

Kombinasyon tedavisinde ARB'ler

ARB's in combination therapy

Dr. Adnan Abacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet– Hipertansiyon hastalarının çoğunda, özellikle sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg olanlarda, kan basıncının kontrol altına alınabilmesi için kombinasyon tedavisi gerekir. Hipertansiyon kılavuzları kan basıncı kontrolü için etki mekanizması tamamlayıcı, en az iki ilacın kombinasyonunu önerir. Kombinasyon tedavisinde, farklı ilaç grupları arasındaki fizyolojik ve farmakolojik sinerji sayesinde kan basıncında daha az yan etki ile daha fazla düşme sağlanır. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin blokajı antihipertansif tedavinin temellerinden biridir. Birçok çalışma anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) hipertansiyon tedavisindeki etkinliğini göstermiştir ve bu ilaçlar sık kullanılan antihipertansif ilaçlar arasındadır. Anjiyotensin reseptör blokleri ile diüretik veya kalsiyum kanal blokleri kombinasyonu tercih edilen kombinasyonlar içindedir. Bu kombinasyonlar etkindir, iyi tolere edilir ve tek ilaç tedavisine göre daha fazla kan basıncı düşmesi ve kan basıncı kontrolü sağlarlar. Olmesartan, hidroklorotiyazid veya amlodipin ile kombinasyonu çeşitli çalışmalarda araştırılmış, antihipertansif etkinliği ve iyi tolere edildiği gösterilmiş bir ARB'dir. Bu derleme yazısında ARB'lerin diüretik ve kalsiyum kanal blokleri ile kombinasyonu gözden geçirilmiştir.

Hipertansiyon hastalarının yaklaşık üçte ikisinde, kan basıncının kontrol altına alınabilmesi için iki veya daha fazla antihipertansif ilacın kombinasyonu gerekir. Kılavuzlar sistolik kan basıncı hedef değerden 20 mmHg, diyastolik kan basıncı 10 mmHg'den daha yüksek olduğunda, serbest veya sabit ikili ilaç kombinasyonu ile tedaviye başlanmasını önerir.^[1-2] En son 2003 yılında yayınlanan ve yakınlarında güncellenmesi beklenen Amerika Birleşik Devletleri Joint National Committee (JNC) VII kılavuzu, ikili kombinasyon tedavisinde diüretik temelli kombinasyonu önermektedir.^[1] Bu kılavuzun yayınlanma-

Summary– Combination therapy is needed to achieve adequate control of blood pressure in most patients, especially those with systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic ≥ 100 mmHg. Hypertension guidelines recommend the combination of at least two drugs with complementary mechanisms of action to achieve blood pressure control. In combination therapy, there are physiological and pharmacological synergies between different classes of agents, which cause a greater blood pressure reduction and fewer side-effects. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is a cornerstone of antihypertensive therapy. Many studies showed the effectiveness of angiotensin receptor blocker (ARB) in patients with hypertension, and they are among those most widely used in antihypertensive therapy. The combination of ARBs with either a diuretic or a calcium antagonist are among the preferred combinations. These combinations are well tolerated, effective, and causes blood pressure reductions and control rates than those that can be achieved with monotherapy. Olmesartan is an angiotensin II receptor antagonist which is widely examined in combination of either hydrochlorothiazide or amlodipine, showing improvements in antihypertensive efficacy with good tolerability. The aim of this review was to evaluate the combination of ARBs with diuretic and calcium channel blockers.

sından sonra hipertansiyon tedavisi ile ilgili önemli çalışmalar yayınlandı. Bir önceki versiyonu 2007 yılında yayınlanan European Society of Hypertension /European Society of Cardiology (ESC/ESH) hipertansiyon kılavuzunda kombinasyon tedavisine detaylı yer verilmekteydi.^[2] Bu kılavuzda kombinasyon tedavisinin temelini diüretikler ile kalsiyum kanal blokleri (KKB) oluşturmaktadır. ESC/ESH kılavuzu bu sene güncellendi.^[3] Kombinasyon tedavisinde bir önceki kılavuza göre bazı küçük değişiklikler yapıldı. Önceki kılavuzda anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ile anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ)

grubunun kombinasyonu, bazı sınırlılıkları olmakla birlikte yapılabilir olarak belirtilirken yeni kılavuzda bu iki ilacın kombinasyonunun yapılmaması önerildi. Betabloker/KKB kombinasyonu tercih edilecek kombinasyonlar arasından çıkarıldı.

