurs 17(2):81-88,95.
10. Sica DA. Fixed-dose combination antihypertensive drugs. Do they have a role in rational therapy? Drugs 1994;48:16-24.
11. Taylor Nelson Healthcare. Epsom Survey. CardioMonitor. England, 1992.
12. Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1995; 92(9):2437-2445.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-1762.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713.
15. Chobanian A. Effects of beta blockers and other antihypertensive drugs on cardiovascular risks. Am J Cardiol 1987;59(13):48-52.
16. Neutel JM, Black HR, Weber MA. Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding. Am J Med. 1996;101(suppl 3A):615.
17. Kaplan N. Implications for cost-effectiveness. Combination therapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 1995;76(8):595-7.
18. Messerli FH. Combination therapy in hypertension. J Hum Hypertens 1992 Dec;6 Suppl 2:S19-21.
19. Opie LH. Principles of combination therapy for hypertension. In

- Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers 1997, pp 1-10.
20. Frishman WH. Fixed-dose combinations with β -adrenergic blockers and diuretics: Conventional dose and very-low dose formulations. In: Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers 1997, pp 25-34.
 21. Opie LH. ACE inhibitors combined with diuretics as antihypertensive therapy. In: Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers, pp 35-42.
 22. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. In: Kaplan N (ed), Clinical Hypertension (7th ed), pp 227-228.
 23. Weir MR. Combination therapy of calcium channel antagonists and diuretics. In: Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers, pp 53-64.
 24. Opie LH. Combination therapy of hypertension by β -blockade with calcium antagonists. In: Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers, pp 67-75.
 25. Belz GG. Beta-blockers and ACE inhibitors. In: Opie LH, Messerli FH (eds), Combination Drug Therapy for Hypertension. Lippincott-Raven Publishers, pp 77-90.
 26. Ruschitzka F, Noll G, Luscher TF. Angiotensin converting enzyme inhibitors and vascular protection in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1999;34 Suppl 1:S3-12.
 27. Loaldi A, Polese A, Montorsi P, et al. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression and regression of coronary arterial narrowings in angina pectoris. Am J Cardio 1989;64(8):433-439.
 28. Waters D, Lesperance J, Francetich M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1990;82(6):1940-1953.