

HİPERTANSİF HASTALARDA BETA BLOKER, KALSİYUM ANTAGONİSTİ, DİÜRETİK VE ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN MAKSİMAL EGZERSİZDE KAN BASINCI KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİ

İbrahim Demir*, Hüseyin Yılmaz*, İbrahim Başarıcı*
Cengiz Ermiş*, Filiz Ersel Tüzüner*

ÖZET

AMAÇ: Arteriyel kan basıncı tek ilaçla kontrol altında tutulan esansiyel hipertansiyon olgularında maksimum treadmill egzersiz testi sırasında arteriyel kan basıncı değişimini değerlendirmek.

METOD: Kliniğimizde esansiyel hipertansiyon tanısıyla izlenmekte olan 125 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 65'i erkek, 60'ı kadın idi. Yaş ortalaması 49.57±9.47 ve istirahat kan basınçları normal sınırlar içinde (<140/90 mmHg) olup tüm hastalar tek tansiyon düşürücü ilaç almakta idi. Alınan ilaç dağılımı; beta bloker (25), kalsiyum antagonisti (30), diüretik (32), ACEI (38) idi. Tepe sistolik kan basıncı ≥210 mmHg veya sistolik kan basıncındaki yükselme ≥10 mmHg/MET veya diyastolik kan basıncında ≥15 mmHg yükselme saptanması egzersize patolojik kan basıncı cevabı olarak kabul edildi. Hastalara Bruce protokolüne göre maksimal egzersiz testi uygulandı.

BULGULAR: Maksimal egzersizde elde edilen ortalama kan basıncı değerleri, beta bloker grubunda (189/87) mmHg, kalsiyum antagonisti grubunda (207/91) mmHg, ACEI grubunda (211/90) mmHg, diüretik grubunda (211/88) mmHg idi. Beta bloker grubunda egzersize en olumlu kan basıncı cevabı alındı. Beta bloker alan olgularda egzersize fizyolojik yanıt oranı %56 iken, bu oran diğer ilaçlarda sırasıyla; kalsiyum antagonisti (%36), ACEI (%26), diüretik (%34), olarak saptandı. Beta bloker ile diğer gruplar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0.04).

SONUÇ: Egzersiz sırasında kan basıncı kontrolünde beta blokerler en etkili ilaç olarak saptanırken bunu kalsiyum antagonisti, diüretik, ACEI izlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz Testi, Hipertansiyon, Antihipertansif Tedavi

SUMMARY

Efficacy of beta blockers, calcium antagonists, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors in blood pressure control in hypertensive patients during maximal exercise

OBJECTIVES: We aimed to assess the changes in arterial blood pressure during treadmill stress test in patients with essential hypertension on a single antihypertensive drug.

METHODS: 125 patients (65 male), with essential hypertension were included in the study. Mean age was 49.57±9.47 and the resting blood pressure levels on single antihypertensive medication (25 were on beta blockers, 30 were on calcium antagonists, 32 were on diuretics, and 38 were on angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)) were normal (<140/90 mmHg). During treadmill stress test which was performed, a peak systolic pressure of 210 mmHg or an increase of 10 mmHg/MET in systolic pressure and an increase of 15 mmHg in diastolic pressure were accepted as abnormal response

RESULTS: Mean blood pressure levels during maximal exercise were 189/87 mmHg, 207/91 mmHg, 211/88 mmHg and 211/90 mmHg for patients taking beta blockers, calcium antagonists, diuretics and ACEI, respectively. Patients on beta blockers demonstrated the most appropriate blood pressure response to exercise. The physiologic response rate was 56 % in this group which was followed by calcium antagonists (36 %), ACEI (26 %) and diuretics (34 %). These findings were consistent with a statistically significant difference between beta blockers and other classes of medications (p<0.04).

CONCLUSION: Beta blockers are most effective drugs on blood pressure control during exercise and they are followed by calcium antagonists, diuretics and ACEI in order of efficacy.

Key Words: Exercise Test, Hypertension, Antihypertensive Treatment

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bilindiği gibi hipertansiyon halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasından dolayı çözüm bekleyen ciddi sağlık sorunlarından birisi olarak karşımızda durmaktadır. Dünyada ve ülkemizde hipertansif hasta sıklığına, bu hastalardan ne kadarının tedavi olduğuna, tedavi olanların da ne kadarının yeterli tedavi edildiğine dair rakamlara baktığımızda tablonun ne kadar ürkütücü olduğu ortaya çıkmaktadır¹⁻⁵.

