

## Davetli Derleme

Hipertansiyonda Mortaliteyi Azaltan Tedavi Yaklaşımları<sup>2</sup>

Prof.Dr. Cemil GÜRGÜN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

## Özet

Hipertansiyon, toplum sağlığını tehdit eden komplikasyonları nedeniyle majör bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinin asıl amacı kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltmak olmalıdır. Günümüzde var olan değişik antihipertansif tedavi seçeneklerine rağmen halen hastalarda kan basıncı kontrolü yeterli düzeyde değildir. En son kılavuzlarda optimal kan basıncı kontrolü için iki ya da daha fazla antihipertansif tedaviye ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Kombinasyon tedavisinde renin anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri, ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ile kalsiyum kanal blokerleri (KKB) veya diüretik kombinasyonları önerilmektedir. ASCOT çalışmasında amlodopin/perindopril kombinasyonunun tüm majör kardiyovasküler sonuçları açısından atenolol/bendroflumethiazid kombinasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir. ACCOMPLISH çalışmasında benazepril/amlodipin kombinasyonu, benazepril/tiyazid kombinasyonuna göre kardiyovasküler olayları önlemede daha üstün bulunmuştur. Hipertansiyon tedavisinde RAS blokerlerinin kardiyovasküler morbiditeyi azaltıcı etkileri görülürken total mortalite ACE inhibitörleriyle azalmakta, ARB'lerin ise etkisinin olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, Anjiyotensin reseptör blokeri, Kardiyovasküler mortalite

## Treatment Modalities Reducing Mortality in Hypertension

## Summary

Hypertension is a major cardiovascular risk factor because of many life threatening complications. The goals of hypertension treatment are reducing cardiovascular events and mortality. Despite the availability of various antihypertensive drugs, the BP control rates are still low in most patients. Recent guidelines recommend combination of two or more antihypertensive drugs in achieving optimal blood pressure level. Combination of renin angiotensin system (RAS) blockers (ACE inhibitors or angiotensin receptor blocker) with calcium channel blockers or diuretic are the recommended frequently. In the ASCOT trial, amlodipine/perindopril was superior to atenolol/bendroflumethiazid in terms of cardiovascular outcomes. The ACCOMPLISH trial demonstrated that a benazepril/amlodipin treatment was superior to benazepril amlodipin plus a thiazide combination in the prevention of cardiovascular events. In the treatment of hypertension; it has been shown that RAS blockers improve cardiovascular morbidity while total mortality was decreased by only ACE inhibitors in which ARB's has neutral effect.

**Key Words:** Hypertension, Angiotensin converting enzyme inhibitor, Angiotensin receptor blocker, Cardiovascular mortality

## Giriş

Yüksek kan basıncı; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki mortalitenin en önemli ve en sık görülen nedenidir. Mortalite artışının nedeni büyük oranda hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıklardır. Önümüzdeki birkaç dekatta da mortalite artışının, hipertansif bireylerin sayısındaki hızlı artışa paralel olarak artacağı beklenmektedir.<sup>1</sup>

Hipertansiyon, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne ve 90 milyon kişinin malûliyetine neden olmaktadır. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kan basıncı

değerleri daha yüksek seyrettiğinden hipertansiyonla ilişkili olumsuz etkiler bu ülkelerde daha sık görülmektedir.<sup>2</sup> Ülkemizde de her 4 ölümden birisinin nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve onun da altında yatan en sık nedeni olan hipertansiyon olarak rapor edilmiştir.<sup>3</sup>

Günümüzde hipertansiyon, ölüm nedeni olan risk faktörlerinin en başında yer alır. Tüm dünyadaki ölümler için en sık görülen risk faktörleri sırasıyla; yüksek kan basıncı, tütün kullanımı, yüksek kan şekeri, fiziksel inaktivite, kilo fazlalığı ve kolesterol yüksekliğidir (Şekil 1).



Şekil 1: Dünyada risk faktörlerine bağlı ölüm oranları arasında yüksek kan basıncı ilk sırada yer almaktadır.<sup>1</sup>

Hipertansiyon geçtiğimiz yüzyılda en sık ölüm nedeni olmuştur. Tüm dünyada toplumda yaş aralığına göre kan basıncı değerleri düşmesine rağmen, kardiyovasküler mortalite ve morbidite artış göstermektedir. Sistolik kan basıncı, düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde en yüksek düzeyde olup, hipertansiyonun getirdiği yükün %80'i bu ülkelerde görülmektedir.<sup>4</sup>

#### **Kan basıncı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki**

Büyük çaplı gözlemsel çalışmalarda, kan basıncının düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı ve ölüm oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Kan basıncı düşürülmesine paralel olarak ölümcül koroner olaylar ve inme oranları da düşmektedir.

