

Hipertansiyon Tedavisinde İki Ayrı Kalsiyum Antagonistinin Kombinasyonunun Değeri *

Prof. Dr. İstemi NALBANTGİL, Prof. Dr. Remzi ÖNDER,
Doç. Dr. Bülent KILIÇCIOĞLU, Prof. Dr. Cüneyt TÜRKÖĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

40 esansiyel hipertansiyon vakası yirmişer kişilik iki gruba ayrılmış ve altı hafta süreyle birinci gruba (A grubu) 240 mg Verapamil, ikinci gruba (B grubu) 20 mg Nitrendipine verilmiştir. Bilahare ikinci altı haftalık sürede tüm hastalara 120 mg Verapamil + 10 mg Nitrendipine verilmiştir. Son üçüncü altı haftalık sürede ise birinci gruba (A grubu) 20 mg Nitrendipine, ikinci gruba (B grubu) 240 mg Verapamil verilmiştir.

İlaçlar tek olarak verildiklerinde kan basıncı signifi-kan düşme göstermiştir. Maamafih kombinasyon tedavisine geçildiğinde kan basıncı daha fazla düşmüş, kombinasyon tedavisi terkedilip monoterapiye geçildiğinde kan basıncı hafifçe artmıştır. Diğer yandan kombinasyon tedavisi esnasında yan etkilerin üçte bir oranında azaldığı saptanmıştır.

İki ayrı kalsiyum antagonistinin kombine olarak, hipertansiyon tedavisinde kullanılmasının, tedavide yeni ufuklar açacağı kabul edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, kalsiyum antagonistleri, kombinasyon tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum antagonistleri tek başına⁽¹⁻⁴⁾ veya başta beta reseptör blokörleri olmak üzere diğer antihipertansif ilaçlarla kombine olarak⁽⁵⁻⁷⁾ uzun zamandan beri kullanılmaktadırlar.

Değişik kalsiyum antagonistlerinin etkilerinin farklı olduğu örneğin nifedipinin, verapamil ve diltiazeme göre daha fazla periferik vazodilatasyon yaptığı, buna karşın verapamilin diğer iki ilaca göre myokard kontraktilesine çok daha fazla etki gösterdiği, verapamil ve diltiazem atrioventriküler iletimi azaltırken

tedavi dozlarındaki nifedipinin böyle bir etkisinin bulunmadığı pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir^(8,9). Diğer yandan farklı yapıda kalsiyum kanallarının bulunduğu, değişik kalsiyum antagonistlerinin bu kanallara etkilerinin de farklı olduğu pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Bu bulgular herhangi bir kalsiyum antagonistinin etkisiz kaldığı durumlarda bir diğerinin veya iki ayrı kalsiyum antagonistinin kombinasyonunun kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Bu çalışmada farklı gruptaki iki kalsiyum antagonistinin kombinasyonunun hipertansiyon tedavisindeki yeri araştırılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Yaşları 35-59 arasında değişen 26 tanesi erkek, 40 esansiyel hipertansiyonlu hasta üzerinde çalışıldı. Hastaların başlangıç kan basınçları 170/95 ile 205/120 mm Hg arasında değişmekte idi. Hastalar iki haftalık wash-out devresinden sonra yirmişer kişilik iki gruba ayrıldılar.

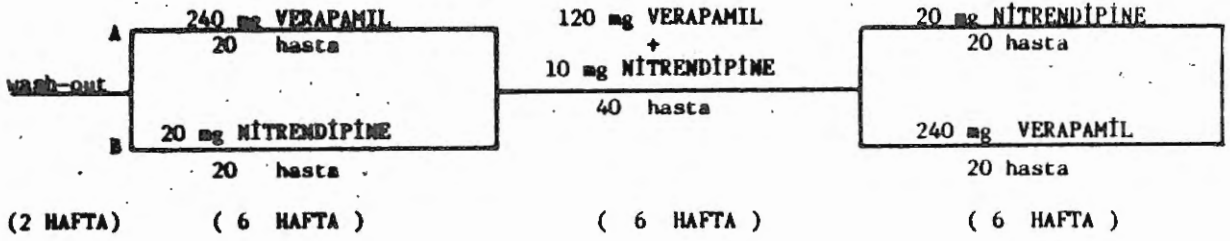
Gruplar arasında cins, yaş ve kan basıncı yönünden fark yoktu. Birinci gruba 6 hafta süresince 240 mg Verapamil, ikinci gruba 20 mg Nitrendipine verilmiş vakalar haftada bir kontrol edilmiştir. 6 haftanın sonunda 40 hastaya da 120 mg Verapamil + 10 mg Nitrendipine kombinasyonu verilmiş ve yine haftalık kontroller yapılmıştır.