Hipertansiyon, inme ve koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Morbidite ve mortaliteye çok büyük bir oranda bu iki sistem üzerinden neden olmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde amaç morbidite ve mortaliteyi düşürmektir. Hipertansiyon tedavisi farmakolojik (ilaçlar) yaklaşımın yanı sıra, olmazsa olmaz diyebileceğimiz yaşam stilineki olumlu değişikliklerle (işmansa zayıflatma, düzenli egzersiz, tuz alımının kısıtlanması, alkol alımının sınırlandırılması gibi) yapılmaktadır³. Hipertansif hastalarda orta düzey egzersizin (yürüyüş, yüzme, vb) düzenli yapılması durumunda arteriyel kan basıncını (AKB) önemli oranda düşürdüğü bilinmektedir³.

Ambulatuvar kan basıncı izlemeleriyle hipertansif hastaların önemli bir bölümünde gün içinde AKB'nin ciddi yükselmeler gösterdiği saptanmıştır⁶. AKB'deki gün içi değişimler çoğunlukla fizik ve emosyonel stres nedeniyle olmaktadır. Hipertansiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi arttıran uç organ hasarları ise AKB'deki aşırı yükselmeler sırasında olmaktadır⁶. Bu nedenle verilen

antihipertansif ilacın AKB'yi sadece istirahatte iken değil aynı zamanda fiziksel ve emosyonel yüklenme durumlarında da kontrol etmesi beklenir.

Fiziksel aktivite hipertansiyon tedavisinin bir parçası olması nedeniyle de egzersizle birlikte AKB'deki değişimlerin bilinmesi hastanın tedavi prensiplerini belirlemede önemli katkılar sağlayabilir⁷⁻¹¹. Ambulatuvar kan basıncı takipleri ile hastanın günlük aktivitesinin kan basıncına olan etkisini değerlendirmek oldukça zor olmakla birlikte sonuçların güvenilirliğinde düşüktür¹⁰. Bu nedendir ki hasta aktivitesinin AKB'ye etkisini saptamak için egzersiz testiyle daha objektif sonuçlar elde edilebilir⁷⁻¹¹. Bizim bu çalışmadaki amacımız hipertansiyon tedavisi için kullanılan farklı gruptan ilaçların fizik egzersiz sırasında AKB artışını kontrol edebilme kapasitelerini test etmektir.

MATERYEL ve METOD

Hastanemiz kardiyoloji ve nefroloji polikliniklerinde esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenmekte olan 867 hastanın dosyaları tarandı. Bunların içinden düzenli kontrole gelen ve tek ilaç kullanmakta olan 289 olgu saptandı. Kardiyovasküler veya kan basıncı ve egzersiz kapasitesini etkileyecek eşlik eden başkaca hastalığı olan 63 olgu çalışma dışı bırakıldı. Kalan 226 olguda günde 2-3 kez ölçülmek üzere 1 haftalık AKB takibi hastalar tarafından evlerinde yapıldı. Evdeki kan basıncı takibi genel olarak (%90) <140/90 mmHg

Tablo 1: Grupların genel özellikleri

	BB	KA	ACEI	Diüretik	p
Hasta sayısı = n, (% sıklığı)	25(20)	30(24)	38(30.4)	32(25.6)	AD
Yaş (ort.±ss)	50±8.9	48.96±9.5	49.5±10.2	49.8±9.3	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/13	13/17	21/17	14/18	AD
Sigara içiciliği (%)	60	53	55	56	AD
Diyabet sıklığı (%)	0	13	15	9	0.03*
Hiperkolesterolemisıklığı (%)	40	46.6	42	40.6	AD
Ailede hipertansiyon sıklığı(%)	28	40	26.3	28.1	AD

BB: Beta Bloker, **KA:** Kalsiyum Antagonisti, **ACEI:** Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü, **P*:** BB ile diğer gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık

Tablo 2: Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

Gruplar	BB	KA	ACEI	Diüretik
N	25	30	38	32
İlaçlar	Metoprolol (15) Atenolol (8) Acebutulol (2)	Amlodipin (19) Nifedipin (7) Verapamil (4)	Kaptopril (11) Enalapril (15) Lisinopril (4) AT _{II} antagonisti (8)	Indapamid (21) Tiyazid grubu(11)
BB: Beta Bloker, KA: Kalsiyum Antagonisti, ACEI: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü				

ve poliklinikte ölçülen kan basıncı <140/90 mmHg olan 125 olgu çalışmaya alındı. Tüm hastalara Bruce protokolüne göre Quinton Q 5000 (Quinton Instrument Company USA) treadmill cihazı ile semptomla sınırlı maksimal egzersiz testi yapıldı. Egzersiz testine başlarken tüm hastalarda bazal AKB <140/90 mmHg idi. Hastaların yaş ortalaması (49.57±9.47), yaş aralığı (32-68), kadın erkek oranı 60/65 idi. Grupların genel özellikleri, yaş, cinsiyet, aterosklerotik risk faktörleri sıklığı Tablo I de verilmiştir. Hastaların %20'si beta bloker (n=25), %24'ü kalsiyum antagonisti (n=30), %30'u ACEI (anjiyotensin konverting enzim inhibitörü) (n=38), %26'sı diüretik (n=32), ilaç tedavisi almaktaydı. İlaç grupları ve dağılımı Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tedavi altında iken egzersize patolojik AKB cevabını şu kriterlerden birisine sahip olmasına

göre belirledik^{8,9,11}. 1- Egzersizle tepe sistolik AKB cevabı ≥210 mmHg olması, 2- Egzersizle sistolik AKB değişimi ≥10 mmHg/MET olması, 3- Egzersizle diyastolik AKB değişimi ≥15 mmHg olması. Kan basıncı ölçümleri tüm hastalarda sol koldan treadmill cihazı üzerinde bulunan elektronik tansiyon ölçer ile otomatik olarak başlangıçta, iki dakikalık aralarda, tepe egzersizde ve beş dakikalık dinlenme döneminde ayakta ölçüldü. Gruplar arasında başlangıçta ortalama sistolik ve diyastolik AKB bakımından fark yoktu (Tablo III).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Gruplar arası kan basıncı değişimleri "One Way ANOVA" ile analiz edildi anlamlılık tespit edilen gruplarda Student t testi uygulandı. Grup karakteristikleri ve egzersize patolojik tansiyon cevabı oranı Mann-Whitney U testi ile analiz

Tablo 3: İlaç grupları arasındaki istirahat ve maksimum egzersizde ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı ve nabız değerleri

Gruplar	BB (ort±ss)	KA(ort±ss)	ACEI(ort±ss)	Diüretik(ort±ss)	p
SKB (istirahat) mmHg	132.4±10.13	131±12.5	133.23±12.57	129.71±12.8	AD
DKB (istirahat) mmHg	77.12±10.28	79.16±8	79.31±9	77.15±10.23	AD
Nabız(istirahat)mmHg	74.7±13.69	80.1±9.82	79.28±9.68	79.31±10.21	AD
SKB(egzersiz) mmHg	189.47±26.9*	207.73±24.6	211.9±30.5	211.96±28.5	0.01
DKB (egzersiz) / dk	87.76±13.6	91.89±12.7	90.71±12.75	88.68±12.25	AD
Nabız(egzersiz) / dk	151.28±15.77	163.2±15.84	160.9±21	164.84±16.33	AD

BB: Beta Bloker, **KA:** Kalsiyum Antagonisti, **ACEI:** Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü, **SKB:** sistolik kan basıncı, **DKB:** diastolik kan basıncı, **ort:**Ortalama, **ss:** Standart sapma ***p:** BB grubunda diğer gruplara kıyasla maksimal sistolik basınç anlamlı olarak düşük.

edildi. İstatistik analizler SPSS 10.0 bilgisayar programı ile yapıldı. P değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