Günümüzde sabit kombinasyon kullanımına yönelik bir eğilim vardır. ACEİ veya ARB ile hidroklorotiyazid (HCTZ) grubu bir diüretik sabit kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyonlardandır. ACEİ/diüretik kombinasyonu ile ACEİ-KKB kombinasyonunu karşılaştıran ACCOMPLISH çalışmasının,^[4] ACEİ-KKB lehine çıkması ile bu ilaçların sabit kombinasyonunu içeren ilaçlar da günlük pratikte sık kullanılmaya başlandı.

Anjiyotensin reseptör blokerleri

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), vücutta sodyum/sıvı dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan bir sistemdir.^[5] Anjiyotensin II, RAAS sisteminin etkin peptididir, anjiyotensin II tip 1 reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon, aldosteron ve vazopressin salgılanması, sodyum ve su tutulumuna neden olur. Bütün bu etkilerin kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü vardır.

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi dört aşamada inhibe edilebilir. Direkt renin inhibitörleri, reninin etkisini önlerler, ACEİ'ler anjiyotensin konverting enzimi inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu azaltırlar. ARB'ler anjiyotensin II tip 1 reseptörünü seçici olarak bloker ederek anjiyotensin II'nin bu reseptör aracılığı ile meydana gelen etkilerini önlerler. Aldosteron blokerleri ise aldosteronun reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etki gösteririler. Direkt renin inhibitörleri yeni ilaç grubudur. ACEİ grubu hipertansiyon tedavisinde uzun süredir kullanılan etkin ve güvenilir ilaçlardır. ARB grubu ilaçlar yaklaşık 20 yıldır hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır ve kılavuzlar tarafından ilk tercih edilecek ana ilaç grupları içinde kabul edilir.^[1-3] Çok sayıda çalışmada ARB'lerin diyabetik nefropati gelişimini, mikroalbuminürinin ilerlemesini önlediklerini, ACEİ kullanamayan kardiyovasküler riski yüksek hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önledikleri gösterilmiştir.^[6-10] Yine ACEİ kullanamayan kalp yetmezliği hastalarında da yararlı oldukları bilinmektedir.^[11,12]

Anjiyotensin reseptör blokeri grubu ilaçlar ACEİ ve KKB grubu antihipertansif ilaçlar kadar etkindirler. Buna karşın yan etkileri daha azdır ve daha iyi to-

lere edilirler. ACEİ grubu ilaçları tolere edemeyen hastalarda ARB'leri inceleyen 11 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, ARB'lerin tolere edilmesi plaseboya benzer bulunmuştur.^[13] Öksürük ve anjiyoödem yan etkileri de plaseboya benzerdir.^[13] Dolayısıyla ACEİ ile yan etki meydana geldiğinde bir başka ACEİ'ye geçmek yerine ARB grubuna geçilmesi önerilir.^[13]

Kombinasyon tedavisinde ARB'ler

Daha önce de belirtildiği gibi, birçok hipertansiyon hastasında kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Kombinasyon tedavisindeki en önemli ilaç grubu RAAS blokerleridir. ESC kılavuzu ARB ile diüretik ve ARB ile KKB kombinasyonunu tercih edilmesi gereken kombinasyonlar arasında önermektedir.^[3] ARB ile beta bloker ve ARB ile beş ana hipertansiyon grubu dışındaki diğer antihipertansif ilaçların kombinasyonunu ise yapılabilir ancak az denemiş kombinasyon olarak vermektedir. Klinik sonuçları çalışması olmasına rağmen ARB ile bir KKB veya diüretik kombine edilmesinin etkin kan basıncı düşmesi ve yüksek kan basıncı kontrol oranı sağladığı gösterilmiştir.^[14]