Altı haftalık kombinasyon tedavisinin sonunda hastalar ilk uygulamadaki gibi aynı gruplara ayrılmışlar fakat bu sefer birinci gruba 20 mg Nitrendipine, ikinci gruba ise 240 mg Verapamil verilmiş hastalar 6 haftalık bu tedavi süresince yine her hafta kontrol edilmişlerdir (Şekil 1).

Elde edilen veriler Student (t) testi ile istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır.

Alındığı tarih: 4 Ocak 1991

* XI'nci Avrupa Kardiyoloji Kongresi'nde (10-14 Eylül 1989, Nice) takdim edilmiştir.



Şekil 1. Çalışmanın şeması

BULGULAR

Kan basıncına etki:

240 mg Verapamil alan grupta kan basıncı tedavi öncesi $182.0 \pm 11.2/111.2 \pm 4.2$ mm Hg iken altı haftalık tedavi süresince ilk 4 haftada tedricen azalmış, dördüncü haftada $164.2 \pm 8.6/98.6 \pm 3.4$ mm Hg'ya inmiş ($p < 0.01$), beşinci ve altıncı haftalarda hemen aynı kalmıştır.

20 mg Nitrendipine alan grupta da tedavi öncesi $180.4 \pm 12.0/111.6 \pm 4.0$ mm Hg olan kan basıncı yine ilk 4 hafta süresince tedricen azalarak $165.0 \pm 7.6/100.0 \pm 4.3$ mm Hg'ya düşmüştür ($p < 0.01$). Daha sonraki haftalarda bu seviyelerde kalmıştır. Bu bulgularımız karşılaştırıldığında Verapamil ile nitrendipine'in kan basıncına olan etkilerinde belirgin fark saptanmamıştır.

120 mg Verapamil + 10 mg Nitrendipine kombinasyonuna geçilince, her iki grup hastada da kan basıncı ilk üç haftada tedricen azalarak $145.8 \pm 5.4/95.2 \pm 3.4$ mmHg'ya kadar düşmüş ve geri kalan 3 haftada bu seviyelerde kalmıştır.

Kombinasyon tedavisi terkedilip monoterapiye geçildiğinde kan basıncının tedricen tekrar yükseldiği, kombinasyon öncesi seviyelere çıktığı saptanmıştır. İki ilacın mukayesesinde sadece üçüncü haftada saptanan yükselme Nitrendipine grubunda daha fazla bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 2).

Kalp atım sayısına etki:

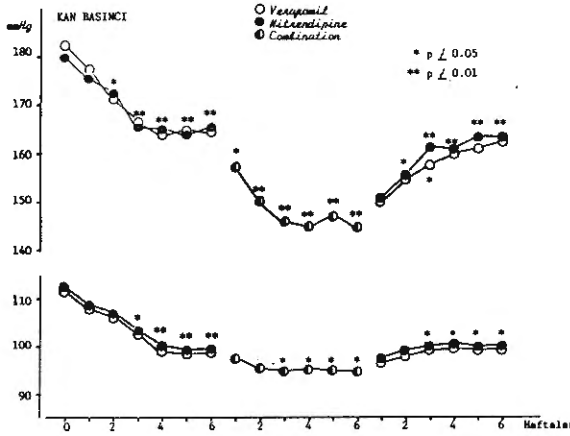
Verapamil grubunda kalp atım sayısı tedavi öncesi 81.0 ± 6.2 , Nitrendipine grubunda da 78.8 ± 5.7 iken 240 mg Verapamil tedavisi sonucu kalp atım sayısı ilk haftada 72.7 ± 4.5 'a, ikinci haftada 68.2 ± 4.7 'ye

Tablo 1. Peşpeşe 6'şar haftalık kombinasyon tedavi dönemleri boyunca kan basıncındaki değişiklikler