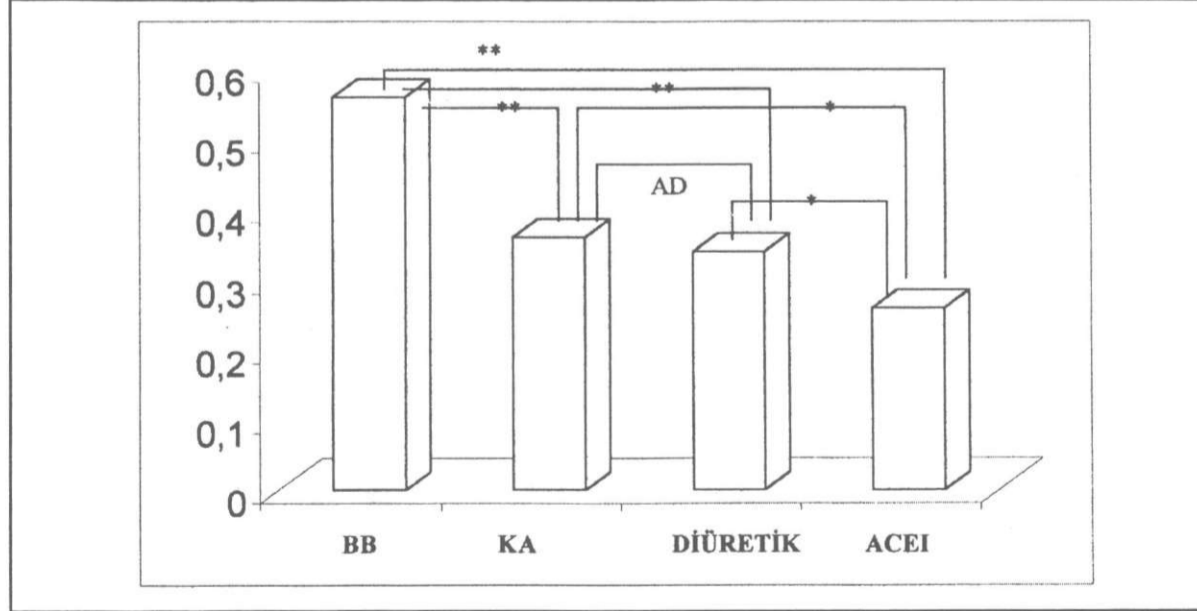
BULGULAR

Grupların genel özellikleri, yaş ve cinsiyet dağılımı, istirahat sistolik ve diyastolik AKB değerleri benzer bulundu. ACEI alan grupta diyabetik hasta sıklığı daha fazla idi (Tablo I). Tüm hastaların AKB'leri tek ilaç ile normal sınırlar içinde tutuluyordu. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre 4 farklı gruba ayrıldılar. Gruplar ve kullanılan ilaçlar Tablo 2 de özetlenmiştir. Maksimum egzersize grupların ortalama AKB cevabı değerleri Tablo 3 de verilmiştir. Maksimum egzersizde ortalama sistolik AKB değeri beta bloker grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.01$). Egzersizle ortalama diyastolik kan basıncında saptanan yükselme ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo III). İlaç gruplarının egzersize fizyolojik AKB cevabı oranları; beta bloker grubunda %56 (14 hasta), kalsiyum antagonisti grubunda %36.6 (11 hasta), ACEI grubunda %26.3 (10 hasta), diüretik grubunda %34.3 (13 hasta), olarak saptandı (Şekil I).

Bu sonuçlara göre beta bloker ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0.04$), Kalsiyum antagonisti, ACEI, diüretik grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p\geq 0.05$). Egzersize en düşük fizyolojik AKB değişimi yanıtını veren ilaç grubu ise ACEI olup özellikle beta bloker grubu ile arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hipertansiyon tüm ülkeler için ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve hipertansiyon hastalarının değişik ülkelerde %20-29 u gerçek anlamda tedavi edilmektedirler. Diğerleri ise ya hiç tedavi almamakta ya da yetersiz tedavi almaktadırlar²⁻⁵. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde geleneksel yaklaşım, düşük doz tek ilaçla tedaviye başlanıp kan basıncını istenen sınırlara çekinceye kadar dozu arttırmaktır¹. Ancak bu yaklaşımın, kan basıncı kontrolü, yan etki ve maliyet açısından dezavantajları olduğu vurgulanarak¹²⁻¹⁴ son zamanlarda düşük doz kombinasyon tedavileri yüksek doz tekli tedavilere tercih edilmeye başlanmıştır^{15,16}. Hipertansiyon tedavisinde özellikle sistolik kan basıncı kontrolü ile



Şekil 1: İlaç gruplarına göre egzersize fizyolojik kan basıncı cevapları. Beta bloker grubu ile diğer gruplar arasındaki egzersize kan basıncı yanıtı arasında anlamlı fark saptanırken diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. ** $p<0.04$; * $p=0.05$; AD- $p>0.05$. **BB:** Beta Bloker, **KA:** Kalsiyum Antagonisti, **ACEI:** Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü.

inme sıklığı arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kan basıncındaki 3 mmHg düşüşün inme üzerine olumlu etkisi olduğu, 10 mmHg lik bir düşüşün ise inme sıklığını %42 azalttığı vurgulanmıştır¹⁷.