Büyük çaplı prospektif gözlemsel çalışmalarda; sistolik ve diyastolik kan basıncı ile koroner kalp hastalığı, stroke, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği gibi majör kardiyovasküler olaylar arasında direkt güçlü bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Bu ilişki tüm yaş grupları için lineer olup, J şeklindeki bir etki ne sistolik ne de diyastolik kan basıncı için esas olarak bu konuyu araştıran herhangi bir çalışma ile gösterilmemiştir. Sistolik kan basıncında 20 mmHg ve diyastolik basınçta 10 mmHg artışla kardiyovasküler olay görülme riski 2 kat artmaktadır.<sup>5</sup>

Kan basıncı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki lineer ilişkiyi gösteren 1990'lı yıllarda yapılan randomize çalışmalarda, beta blokerler ve diüretikler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda koroner olaylar, stroke ve vas-

küler ölümlerde anlamlı düzeyde azalmalar görülmüştür. Ancak ilginç olarak koroner olaylarda görülen risk azalması diğer tedaviler ile yapılan prospektif çalışmalarda görülenden daha düşük kalmıştır. Bunun nedeni çalışmalarda kullanılan diüretik ve beta blokerlere bağlı gelişen olumsuz metabolik yan etkiler olabilir.<sup>6</sup>

#### **Hipertansiyon tedavisinin etkinliği**

Hipertansiyonun majör kardiyovasküler risk faktörü olduğu ve kan basıncı düşürülmesi ile ölümlerin önlenilebileceğinin bilinmesine rağmen, toplumda birçok kişi kan basıncının yüksek olduğunun farkında değildir ve tedavi almamaktadır. Tedavi alanlarda ise kan basıncı kontrol oranları çok düşük düzeydedir.

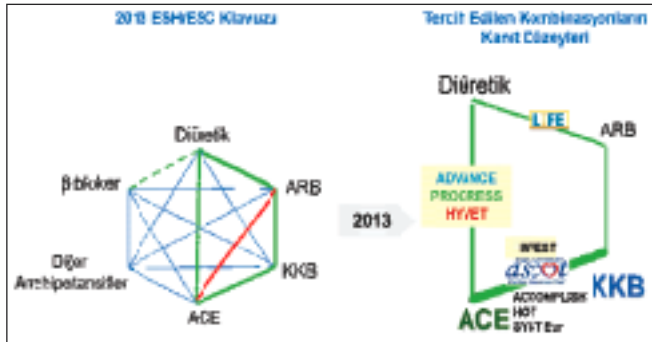
Ülkemizde yapılan hipertansiyon gözlem çalışmalarından Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında hipertansiyon sıklığı %33,7, Türk Hipertansiyon Prevalans çalışması (Patent) çalışmasında ise %31,8 olarak saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Patent çalışmasına katılan gönüllülerin %82'sinin 4 yıllık izlemi sonrasında hipertansiyon görülme sıklığı %21,3 bulunmuş ve 2003'deki %8 olan hipertansiyon kontrol oranı 2007'de %14'e, tedavi almakta olan hastalardaki kontrol oranları ise %20'den %27'ye yükselmiştir. Toplumdaki hipertansiyonla ilişkili ölümleri azaltmak için hipertansiyonun farkındalığının artırılması ve hipertansif bireylerin tedavisi önemlidir. Bu nedenle tüm hipertansif bireylerde güncel kılavuzlarda belirtilen hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için gayret gösterilmelidir. Hipertansif bir hastada tedavinin primer amacı; uzun dönemde kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin maksimum düzeyde azaltılması olmalıdır. Bu durum; sigara, dislipidemi, abdominal obezite ve metabolik sendrom gibi tüm geri dönüşebilir risk faktörlerinin saptanması ve tedavisiyle birlikte anormal yükselmiş olan kan basıncının kontrolü ile mümkün olabilir.<sup>9</sup>

#### **Hipertansiyonda kombinasyon tedavisi ile mortalitenin azaldığına ilişkin kanıtlar**

Hipertansiyon tedavisinde monoterapi ile hastaların çok azında kan basıncı kontrolü sağlanırken, iki ilacın kombinasyonu ile büyük oranda kan basıncı kontrolü sağlanmaktadır. Çok sayıda antihipertansif tedavinin incelendiği bir meta-analizde, bir ilacın maksimum dozunda kullanılmasından çok, iki farklı ilacın düşük dozlarda kombinasyonu ile daha fazla kan basıncı düşüşü sağlandığı bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Değişik gruplardan antihipertansif ilaçların kombinasyonu ile farklı ve tamamlayıcı etki mekanizması ile daha fazla kan basıncı düşüşü görülürken yan etki profili de en aza indirilerek daha iyi hasta uyumu sağlanmaktadır. Günümüz tedavi kılavuzlarında tek tablette farklı iki antihipertansifi içeren tek doz kombinasyon preparatları önerilmektedir.<sup>9,11</sup>