İki antihipertansif ilaç kombine edildiğinde yan etki de önemlidir. Kombine edilen iki ilacında sık görülen yan etkisi varsa kombinasyon kullanımında yan etki görülme olasılığı yüksek olacaktır. ACEİ'ler etkin antihipertansifler olmasına rağmen yan etki sıklığı ARB'lere göre daha fazladır ve hastaların yaklaşık %20'si ACEİ'leri tolere edemezler.^[15] Örneğin ACEİ'ye bağlı öksürük, KKB'ye bağlı bacak ödemi sık görülen yan etkilerdir. Bu iki ilaç kombine edildiğinde yan etki görülme olasılığı yüksektir. ARB'lerin yan etkileri çok azdır ve bu özellikleri ile kombinasyon tedavisi için ideal ajanlardır.^[15] Öksürük ve anjiyoödem ARB'de daha az görüldüğünden kombinasyonda ACEİ yerine ARB daha iyi tolere edilir.^[14] KKB'lerin yan etkisi doz arttıkça artmaktadır. Kombinasyonda KKB dozunun düşük tutulması yan etkilerin az görülmesini sağlar.^[15] İlave olarak, KKB'ler ARB ile kombine edildiğinde, en sık yan etkileri olan ödem sıklığı da azalır.^[15]

Kısaltmalar:

ACEİ	Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
HCTZ	Hidroklorotiyazid
IVUS	intravasküler ultrasonografi
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Serbest ikili kombinasyonda iki tablet almak gerekirken sabit kombinasyonda tek tablet kullanılıyor olması hasta uyumunu artırmaktadır. Bu nedenle sabit kombinasyon kullanımı hızla yaygınlaşmıştır ve özellikle ACEİ/diüretik ve ARB/diüretik sabit kombinasyonları çok sık kullanılmaktadır. Sabit kombinasyonların en önemli dezavantajı dozlamada esnekliğin az olmasıdır. Ancak günümüzde sabit kombinasyonların farklı dozları üretilerek bu sorun büyük oranda aşılmaktadır.

Anjiyotensin reseptör blokleri/ Diüretik kombinasyonu

Tiyazid diüretikler sodyum atılımını artırarak plazma volümü ve periferik dirençte azalmaya neden olurlar. Bunun sonucunda RAAS aktivasyonu meydana gelir. RAAS aktivasyonu diüretiğin etkinliğini azaltır.^[5] Diüretik kullanıldığında, aktive olmuş RAAS'nin ACEİ veya ARB ile inhibisyonu sinerjistik etki sağlar. Diüretiklerin glukoz toleransında bozulma, hipokalemi, hiperürisemi ve lipit değişiklikleri gibi metabolik yan etkileri vardır.^[5] Bu yan etkiler genellikle yüksek dozlarda görülmektedir. ARB/diüretik kombine edildiğinde diüretikler daha düşük dozda kullanılır. ARB/diüretik kombinasyonlarında kullanılan HCTZ dozları 12.5 mg veya 25 mg'dir ve bu dozlarda metabolik yan etkiler az görülür.^[16] İlave olarak ARB'ler tiyazid diüretiklerin neden olduğu hipokalemiyi önler.^[5] ARB'lerde diyabet gelişimi daha az görülür. Tiyazidler hiperglisemiye neden olur. ARB'lerin tiyazidlerin bu etkisini azaltma potansiyeli vardır.^[5]

Anjiyotensin reseptör blokleri ile HCTZ'nin 12.5 mg ve 25 mg kombinasyonunun kan basıncını, monoterapiye göre belirgin düşürdüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.^[5] Ayrıca ARB/diüretik kombinasyonu LIFE, SCOPE gibi büyük hipertansiyon çalışmalarında kullanılmıştır ve etkinliği gösterilmiştir.^[5,17,18]

Anjiyotensin reseptör blokleri/ KKB kombinasyonu

Kalsiyum kanal blokerleri etkin antihipertansif ilaçlardır. KKB'ler diğer antihipertansiflere göre inmeyi daha iyi önlerken, kalp yetersizliğini önleme özellikleri daha azdır.^[19] Antihipertansif olarak daha çok uzun etkili dihidropiridin grubu KKB'ler kullanılmaktadır. Dihidropiridin grubu KKB'lerin önemli bir kontrendikasyonu yoktur ve genel olarak iyi tolere edilirler. En sık görülen yan etkileri bacak ödemi, amlodipin üçüncü kuşak dihidropiridin grubu