Bazı sunumlarda ACEI'lerin maksimum egzersizde AKB'yi kontrol etmede yetersiz kaldığı vurgulanmıştır¹⁸. Özellikle kaptoprille yapılan çalışmalarda kaptoprilin renin, anjiyotensin II ve aldosteron üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği ancak buna rağmen egzersizde AKB'de beklenen düşüşü sağlayamadığı saptanmıştır¹⁹. Bizim çalışmamızda da ACEI grubu egzersizde AKB kontrolü en zayıf olan grup olarak bulundu. Hastalarımız ACEI'lerin 3 grubundan da ilaç almaktaydı. Küçük bir kısmı da AT_{II} antagonisti almaktaydı. Bu durumda genel olarak ACEI'leri sorumlu tutmak doğru olmayabilir. Belki de denek sayısı yeterli olsaydı tek tek ACEI'leri değerlendirmek daha doğru olabilirdi. Netekim, alacepril ile yapılan bir çalışmada alaceprilin egzersizde kan basıncı kontrolünü sağladığı bildirilmiştir²⁰. Çalışmamızda özellikle maksimal egzersizdeki diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken sistolik kan basıncının beta bloker grubunda diğer gruplara oranla belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Diğer gruplar arasında ise maksimal ortalama kan basınçları bakımından anlamlı farklılık yoktu. Bunun nedenini ilaçların anti hipertansif etki mekanizmalarının farklı olması ile açıklayabiliriz. Bilindiği gibi kalsiyum antagonistleri damar düz kas hücrelerini gevşeterek periferik vasküler direnci düşürürler. Böylelikle direkt vazodilatasyonla AKB'yi düşürürler²¹. Verapamilin kalb debisi üzerine olumsuz etkisi olsa da bizim hasta grubumuz daha çok dihidropiridin grubu ilaç almaktaydı. ACEI'ler özellikle endotel bağımlı vazodilatasyonla nitrik oksit üzerinden periferik vasküler direnci düşürerek kan basıncı düşüşünü sağlamaktadırlar. Diüretiklerde volüm kaybı esas olmakla birlikte kronik kullanımda vazodilatatör etkisinin asıl rolü oynadığı bilinmektedir²². Görüldüğü gibi beta blokerler dışındaki ilaçlar periferik vasküler tonusu etkileyerek kan basıncını kontrol ederken beta blokerler kardiyak debiyi de azaltarak kan basıncı kontrolü sağlarlar. Özellikle beta blokerlerin egzersiz-

le artan sempatik tonusu da baskılayarak AKB'yi daha iyi kontrol edebildiğini söyleyebiliriz.

Esansiyel hipertansiyonda endotel fonksiyon bozukluğu önemli rol oynar²³. Antihipertansif ilaçların endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkileri AKB kontrolünde önemlidir²⁴. ACEI'lerin endotel fonksiyonunu beta bloker, kalsiyum antagonisti ve diüretiklere oranla daha fazla düzelttikleri söylenebilir²⁵ stres sırasındaki kan basıncı kontrolünde yetersiz kalmaktadırlar. Nitrik oksit vasküler tonusun kontrolünde önemli rolü olduğunu biliyoruz. ACEI'lerin nitrik oksit düzeyini artırarak koroner kalp hastalarında ve kalp yetmezliğinde de olumlu etkilerini gösterdiği vurgulanmaktadır²⁶. Diyabetik hipertansif hastalarda ACEI'lerin kardiyak morbidite ve mortalite üzerine olan olumlu etkilerinin beta bloker ve diüretiklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir²⁷. Bazı çalışmalarda kalsiyum antagonistlerinin, ACEI'ler, diüretikler ve beta blokerler kadar AKB'yi düşürdüğü²⁸, inme oranının beta bloker ve diüretik grubuna göre daha düşük olduğu²⁹, kardiyak morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu vurgulanırken^{29,30} Marco ve ark³¹ tarafından yapılan bir metaanalizde kalsiyum antagonistleri alan gruplarda kardiyak nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin beta bloker, ACEI ve diüretik grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu metaanalizin sonucunda da kalsiyum antagonistlerini esansiyel hipertansiyon tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar grubundan çıkararak esansiyel hipertansiyon tedavisinde kardiyovasküler olayların sıklığını en çok azaltan ilaç grubu olarak beta bloker ve diüretikleri ilk tercih olarak önermektedirler^{22,31}.