Tedavi öncesi	Tedavi Süresi						
	Birinci hafta	İkinci hafta	Üçüncü hafta	Dördüncü hafta	Beşinci hafta	Altıncı hafta	
240 mg Verapamil	$182.0/111.2 \pm 11.2/4.2$	$177.6/108.4 \pm 10.8/4.4$	$171.0/106.2 \pm 11.4/4.0$	$166.8/103.4 \pm 9.0/3.6$	$164.2/98.6 \pm 8.6/3.4$	$165.0/97.8 \pm 8.0/3.2$	$164.6/97.8 \pm 8.2/3.2$
20 mg Nitrendipine	$180.4/111.6 \pm 12.0/4.0$	$176.6/109.6 \pm 9.8/4.4$	$172.4/104.2 \pm 10.2/4.2$	$165.4/104.2 \pm 9.2/4.1$	$165.0/100.0 \pm 7.6/4.3$	$164.2/99.2 \pm 7.8/3.8$	$164.8/98.6 \pm 7.4/3.6$
120 mg Verapamil & 10 mg Nitrendipine		$157.2/97.2 \pm 7.0/3.4$	$150.6/97.4 \pm 6.1/3.2$	$145.8/95.2 \pm 5.4/3.4$	$144.6/94.8 \pm 6.0/3.2$	$148.2/95.0 \pm 5.2/3.6$	$144.0/94.8 \pm 5.0/3.2$
240 mg Verapamil		$149.2/96.0 \pm 4.8/3.4$	$154.2/97.2 \pm 5.0/3.1$	$158.0/98.2 \pm 5.1/3.8$	$160.2/98.4 \pm 5.4/3.6$	$161.2/98.2 \pm 5.0/3.3$	$162.5/98.0 \pm 4.9/3.2$
20 mg Nitrendipine		$150.2/96.4 \pm 5.0/3.2$	$154.4/98.0 \pm 5.2/3.3$	$162.2/98.8 \pm 4.0/3.7$	$161.8/99.2 \pm 4.8/3.7$	$164.0/99.0 \pm 5.2/3.1$	$163.6/98.8 \pm 4.6/3.3$

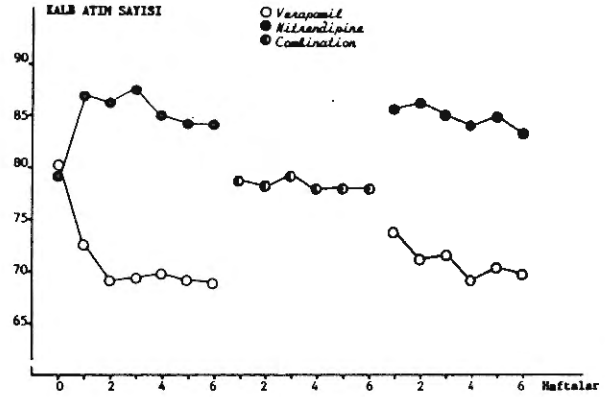
Tablo 2. Peşpeşe 6'şar haftalık kombinasyon tedavi dönemleri boyunca kalp hızındaki değişiklikler

	Tedavi öncesi	Birinci hafta	İkinci hafta	Üçüncü hafta	Dördüncü hafta	Beşinci hafta	Altıncı hafta
240 mg Verapamil	81.0 ± 6.2	72.7 ±4.5	68.2 ±4.7	69.0 ±3.0	70.1 ±3.8	68.6 ±2.8	67.9 ±3.1
20 mg Nitrendipine	78.8 ± 5.7	86.8 ±6.0	85.9 ±3.9	88.0 ±4.2	84.2 ±3.8	83.7 ±4.0	83.5 ±3.8
120 mg Verapamil & 10 mg Nitrendipine		78.0 ± 5.7	77.6 ±4.9	79.3 ±5.1	77.2 ±3.8	77.4 ±3.2	77.7 ±4.4
240 mg Verapamil		74.8 ± 4.9	72.5 ±5.2	73.3 ±5.6	70.4 ±4.2	72.3 ±3.9	71.6 ±4.7
20 mg Nitrendipine		85.6 ± 4.4	86.4 ±4.0	85.2 ±5.1	84.9 ±3.7	85.3 ±3.0	83.9 ±4.1



Şekil 2. Verapamil 240 mg, Nitrendipine 20 mg ile kombinasyon tedavisi (120 mg Verapamil+10 mg Nitrendipine)'nin kan basıncına etkisi.

inmiş ve bu seviyelerde kalmıştır ($p < 0.01$). Nitrendipine grubunda ise ilk haftada 86.8 ± 6.0 'ya çıkmış ve bu seviyelerde kalmıştır ($p < 0.01$). Kombinasyon tedavisine geçildiğinde kalp atım sayısı ilk hafta 78.0 ± 5.7 'ye gelmiş ve bu seviyelerde kalmıştır. Monoterapiye geçildiğinde Nitrendipine alanlarda kalp atım sayısında istatistiksel yönden anlamlı yükselme, Verapamil grubunda ise düşme saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 3).



Şekil 3. İlaçların tek başına ve kombine olarak kullanıldıklarında kalp atım sayısına etkileri.

Yan etkileri:

Monoterapi veya kombinasyon tedavisi uygulandığında saptanan yan etkiler Tablo 3'de gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisindeki yan etkilerle iki ilaca bağlı toplam yan etkilerin mukayesesi Şekil 4'de gösterilmiştir.