KKB'dir, etkin bir antihipertansiftir, uzun etkilidir ve büyük çalışmalarda denenmiştir.^[20,21] ACEİ/KKB veya ARB/KKB kombinasyonlarında genel olarak amlodipin kullanılmaktadır. ARB/KKB kombinasyonunun etkinliği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.^[15]

Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı bacak ödemi, KKB'lerin prekapiller arteriyollerini daha fazla, postkapiller venülleri daha az dilate etmeleri sonucu kapiller hidrostatik basıncın yükselmesine bağlıdır. RAAS blokerleri ise postkapiller venülleri daha fazla dilate ederler. RAAS blokerlerinin prekapiller arteriyol ve postkapiller venüller üzerine olan etkisinin KKB'lerin tersine olduğundan bu iki grubun birlikte kullanılması durumunda KKB'lere bağlı bacak ödemi sıklığının azalması beklenir. Gerçekte gerek ACEİ/KKB gerekse ARB/KKB kombinasyonunda görülen ödem sıklığının tek başına KKB kullanılmasına göre daha az görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) çalışmasında yüksek riskli hipertansif hastalarda ACEİ/KKB kombinasyonu (benazepril+amlodipin) ile ACEİ/diüretik (benazepril+HCTZ) kombinasyonu karşılaştırılmıştır.^[4] Çalışmanın benazepril/amlodipin kolunda kardiyovasküler olaylar daha az görüldü. Bu çalışma ACEİ/HCTZ ve ARB/HCTZ kombinasyonu yanında ACEİ/KKB ve ARB/KKB kombinasyonunun da yaygın kullanılmasına yol açtı. Şu ana kadar ARB/KKB kombinasyonunun klinik etkinliğini direkt inceleyen büyük bir çalışma yayınlanmamıştır. Buna karşın RENAAL (Reduction of Endpoints in Non insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında çoğunlukla KKB içeren antihipertansif tedaviye losartan eklenmesi, renal sonlanım üzerine olumlu etki göstermiştir.^[7]

Olmesartan

Olmesartan eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 13 saat, anjiyotensin tip 1 reseptörüne affinitesi yüksek ve günde tek doz kullanılan etkin bir ARB'dir.^[22] Hipertansiyon tedavisinde gerek monoterapi gerekse kombinasyon olarak etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^[22] Olmesartan ile diğer ARB'leri karşılaştıran 4892 hasta içeren 22 çalışmanın metanalizi, diğer ARB grubu antihipertansiflere üstün veya benzer kan basıncı düşmesi sağladığını göstermiştir.^[23]

Olmesartan ile yapılan bir başka çalışma OMEGA

(the Olmesartan Mega Study to Determine the Relationship Between Cardiovascular Endpoints and Blood Pressure Goal Achievement Study) çalışmasıdır.^[24] Çalışmada olmesartan ile tedavi edilen 14721 hipertansif hastada kan basıncı, diyet alışkanlıkları ve metabolik sendrom varlığı ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada kan basıncı 157.4/88.8 mmHg'den 134.0/76.1 mmHg'ye inmiştir ($p<0.0001$). Üç yıllık takipte kan basıncının iyi kontrolü ile kardiyovasküler hastalık arasında önemli ilişki gösterilmiştir.

Sabah kan basıncı, antihipertansif ilaçların 24 saatlik etkinliğini gösterir ve klinik olayları göstermede klinik kan basıncından daha iyidir. Olmesartan ile yapılan büyük bir çalışma olan HONEST (Home BP measurement with Olmesartan Naive patients to Establish Standard Target blood pressure) çalışması yakınlarda yayınlandı.^[25] Çalışmada olmesartan tabanlı tedavinin etkinliği 21341 hastada incelendi. On altı haftalık tedavi sonrası klinik kan basıncı 151.6±16.4'den 135.0±13.7'ye, sabah kan basıncı 153.6±19.0 mmHg'den 135.5±13.7 mmHg'ye düştü ($p<0.0001$). Olmesartan ile sabah kan basıncının hedef değere ulaşma oranı tüm hastalarda %7.9'dan %38.9'a, diyabetiklerde %9.2'den %34.5'e ve kronik böbrek hastalarında %10.2'den %36.3'e yükselmiştir.