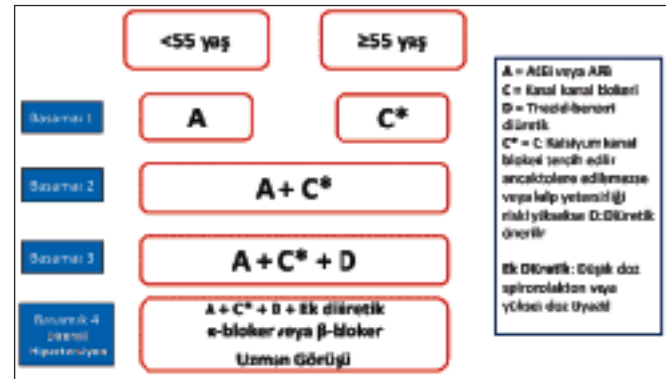
Kombinasyon tedavisinin başlangıç tedavisi olarak; yüksek kan basıncı değerlerinde, organ hasarı başlamış diyabetik, renal veya kardiyovasküler hastalığı olan yüksek riskli bireylerde erken ve etkin kan basıncı kontrolünün sağlanması için seçilebileceği güncel kılavuzlarda belirtilmektedir. Kombinasyon tedavisi ile yüksek doz monoterapiye karşın hedef kan basıncı değerlerine daha erken dönemde ulaşılmakta ve daha fazla kardiyak korunma sağlanmaktadır. Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji Derneklerinin (ESH/) 2013 yılında yayınlanan en son kılavuzunda, renin anjiyotensin sistemi inhibitörleri (ACE inhibitörü ya da ARB grubu ilaçlar) ile kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ya da diüretiklerin kombinasyonu önerilmektedir.<sup>11</sup> (Şekil 2)



Şekil 2: 2013 ESH/ESC Kılavuzu'nda kombinasyon tedavisi önerileri. Yeşil çizgiler tercih edilen kombinasyonları (yeşil kesik çizgi ilk önerilen kombinasyon değildir), kırmızı çizgi ise kesinlikle yapılmaması gereken kombinasyonu önermektedir. Şeklin diğer yarısında tercih edilen kombinasyonların kanıtları verilmiştir.

En son yayınlanan BSH/NICE 2011 hipertansiyon kılavuzunda tedavi yaklaşımı hastaların yaş ve etnik özelliğine göre yeniden düzenlenmiştir. NICE kılavuzunda hipertansiyon tedavisinin ilk basamağında; 55 yaş altı bireylerin renin düzeylerinin yüksek olduğu varsayımıyla A grubu (ACE inhibitörü veya ARB) ilaçlar önerilmekte, buna karşın 55 yaş üstü ya da Afrika kökenli bireylerde ise düşük renin düzeyleri nedeniyle C grubu (KKB) ilaçlar ilk tercih olarak önerilmektedir.

Tedavinin 2. basamağında kan basıncı değerleri halen yüksekse A+C kombinasyonu, 3. basamakta ise A+C kombinasyonuna D grubu tiyazid benzeri diüretiklerin (indapamid veya klortalidon) eklenmesi önerilmektedir. Dirençli hipertansiyon vakalarında 4. basamakta A+C +D kombinasyonuna β-bloker, α-bloker veya spiranolakton eklenmesi önerilmektedir<sup>12</sup> (Şekil 3).



Şekil 3: BSH/NICE 2011 hipertansiyon kılavuzunda tedavi algoritması.<sup>12</sup>

### Renin anjiyotensin sistem blokerleri ile diüretik kombinasyonu:

PROGRESS çalışmasında ACE inhibitörü perindopril ile tiyazid benzeri diüretik indapamid kombinasyonunun monoterapiye göre daha etkin kan basıncı kontrolü sağladığı ve tekrarlayan inmeler ile majör vasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.<sup>13</sup>

ADVANCE çalışmasında perindopril/indapamid sabit doz kombinasyonu, maksimum tedavi altındaki tip II diyabetik olguların standart tedavisine eklenmiş ve 4,3 yıl izlem sonrasında plasebo grubuna göre, tedavi grubunun kan basıncı sistolik 5,6 mmHg, diyastolik 2,2 mmHg daha düşük saptanmıştır. Kan basıncındaki bu fark, diyabetle ilişkili komplikasyonlar, koroner ve kardiyovasküler olaylar ile tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı azalmaya neden olmuştur.<sup>14</sup> Kombinasyon tedavisine uyum ve ilaç toleransı bu çalışmada yüksek bulunmuştur.

HYVET çalışmasında 80 yaş üzerindeki hipertansif olgulara perindopril/indapamid kombinasyonu verilmiş ve tedavi grubunda daha düşük kan basıncı değerleri ve kardiyovasküler olay saptanmıştır.<sup>15</sup> PROGRESS, ADVANCE ve HYVET çalışmalarında tiyazid benzeri bir diüretik olan indapamid kullanılmıştır. İndapamid, tiyazid grubu diüretiklerden metabolik nötral etkisi, düşük yan etki profili, 24 saat etki meka-

nizması ve vazodilatör özellikleri nedeniyle ayrılmakta ve en son NICE hipertansiyon kılavuzunda da belirtildiği üzere klortalidonla birlikte hipertansiyonda öncelikli tercih edilmesi gereken diüretik olarak önerilmektedir.