Tablo ve şeklin incelenmesinden de anlaşılacağı gibi yan etkiler, kombinasyon tedavisi süresince yaklaşık üçte bir nisbetinde azalmıştır.

Tablo 3. Nitrendipine ve Verapamilin tek başlarına kullanıldığında ve kombine kullanıldıklarında görülen yan etkiler

	Nitrendipine	Verapamil	Kombinas.
			6
Çarpıntı	18	6	5
Konstipasyon	3	15	6
Baş ağrısı	11	1	2
Yüzde kızarıklık	9	1	
hissi			2
Gastrointestinal	2	4	
şikayetler			2
Sinirlilik	4	1	0
Halsizlik, bitkinlik	3	1	0
Ödem	2	0	0
Korkulu rüya	1	1	

TARTIŞMA

Kalsiyum antagonistleri, hipertansiyon tedavisinde gerek ilk basamak ilacı olarak gerekse diğer ilaçlarla kombine olarak son yıllarda başarı ile kullanılmaktadırlar. Bazı vakalarda istenilen antihipertansif etkiye alışılabilen dozlarla ulaşılamamakta, bu durumda ilacı daha yüksek dozlarda kullanmak gerekmektedir. Bu da ilaçlara bağlı yan etki oranını arttırmaktadır (15).

Diğer yandan son yıllarda farklı yapıda kalsiyum kanallarının bulunduğu, bu kanallara değişik kalsiyum antagonistlerinin etkilerinin değişik olduğu, bir grup kalsiyum antagonistinin bir kanala etkisi fazla iken diğer kalsiyum antagonistlerin başka bir kanala daha güçlü etki gösterdiği bildirilmiştir (10-14,16,17). Bu bulgular farklı gruptaki kalsiyum antagonistlerinin kombinasyonu fikrini ortaya çıkarmıştır. Nitekim iki farklı kalsiyum antagonistinin kombinasyonu fikrini ortaya çıkarmıştır. Nitekim iki farklı kalsiyum antagonistinin kombinasyonunu, angina pectoris tedavisinde başarı ile kullanan araştırmacılar olmuştur (18,19). Hipertansiyon tedavisinde iki kalsiyum antagonistinin kombinasyonu ilk kez tarafımızdan denenmiş, prelininer çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda, günde tek doz kullanılabilen iki ayrı gruptan iki ilacı, Verapamil 240 mg ile Nitrendipine 20 mg'ı kullandık. 40 esansiyel hipertansiyonlu hasta iki haftalık wash-out devresinden sonra yirmişer

kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba Verapamil 240 mg, ikinci gruba 20 mg Nitrendipine altı hafta süre ile verildi. Her iki ilaca bağlı olarak ilk 4 haftada kan basıncı tedricen fakat istatistiksel yönden anlamlı olarak azaldı, beşinci ve altıncı hafta seviyeleri dördüncü haftadan farklı bulunmadı. İki ilacın antihipertansif etkisi arasında fark yoktu. Bilahare 40 hastaya da 120 mg Verapamil + 10 mg Nitrendipine altı hafta süre ile verildi. Bu kombinasyon tedavisi sonunda kan basıncı daha belirgin olarak düştü. Son 6 haftalık tedavi süresinde ise kombinasyon tedavisi terkedildi, ilk gruba bu sefer 20 mg Nitrendipine, ikinci gruba ise 240 mg Verapamil verildi. Kan basıncının ilk haftadan itibaren hafifçe yükseldiği saptandı.

Kombinasyon tedavisinde ilaçları yarı dozlarda kullanmamızdaki amaç, iki ilacın sinerjik etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Eğer ilaç dozlarını başlangıç dozlarında bırakmış olsa idik addiktif etki nedeniyle kan basıncı daha fazla düşecekti. Oysa iki ilacın dozlarını yarıya indirip kombine ettiğimizde, elde edilen sonuçlar başlangıçtan daha iyi olduğuna göre burada sinerjik etkiden söz etmemiz gerekir.

Kan basıncının azalmasındaki olumlu etkiye ilave-ten, kalp atım sayısında Verapamilin yaptığı bradikardik etki ile Nitrendipinin yaptığı taşikardik etkisinin kombinasyon tedavisinde görülmediğini saptadık. Ayrıca kombinasyon tedavisinde ilaçlara bağlı yan etkilerin de yaklaşık üç misli azaldığını saptadık. Bunu farklı yan etkiler gösteren iki ilacın dozlarının azalması ile izah edebiliriz.