Olmeseartan'ın enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini inceleyen EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) çalışmasında olmesartan ile enflamatuvar belirteçlerde azalma saptanmıştır.^[26] Rezistans arterlerdeki vasküler yeniden şekillenme üzerine etkisini inceleyen VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan Medoxomil Study) çalışmasında duvar lümen oranında azalma meydana gelmiştir.^[27] Olmesartan ile atenolol'ün karotid aterosklerozu üzerine etkisini karşılaştıran MORE (Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation) çalışmasında intima media kalınlığı veya plak volümünde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.^[28] Ancak bu çalışmada plak volümü ortalamanın üzerinde olan alt grupta plak volümünde anlamlı azalma gözlenmiştir. Mikroalbuminüri üzerine etkisini inceleyen ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) çalışmasında mikroalbuminüride azalma sağlanmıştır.^[9] Bu çalışmada kardiyovasküler ölümlerde artış görülmüştür. Bu artış kardiyovasküler

hastalığı olan hastalardaki kan basıncının fazla düşürülmesine bağlanmıştır.^[22]

OLIVUS (Impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) çalışmasında olmesartanın koroner ateroskleroz progresyonu üzerine etkisi incelenmiştir.^[29] Bu çalışmada perkütan koroner girişim gereken kararlı anjina pektorisli koroner arter hastalarının girişim yapılmayan damarına intravasküler ultrasonografi (IVUS) yapılmış ve hastalar olmesartan ve kontrol grubuna randomize edilmiştir. Kontrol grubunda kan basıncı kontrolü RAAS dışı antihipertansif ilaçlar ile sağlanmıştır. Kan basıncı kontrolü iki grupta da benzer bulunmuştur. On dört hafta sonra tekrarlanan IVUS'ta, kontrol grubunda aterom volümünde ilerleme varken olmesartan grubunda ilerleme görülmemiş ve olmesartan ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Son zamanlarda ACEİ'lerin aksine ARB'lerin miyokart enfarktüsü (ME) riskini azaltmadığı iddia edildi. Bu durum ARB ME paradoksu olarak adlandırılmakla birlikte gerçekte böyle bir paradoksun olup olmadığı tartışma konusu oldu.^[30-34] OLIVUS çalışmasının sonuçları ARB-ME paradoksunun aleyhine olarak yorumlanabilir. Yakınlarda OLIVUS çalışmasının dört yıllık takip sonuçları da yayınlandı ve kümülatif olumsuz yaşam olmesartan grubunda daha iyi bulundu.^[35]

Olmeseartan / HCTZ ve olmesartan / amlodipin kombinasyonu

Çok sayıda çalışma olmesartan/HCTZ kombinasyonunun etkin olduğunu göstermiştir.^[22] Chrysant ve ark. yaptığı çalışmaya 502 hasta alınmış ve olmesartan monoterapi, HCTZ monoterapi veya olmesartan/HCTZ kombinasyonuna randomize edilmiştir.^[36] Çalışmada kombinasyon tedavi, her iki monoterapiye göre daha fazla kan basıncı düşmesi sağlamıştır.