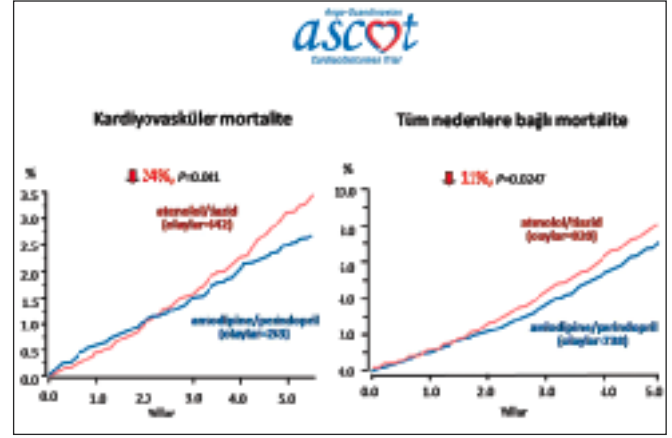
LIFE çalışmasında losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu atenolol/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile karşılaştırılmış olup çalışmada sol ventrikül hipertrofisi geriletici ve stroke koruyucu etki losartan grubunda daha belirgin iken, her iki grup arasında koroner olaylar açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>16</sup>

### Renin anjiyotensin sistem blokerleri ile kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu:

Anjiyotensin reseptör blokerleri ile kalsiyum kanal blokeri veya diüretik kombinasyonu ile daha iyi kan basıncı kontrolü ve subklinik organ koruyucu etki görülmesine rağmen, bu güne kadar geniş ölçekli klinik sonuçlanımlı bir çalışma bulunmamaktadır. Buna karşın ACE inhibitörü ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu ile yapılmış çok sayıda geniş ölçekli çalışma bulunmaktadır. Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) (nitrendipine/enalapril), Syst-China (Systolic Hypertension in China) (nitrendipine/kaptopril) ve HOT çalışmasında da büyük oranda ACE inhibitörü ve kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu kullanılmıştır.<sup>17-19</sup>

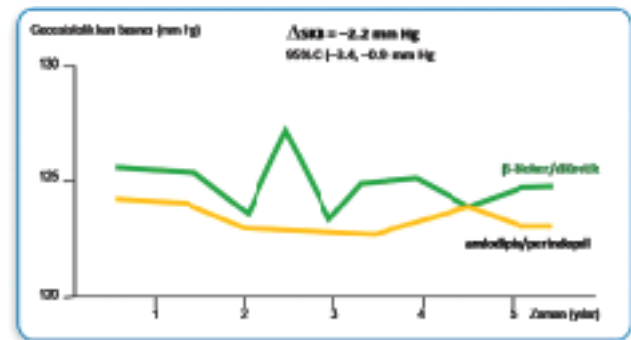
ACE inhibitörü/dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun etkisini araştıran en önemli çalışma ASCOT-BPLA çalışmasıdır. ASCOT çalışması dışındaki çok az çalışmada iki ilaç kombinasyonunun kardiyovasküler etkileri araştırılmıştır. ASCOT çalışmasından önceki çalışmalarda tek bir ilaç plaseboyla ya da başka bir ilaçla karşılaştırılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise LIFE ve VALUE çalışmalarında olduğu gibi tedavi kollarına ikinci bir ilacın ilavesi şeklinde olan 'tedavi ekleme' tarzı çalışmalardır. ASCOT çalışması o ana kadar standart antihipertansif tedavi şekli olan beta bloker ± düşük doz diüretik kombinasyonu ile yeni tedavi olan ACE inhibitörü ± kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunu karşılaştırmıştır. ASCOT çalışmasında, amlodipin/perindopril ile atenolol/bendroflumethiazid kombinasyonu yüksek kardiyovasküler risklere sahip 19257 hipertansif hastada kullanılmıştır. Amlodipin/perindopril kombinasyonu grubunda anlamlı olarak daha düşük ortalama kan basıncı değerleri saptanmış ve çalışma ortalama 5.5 yıllık

izlem sonucunda bu yeni rejimde gözlenen anlamlı mortalite düşüşü nedeniyle erken sonlandırılmıştır (Şekil 4). Amlodipin/perindopril grubunda ayrıca total koroner olaylar, stroke, yeni diyabet gelişimi ve renal olaylarda da anlamlı azalma görülmüştür.<sup>20</sup>



Şekil 4: ASCOT çalışmasında amlodipin/perindopril grubunda tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite-deki anlamlı azalma.<sup>20</sup>

ASCOT çalışmasının bir alt grup çalışması olan CA-FE çalışmasında, iki değişik tedavi seçeneğinin santral aortik basınç ve kan basıncı hemodinamikleri üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Amlodipin/perindopril tedavi grubunda β-bloker/diüretik grubuna göre daha düşük santral aortik basınç değerleri ve kan basıncı değişkenliği oranları görülmüştür.<sup>21</sup> Araştırmacılar tedavi gruplarındaki kardiyovasküler olaylardaki farkın nedeni olarak amlodipin/perindopril tedavisinin santral aortik basıncı daha fazla düşürmesine bağlamışlardır. Yakın bir zamanda açıklanan ASCOT çalışmasının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarına göre amlodipin/perindopril grubunda gece kan basıncı kontrolü daha iyi bulunmuştur (Şekil 5).