Bulgularımız, iki ayrı gruptaki kalsiyum antagonistinin kombinasyonu ile antihipertansif etkinin potansiyelize olduğunu, buna karşın yan etkilerin azaldığını göstermiştir. Antihipertansif amaçla kullanılan kalsiyum antagonistlerinin bu etkilerinin yetersiz kalması halinde ilaç dozu artırılması yerine veya yan etkilerinden kaçınmak amacı ile kombinasyon tedavisini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Müller FB, Bolli P, Erne P, et al: Antihipertensive therapy with long-acting calcium antagonist nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:S1073, 1984
2. Lewis GRJ: Verapamil in the management of

chronic hypertension, Clin Invest Med, 3:175, 1980

3. Bühler FR, Hulthen UL, Kiowski W, Bolli P: Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil in older and low renin patients. Clin Sci, 63:S439, 1982

4. Aberg H, Lindsjö M, Morhn B: Comparative trial of felodipine and nitrendipine in refractory hypertension. Drugs 29 (supl 2): 117, 1987

5. Stanley NN, Thirkettle JL, Varmo MPS, et al: Efficacy and tolerability of atenolol, nifedipine and their combination in the management of hypertension. Drugs 35 (suppl 4): 29, 1988

6. Bühler FR, Kiowski W: Calcium antagonists in hypertension. J Hyper, 5 (suppl 3) S3, 1987

7. Maclean D: Aims of combination therapy: improved quality of life of better blood pressure control. Drugs 35 (suppl 4): 16, 1988

8. Millard RW, Lathrop DA, Grupp G, et al: Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: potential mechanism. Am J Cardiol. 49:499, 1982

9. Henry PD: Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem, Am J Cardiol 46:1047, 1980

10. Spedding M: Three types of Ca⁺⁺ channels explain discrepancies. Trends Pharmacol Sci 8:115, 1987

11. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Nature 316:440, 1985

12. Hess P, Lansman JB, Tsien RW: Different modes of Ca⁺⁺ channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists. Na-

ture 311: 538, 1984

13. Godfraid T, Miller R, Wibo M: Calcium antagonism and calcium entry blockade. Pharmacol Rev 38:321, 1986

14. Snyder SH, Reynolds IJ: Calcium antagonist drugs: receptor interactions that clarify therapeutic effects. New Eng J Med 313:995, 1985

15. Nalbantgil I: Kalsiyum Antagonistleri, İlaç 88 (Ed. Nalbantgil I, Yılmaz C), İstanbul, Orhanlar Matbaası, 1989, s:98-113

16. Reuter H, Porzig H, Kokubun S, Prod'hom B: Calcium channels in the heart. Calcium antagonists. Pharmacology and Clinical Research (Ed: Vanhoutte PM, Paoletti R, Govoni S), New York, New York Academy of Science, 1988. p.16-24

17. Kostyuk P, Akaike N, Osipchuk Y, et al: Gating and permeation of different Ca channels. Calcium channels (Ed: Wray DW, Norman RI, Hess P), New York, New York Academy of Sciences, 1989, p.63-79

18. Kimura E, Kishida H: Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan, Circulation 63:844, 1981

19. Toyosaki N, Toyooka T, Natsume T, et al: Combination therapy with diltiazem and nifedipine in patients with effort angina pectoris, Circulation 77:1370, 1988

20. Nalbantgil I, Önder R, Kılıçcıoğlu B, et al: Hipertansiyon tedavisinde iki ayrı kalsiyum antagonistinin kombinasyonunun değeri. Ege Üniv Tıp Fak Der (baskıda)

Avrupa Kardiyoloji Derneği Başkanı Reale Öldü

Eylül 1988'de Viyana'daki Avrupa Kongresi'nde President Elect olarak seçilmiş bulunan ve geçen Eylül ayında Stockholm'de Avrupa Kardiyoloji Derneği Başkanlığını üstlenen Prof. Attilio Reale, 5 Ocak 1991 günü aniden hayata gözlerini yumdu. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu için bu, acı olduğu kadar büyük bir kayıptır.

67 yaşındaki Prof. Reale, bir defa İstanbul'da, bir kez de İzmir'de son Ulusal Kardiyoloji Kongre'miz sırasında konferans vermek üzere ve panelist olarak, ülkemizi ziyaret etmişti. Roma'daki cenaze törenine Türk Kardiyoloji Derneği de bir çelenkle katıldı. Reale'nin yedi yıldır görev aldığı Avrupa Kardiyoloji Derneği yönetim kuruluna, geri kalan 1.5 yıllık dönem için Prof. Michel E. Bertrand vekâleten başkan seçilmiştir.