Son yıllarda olmesartan/amlodipin sabit kombinasyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Olmesartan/amlodipin sabit kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğin incelendiği bir çalışmaya, 276 hasta alınmış, amlodipin 10 mg, olmesartan 20 mg ve olmesartan/amlodipin 20/5 mg kollarına randomize edilmiştir.^[37] Bu çalışmada lipit profili, insülin duyarlılığı, insülin direnci belirteçleri ve enflamatuvar belirteçler de incelenmiştir. Beklendiği gibi kombinasyon tedavisi monoterapilere göre daha etkin bulunmuştur. Ayrıca kombinasyon kolunda açlık plazma

insülininde düşme, enflamatuvar belirteçlerde azalma meydana gelmiştir. Olmesartan/KKB kombinasyonunun etkinliğini inceleyen bir diğer çalışma OSCAR (OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized) çalışmasında yüksek doz olmesartan monoterapisine göre olmesartan/KKB (amlodipine veya azelnidipine) kombinasyonu kan basıncını daha fazla düşürmüş ve kardiyovasküler olaylar daha az görülmüştür.^[38] Tek ilaç ile kan basıncı kontrol altına alınamayan 999 hastanın alındığı BP-CRUSH (The Blood Pressure Control in All Subgroups With Hypertension) çalışmasında hastalara olmesartan/amlodipin 20/5 mg sabit tek tablet kombinasyonu başlanıyor ve doz dört haftada bir 40/5 ve 40/10 dozlarına titre ediliyor.^[39] Gerektiğinde HCTZ ekleniyor. HCTZ eklenmesinden önceki basamakta hastaların yaklaşım dörtte üçünde hedef kan basıncı sağlanıyor. Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun etkinliğini inceleyen bir başka büyük çalışma COACH çalışmasıdır.^[40] Çalışmaya 1940 hasta alınmış ve olmesartan 10, 20,40 amlodipin 5, 10, olmesartan/amlodipin 10/5, 10/10, 20/5, 20/10, 40/5 ve 40/10 mg dozlarına randomize edilmiştir. Sistolik kan basıncında 23.6 ile 30.1 mmHg arasında, diyastolik kan basıncında 13.8-19 mmHg arasında değişen düşme meydana gelmiştir. Kan basıncını kontrol altına alma oranları tek ilaç tedaviye göre belirgin artmıştır. En sık görülen yan etki bacak ödemi ve en düşük %9.9 ile olmesartan 20 mg monoterapi grubunda en sık %36.8 ile amlodipin 10 mg monoterapi grubunda görülmüştür. Ödem sıklığı plasebo kolunda %12.3'tür.

İkili sabit ilaç kombinasyonlarından sonra, son zamanlarda ARB/KKB/HCTZ'den oluşan üç ilacın tek tablet sabit kombinasyonu kullanımı gündeme gelmeye başlamış ve Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da iki ilaç onay almıştır.^[41] Bunlar olmesartan/amlodipin/HCTZ ve valsartan/amlodipin/HCTZ üçlü kombinasyonlarıdır. Üç ilacın tek tablette olarak alınabilmesi tedaviyi kolaylaştıracağından kan basıncı kontrolünde iyileşme sağlanması da beklenir. Olmesartan/amlodipin/HCTZ ile TRINITY çalışması,^[42] valsartan/amlodipin/HCTZ ile Calhoun ve ark. çalışması gerçekleştirilmiştir.^[42,43] Her iki çalışmada da üç ilacın sabit kombinasyonu, üç ilacın ikili kombinasyonlarına göre kan basıncında hızlı ve daha fazla düşme sağlamıştır.^[41-43] Her iki çalışmada elde edilen kan basıncı kontrolleri benzerdir, iyi tolere edilmişlerdir ve amlodipin/HCTZ ikili kombinasyonu diğer ikili kombinasyonlara (ARB/HCTZ veya ARB/KKB) göre daha

az etkili bulunmuştur. Bu bulgu ARB/HCTZ ve ARB/KKB kombinasyonunun etkinliğini de göstermektedir.^[41] Bu çalışmalar üç ilaçlı sabit kombinasyonun etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir. Valsartan/amlodipin/HCTZ kombinasyonu kullanılan çalışmadaki dozlar 160/5/12.5 mg, 160/5/25 mg, 160/10/12.5 mg, 160/10/25 mg ve 320/10/25 mg, olmesartan/amlodipin/HCTZ kombinasyonu kullanılan çalışmadaki dozlar 20/5/12.5 mg, 40/5/12.5 mg, 40/5/25 mg, 40/10/12.5 mg ve 40/10/25 mg'dir. Valsartan dozu beş kombinasyondan dördünde 160 mg iken olmesartan dozu beş kombinasyondan dördünde 40 mg'dir. ARB dozunu yüksek tutmak daha mantıklıdır.^[41] Çünkü ARB'lerde doz artımı ile yan etkide önemli artış olmazken, HCTZ (metabolik yan etkiler) veya KKB doz artışında yan etkiler (ödem) doz bağımlı olarak artmaktadır.^[41] Böylelikle daha fazla etkinlik gerektiğinde yan etki artışına neden olmaksızın etkiyi artırmak mümkün olur ve bu açıdan olmesartan'lı kombinasyon daha fazla esneklik sağlamaktadır.