Şekil 5: ASCOT çalışmasında ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile amlodipin/perindopril grubunun gece kan basıncı kontrolünün daha kararlı olduğu görülmektedir.<sup>22</sup>



Bu analizde uzun dönem kan basıncı değişkenliğinin, kardiyovasküler olayların güçlü öngördürücüsü olduğu ve aralıklı kan basıncı yükselmelerinin kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ASCOT çalışmasının alt grup analizlerinde 24 saatlik kan basıncı değişkenliğinde olduğu gibi vizitler arası değişkenliğin de prognostik öneme sahip olduğu ve amlodipin/perindopril grubunda bu değişkenliğin daha az olduğu bulunmuştur.<sup>22-24</sup>

INVEST çalışmasında trandolapril/verapamil SR kombinasyonu ile atenolol/tiyazid kombinasyonu koroner arter hastalığı olan hipertansif bireylerde karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki grup arasında primer ve sekonder sonlanım noktaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>25</sup> Bu çalışmada, non-dihidropridin grubundan farklı bir kalsiyum kanal blokleri kullanılmıştır. Ayrıca ASCOT çalışmasında kullanılan perindopril ile yapılan EUROPA çalışması olumlu sonuçlanırken, INVEST çalışmasında kullanılan trandolapril ile yapılan PEACE çalışmasında olumlu ya da olumsuz bir etki saptanmamıştır.<sup>26,27</sup>

ACCOMPLISH çalışması, ACE inhibitörü/KKB ile ACE inhibitörü/diüretik tedavilerinin tek tablette iki sabit doz kombinasyon olarak karşılaştırdığı alanında tek olan önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada, benazepril/amlodipin ile benazepril/tiyazid kombinasyonları kardiyovasküler yüksek riskli olgulara verilmiş olup, tedavi sonucunda benazepril/amlodipin grubunda primer sonlanım noktaları olan fatal ve non-fatal kardiyovasküler olaylar %20 daha düşük bulunmuştur.<sup>28</sup>

#### **ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokleri kombinasyonu**

Renin anjiyotensin sisteminin bu iki inhibitörünün kombinasyonun etkileri vasküler tutuluş ya da diabet gelişim riski yüksek olan hastalarda yapılan ONTARGET çalışmasında detaylı olarak incelenmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası; kardiyovasküler olaylara bağlı ölümler, miyokard enfarktüsü, stroke ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlardı. Bu çalışmada, ramipril/telmisartan kombinasyonu ilaçların tek başına olan etkilerini sağlamadığı gibi renal yetersizliği olan hastalarda artmış yan etkilere de neden olmuştur. Elde edilen bu sonuçlar daha sonra yapılan VALIANT çalışmasının sonuçlarıyla da uyumludur. VALIANT çalışmasında post-miyokardiyal enfarktüsli hastalara valsartan, kaptopril veya bu iki ilacın kombinasyonu

verilmiş ve çalışma sonunda kombinasyon tedavisi bu ilaçların tek başına olan etkilerinden daha üstün bulunmamıştır.<sup>29,30</sup>

#### **Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri tercihi**

Antihipertansif tedavinin kardiyovasküler olaylara etkisi büyük oranda kan basıncı düşürücü etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu etki  $\beta$ -bloker, diüretik, kalsiyum kanal blokleri ve RAS blokerleri gibi değişik sınıftan antihipertansiflerin tümünde gösterilmiştir. RAS inhibitörleri en sık kullanılan antihipertansiflerdendir. Bu grubun en çok kullanılan iki üyesi; ACE inhibitörleri ve ARB'lerdir. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II oluşumunu önlerken aynı zamanda bradikinin yıkımını da önleyerek dolaşımdaki vazodilatör etkili nitrik oksit ve prostoglandin düzeylerini artırır ve sistemik vazodilatasyona neden olurlar. Anjiyotensin reseptör blokleri de AT1 reseptörleri üzerinden anjiyotensin II etkilerini nötralize ederler ancak kanda kardiyovasküler sistem üzerine birçok olumsuz etkileri bulunan anjiyotensin II düzeyleri yüksek olarak kalmaktadır.

Renin anjiyotensin sistem inhibitörleri ile hipertansiyon dışındaki hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Örneğin SOLVD (enalapril, kalp yetersizliğinde), HOPE (ramipril, yüksek kardiyovasküler riskte) ve EUROPA (perindopril, stabil koroner hastalarında) çalışmalarında ACE inhibitörleri ile kardiyovasküler sonlanım noktalarında anlamlı düzeyde olumlu etkiler saptanmıştır.<sup>26,31,32</sup>

Yüksek riskli hastalarda yapılan çalışmalarda ACE inhibitörleriyle kan basıncı düşürülmesinin ötesinde gözlenen miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler ölümlerdeki azaltıcı etki ARB'lerde aynı düzeyde görülmemektedir. VALUE çalışmasında yüksek kardiyovasküler riskli olan hipertansif bireylerde, aynı kan basıncı kontrol düzeylerinde valsartan ile amlodipine göre daha iyi kardiyovasküler mortalite ve morbidite azalması sağlanacağı hipotezi test edilmiştir. Ancak çalışma sonunda valsartan grubunda sekonder sonlanım noktası olan miyokard enfarktüsünde %19 oranında artış görülmüştür. Çalışmayla ilgili olarak 2004 yılında Verma ve Strauss'un yazmış olduğu iddialı bir editöryal bir yazıda ARB'lerle miyokard enfarktüsü riskinin artabileceğini ve bu durumun tüm hastalara söylenmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.<sup>33</sup>

Strauss ve Hall 2006 yılında meta-analizlerin sonuçlarına dayalı olarak "ARB-MI paradoksu"nu tanımlamış ve ARB'lerin kardiyovasküler ölümleri önlemede yetersiz kaldığını hatta miyokard enfarktüsü riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir.<sup>34</sup>

VALUE çalışmasından sonra yapılan ONTARGET ve TRANSCEND çalışmalarında telmisartan ile olumsuz kardiyovasküler yan etki bildirilmemiştir. TRANSCEND çalışmasında, kardiyovasküler hastalığı veya diyabet açısından yüksek riskli ACE inhibitörüne intoleransı olan hastalar alınmış olup, ortalama 56 haftalık izlem sonucunda telmisartan grubunda plaseboya göre kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stroke ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>35</sup>

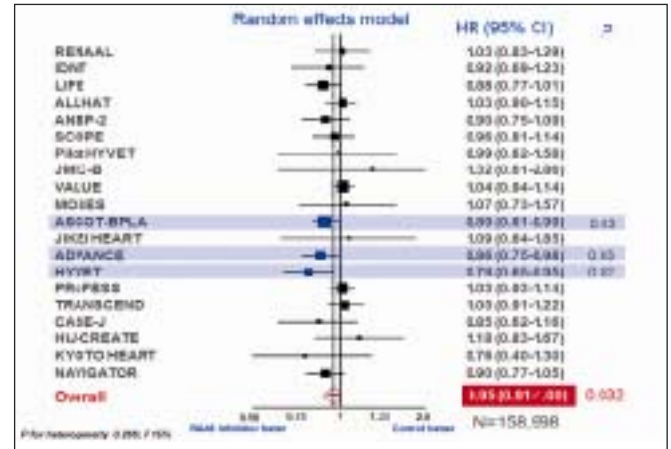
PROFESS çalışmasında telmisartan, plaseboya karşı tekrarlayan inmeleri önleme açısından araştırılmıştır. Tedavi grubunun kan basıncı değerleri plasebo grubundan sistolik/diyastolik olarak 3,8/2 mmHg daha düşük bulunmasına rağmen primer son nokta olan tekrarlayan inmede ve sekonder sonlanım noktalarından kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan inme, miyokard enfarktüsü, yeni veya kötüleşen kalp yetersizliği olaylarında plasebo grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>36</sup>

NAVIGATOR çalışmasında bozulmuş glikoz toleransı ve kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler risk faktörleri bulunan olgularda valsartan ile plasebo ve nateglinid ile plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Ortalama 5 yıllık izlem sonucunda valsartan grubunda yeni diyabet gelişiminde %14 oranında azalma görülmesine rağmen kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma görülmemiştir.<sup>37</sup>

En son yapılan ARB çalışmalarından ROADMAP çalışmasında ise, kardiyovasküler risk faktörü olan 4447 diyabetik olgu olmesartan ve plasebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışmada hedef kan basıncı değeri (<130/80 mmHg) diğer RAS blokerlerinin ilavesi ile sağlanmış olup, primer son noktası mikroalbuminüri oluşumuna kadar geçen süreydi. Çalışma sonunda, olmesartan grubunda mikroalbuminüri gelişme zamanı %23 daha düşüktü (p<0,01). Ancak çalışma süresince olmesartan grubunda 15, plasebo grubunda 3 kardiyovasküler ölüm vakası görülmüş olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01).<sup>38</sup> Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kardiyovasküler

olaylar üzerindeki etkileri Bangalore ve ark. tarafından ROADMAP çalışmasına kadar olan ARB çalışmalarını içeren bir metaanaliz çalışmasında incelenmiştir. Bu metaanalize 37 randomize çalışmada yer alan 140 binin üzerinde hipertansif olgu dahil edilmiştir. Metaanalizin sonucunda; ARB'lerin miyokard enfarktüsü, kardiyovasküler ölüm veya angina pectorisi arttırmadığı ancak stroke, kalp yetersizliği ve yeni diyabet gelişimi riskini azaltıcı etkileri olduğu belirtilmiştir.<sup>39</sup>