Yakınlarda olmesartan/amlodipin/HCTZ kombinasyonunu inceleyen 2690 hastalık bir başka çalışma daha yayınlandı ve bu çalışmanın bulguları TRINITY çalışmasındaki bulguları destekledi.^[44] ARB/KKB/HCTZ'den oluşan üçlü sabit doz kombinasyon tedavisi, çok sayıda ilaç gerektiren hipertansiyon hastalarının tedavisinde yaygın kullanım alanı bulacak gibi görünüyor.

Sonuç

Hipertansiyon hastalarının yaklaşık üçte ikisinde en az iki veya daha fazla antihipertansif ilacın birlikte kullanılması gerekmektedir. ARB grubu antihipertansif ilaçlar etkin, güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Bu özellikleriyle gerek tek ilaç tedavide gerekse kombinasyon tedavisinde yaygın kullanılmaktadırlar. ARB'lerin diüretikle sabit kombinasyonları uzun süredir sık kullanılan kombinasyonlardır. Son zamanlarda ARB/KKB sabit kombinasyonu da artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bir ARB olan olmesartan'ın gerek monoterapi gerekse sabit kombinasyonlarda etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Bu yazı İbrahim Ethem Ulagay-Menarini Group tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green

- LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
 3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
 5. Weir MR, Bakris GL. Combination therapy with Renin-Angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:146-52.
 6. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 9. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006;24:403-8.
 10. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
 11. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
 12. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
 13. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:263-77.
 14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
 15. Parati G. Optimization of hypertension management: the role of angiotensin receptor blocker-calcium channel blocker combinations. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:352-8.
 16. Greathouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:401-9.
 17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 18. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 19. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 20. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 21. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 22. de la Sierra A, Volpe M. Olmesartan-based therapies: an effective way to improve blood pressure control and cardiovascular protection. *J Hypertens* 2013;31:13-7.
 23. Wang L, Zhao JW, Liu B, Shi D, Zou Z, Shi XY. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin

- receptor blockers: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:335-44.
24. Teramoto T, Kawamori R, Miyazaki S, Teramukai S, Shirayama M, Hiramatsu K, et al. Relationship between achieved blood pressure, dietary habits and cardiovascular disease in hypertensive patients treated with olmesartan: the OMEGA study. *Hypertens Res* 2012;35:1136-44.
 25. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Hiramatsu K, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST Study at 16 weeks. *J Hum Hypertens* 2013.
 26. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-7.
 27. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:165-72.
 28. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007;1:97-106.
 29. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:976-82.
 30. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248-9.
 31. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005;26:2381-6.
 32. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005;331:873.
 33. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005;23:2113-8.
 34. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:37-43.
 35. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis* 2012;220:134-8.
 36. Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004;17:252-9.
 37. Derosa G, Cicero AF, Carbone A, Querci F, Fogari E, D'Angelo A, et al. Evaluation of safety and efficacy of a fixed olmesartan/amlodipine combination therapy compared to single monotherapies. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:621-9.
 38. Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K; Olmesartan and Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) Study Group. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med* 2012;125:981-90.
 39. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ 3rd, Graff A, Shojaee A, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:404-12.
 40. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008;30:587-604.
 41. de la Sierra A, Barrios V. Blood pressure control with angiotensin receptor blocker-based three-drug combinations: key trials. *Adv Ther* 2012;29:401-15.
 42. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther* 2010;32:1252-69.
 43. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009;54:32-9.
 44. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;32:649-64.