Renin anjiyotensin sistem blokerleri hipertansiyon tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan olup kardiyovasküler olaylara olan etkileri iyi bilinmektedir. Hipertansiyon tedavisinde RAS blokerlerinin tüm nedenlere bağlı ölümlere etkisini araştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Van Mark ve ark. bu konuyu aydınlatmak üzere; RAS inhibitörleri ile plaseboyu karşılaştıran prospektif, randomize çalışmaların dahil edildiği yaklaşık 160 bin hipertansif olgularda RAS blokerlerinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerine etkilerini incelemişlerdir. RAS inhibitörleri ile 4 yıllık izlem süresinde %5 oranında tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma görülmüştür. Mortalite azalması hem plasebo hem de diğer antihipertansif ilaçlara karşı saptanmıştır. RAS inhibitörleri ile görülen bu mortalite azalması büyük oranda ACE inhibitörlerinin baskın etkileri ile sağlanmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: Renin anjiyotensin sistem blokerleri ile yapılan 20 çalışmanın metaanalizinde total mortalite üzerine olumlu etki görülmüştür. Etki büyük oranda ACE inhibitörü çalışmalarından gelmektedir. Grafikteki çizgili çalışmalar perindopril ile yapılan çalışmalardır.<sup>40</sup>

ACE inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki rölatif risk azalması %10 olarak bulunurken ARB'lerin etkisi olmadığı saptanmıştır. RAS inhibitörlerinin

kardiyovasküler mortaliteyi azaltıcı etkileri önceki çalışmalarla uyumlu olarak kan basıncına bağımlı olarak bulunmuştur. ACE inhibitörleri ve ARB'ler arasındaki kardiyovasküler mortalite azaltıcı etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>40</sup>

Buna rağmen; ACE inhibitörlerinin, daha belirgin olan mortalite azaltıcı etkisi toplumdaki hipertansiyon sıklığının fazlalığı düşünüldüğünde kitlesel anlamda birçok bireyin yaşam süresinin uzayabileceği düşünülmelidir.

En yeni yapılan bir metaanalizde, kalp yetersizliği bulunmayan kardiyovasküler riski yüksek olan bireylerde ACE inhibitörleri ile ARB'lerin kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stroke, total mortalite, yeni gelişen kalp yetersizliği ve yeni gelişen diyabet üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Analize ACE inhibitörü ya da ARB'leri plasebo ile karşılaştıran 26 çalışmadan 108.212 olgu dahil edilmiştir. Sonuçta, ACE inhibitörü ve ARB'lerin kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve stroke oranlarını benzer olarak azalttığı ancak ACE inhibitörlerinin ilave olarak tüm nedenlere bağlı mortalite, yeni gelişen kalp yetersizliği ve yeni gelişen diyabet riskini de azalttığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Tüm bu sonuçlar ışığında, ACE inhibitörlerinin kullanılmadığı olgularda ARB'ler; kardiyovasküler morbidite ve mortalite azaltılması için değerli bir alternatif tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

### **Hangi hastalar perindopril/amlopidin kombinasyonundan en fazla fayda görecektir ?**

#### **Hipertansif hastalar:**

ESH/ESC arteriyel hipertansiyon tedavisi 2007 kılavuzunda; belirgin kan basıncı yükselmesi olan evre 2 ve 3 hastalar (Kan basıncı  $\geq 160/100$  mmHg) ve kan basıncı değeri hedef değer in sistolik  $\geq 20$  mmHg ve diastolik  $\geq 10$  mmHg üzerinde olan hasta gruplarında tedaviye kombinasyon tedavisiyle başlanması önerilmektedir.

#### **Kardiyovasküler riski olan hipertansif hastalar:**

ASCOT çalışmasında perindopril/amlopidin grubunda atenolol/tiyazid grubuna göre kardiyovasküler mortalite %24, tüm nedenlere bağlı mortalite %11, koroner olaylar %13, kardiyovasküler olaylar ve girişimlerde %16 ve stroke riskinde %23 oranında azalmalar kaydedilmiştir ( $p < 0,05$ ). Perindopril/amlopidin grubundaki total kardiyovasküler olaylardaki azalma ze-

mindeki; diyabet, sigara,  $>60$  yaş, cinsiyet, sol ventrikül hipertrofisi, önceki vasküler hastalık, renal disfonksiyon ve metabolik sendrom gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak gözlenmiştir. Çalışma grupları arasındaki kan basıncı farkı istatistiksel olarak anlamlı olsa da tüm kardiyovasküler olaylardaki değişkenliği sadece kan basıncı farkıyla açıklamak mümkün değildir. ASCOT çalışması alt grup çalışmalarının analizinde, perindopril/amlopidin grubunda; 24 saatlik kan basıncı kontrolünün daha iyi, vizitler arası kan basıncı değişkenliğinin daha az ve santral aortik basıncının daha düşük olmasıyla kardiyovasküler olaylardaki farklılık ile açıklanabilir.<sup>20,22</sup>

#### **Hipertansif diyabetikler:**

Kılavuzlarda, diyabetik ve metabolik sendromlu hipertansiflerin tedavisinde ACE inhibitörlerinin kullanılması, eğer kombinasyon tedavisi planlanıyorsa RAS inhibitörlerinin seçeneklerden biri olması gerektiği belirtilmektedir. ASCOT çalışmasında tip II diyabetik bireylerin subgroup analizinde; perindopril/amlopidin grubunun kan basıncı değerlerinin daha düşük olmasının yanısıra kan şekeri, trigliserid ve kreatinin değerleri de atenolol/tiyazid grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Perindopril/amlopidin grubunda; total kardiyovasküler olaylar ve girişimler %14, stroke %25, periferik arter hastalığı %48 ve koroner dışı revaskülarizasyon girişimleri %57 oranında istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur.<sup>20</sup>

#### **Hipertansif hiperlipidemikler:**

ASCOT çalışmasının lipid düşürücü kolunda hiperlipidemik hastalara antihipertansif tedaviye ek olarak atorvastatin verilmiştir. Total kardiyovasküler olaylar ve girişimler ile stroke oranları perindopril/amlopidin grubunda daha düşük bulunmuştur. Antihipertansif tedaviye eklenen atorvastatin tedavisi kan basıncı düzeylerine etki etmeksizin birincil sonlanım noktalarında anlamlı düşümlere neden olmuştur.<sup>42</sup>

#### **Koroner arter hastalığı (KAH) olan hipertansifler:**

Koroner arter hastalığında amlodipinin etkisi detaylı bir şekilde araştırılmış ve hipertansif olmayan KAH olgularında revaskülarizasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Benzer olarak perindoprilin stabil KAH hastalarındaki etkisi EUROPA çalışmasında araştırılmıştır. Perindopril grubunda plaseboya göre birincil son noktalarda (kardiyovasküler mortalite, miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest) ve non fatal miyokard enfarktüsü

oranlarında anlamlı düşüşler saptanmıştır.<sup>26</sup> Yakın bir zaman önce EUROPA çalışmasında kalsiyum kanal blokeri alan olgular yeniden analiz edilmiştir. Bu olgulardan perindopril/amlodipin kombinasyonu kullananlarda plasebo grubuna göre %50 daha az birincil son nokta gözlenmiştir. Perindopril/amlodipin kombinasyonunun oluşturduğu sinerji en çok total mortalite, birincil son noktalar ve kardiyovasküler mortalitede saptanmıştır.<sup>43</sup> Hipertansiyon ve KAH birlikteliğinde perindopril/amlodipin kombinasyonu ile semptomların kontrolünde, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede olumlu etkiler sağlanabilecektir.

#### Kısaltmalar:

*Patent: Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, ESC: European Society of Cardiology, ESH: European Society of Hypertension, ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, BSH: British Society of Hypertension, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease, Preterax and Diamcron-MR Controlled Evaluation, HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial, LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, HOT: Hypertension Optimal Treatment Study, ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, CAFE: Conduit Artery Function Evaluation, INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril study, EUROPA: European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition, ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease, ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, VALIANT: Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial, VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, Syst-China: Systolic Hypertension in China, Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe, SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction, HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation, PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, NAVIGATOR: Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events, ROADMAP: The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention.*

## Kaynaklar

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *International Society of Hypertension. Lancet* 2008; 371:1513-8.
- T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye'nin Hastalık Yüku Çalışması, 2004
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011;377:568-77.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Falaszchetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53:480-6.
- Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:169-77.
- Arıcı M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens* 2010;28:240-4.
- European guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-187.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013;34: 2159-219.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 127, Hypertension - Clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al., on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al., for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hyper-



- tension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al., for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-64.
  18. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
  19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, 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. *Lancet* 1998;351:1755-62.
  20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with 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.
  21. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al., CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-25.
  22. Dolan E, Stanton AV, Thom S, Caulfield M, Atkins N, et al. for the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009;27:876-85.
  23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895-905.
  24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Poulter NR, Sever PS on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of  $\beta$ -blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480.
  25. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-16.
  26. Fox KM, Bertrand M, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, for the European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
  27. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction: may they rest in PEACE? *N Engl J Med* 2004;351:2115-17.
  28. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, et al., for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
  29. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al., ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638):547-53.
  30. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-6.
  31. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
  32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
  33. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248-9
  34. Martin H. Strauss and Alistair S. Hall. Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction : Unraveling. the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838-54
  35. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.

36. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; DOI:10.1056/NEJMoa0804593
37. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. The NAVIGATOR Study Group. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
38. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL et al. Olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917
39. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342:d2234.
40. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158.998 patients. *Eur Heart J* 2012;33(16):2088-97.
41. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, Perrone-Filardi P. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;15;61(2):131-42. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.011.
42. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial 2003;361:1149-158
43. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM; EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010;159(5):795-802.doi:10.1016/j.ahj.2009.12.042.

### Yazı Kayıt

**Geliş Tarihi:** 14.02.2014

**Kabul Tarihi:** 14.03.2014

**Yazışma Adresi:** Cemil Gürgün, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Bornova, İzmir

**e-posta:** cemil.gurgun@ege.edu.tr

✉: Bu derleme bilimsel aktiviteyi teşvik amacıyla Servier ilaç ve Araştırma A.Ş tarafından desteklenmiştir.