Çalışmamızda egzersiz testi ile antihipertansif ilaç kullanımı zamanı arasındaki süre 2-6 saat idi. Sabit bir zaman olmaması plazma ilaç düzeyi farklılığı nedeni ile sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir. Ancak tüm hastalarda test öncesi AKB değerlerinin normal sınırlar içinde olmasından dolayı plazma ilaç düzeyinin yeterli olduğunu kabul edebiliriz. Kan basıncı ölçümü egzersiz testi cihazına bağlı otomatik tansiyon ölçer cihazı ile ölçüldü. Bu ölçümler sırasında elektrikli gürültülerin özellikle diyastolik kan basıncının yanlış ölçülmesine yol açabileceği düşünülebilir. Ancak

daha önce yapılmış bazı çalışmalarda bu tür ölçüm hatalarının ihmal edilebilir olduğu sonuçları anlamlı derecede etkilemediği vurgulanmıştır^{32,33}.

Sonuç olarak, hipertansif hastaların stres testi sırasında hemodinamik tablosunun tayin edilmesi kan basıncı kontrolünde seçilecek olan ilacın belirlenmesinde ve dozun ayarlanmasında önemli katkılar sağlayabilir. Bizim çalışmamızdan edindiğimize göre hipertansif hastaların büyük

bölümünde stres altında iken kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde ilaç ve ilaç dozu belirlenirken sadece istirahat kan basıncına göre karar verilmeyip egzersiz sırasındaki kan basıncıda dikkate alınmalıdır. Egzersiz sırasında en iyi kan basıncı kontrolünü beta blokerler sağladığından dolayı özellikle fiziksel aktivitesi yüksek olan hipertansiyon vakalarında beta blokerlerin tercih edilmesi faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1-Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.
- 2-Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: Is the "rule of halves" still valid? *J Hum Hypertens*. 1997;11:213-220.
- 3- The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.
- 4- Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V, Dönmez K, Keleş I, Ökçün B, Kahraman G. Türk Erişkinlerinde Kan Basıncında Yeni Eğilimler: TEKHARF Çalışması 1990 ve 1995 Verilerinin Analizi. 1996;24:147-52.
- 5- Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş I, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, Gürbüz N. Erişkinlerimizde Kan Basıncı: 8-yıllık Seyri, Tedavi Oranı, Koroner Kalp Hastalığı ile ve Bazı Etkenlerle İlişkileri. 1999;27:211-7.
- 6-Rudd P, Hagar W. Hypertension: mechanisms, diagnosis and therapy. In: Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998: 109-44.
- 7-Exercise BP Response in Subjects With High-Normal BP.Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise and Risk of Future Hypertension in Subjects With High-Normal Blood Pressure.Nobuyuki M, Mikio A, Ikuharu M, Kazuhisa M, Ichiro N, Shintaro T. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1626-31.
- 8- Franz I-W. *Ergometry in Hypertensive Patients: Implications for Diagnosis and Treatment*. New York, Tokyo, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1985.
- 9- Chaney RH, Eyman RK. Blood pressure at rest and maximal dynamic and isometric exercise as predictors of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;62:1058-61.
- 10- Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham heart study. *Circulation* 1999; 99: 1831-36.
- 11- Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular death and myocardial infarction. *Blood Press Monit* 1997;2: 147-53.
- 12- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Liebson PR, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993;270:713-724.
- 13-Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, Henderson WG, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-921.
- 14-Epstein M, Messerli FH. Combination therapy in the management of hypertensive therapy. In: Messerli FH, ed. *The ABC's of Antihypertensive Therapy*. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:204-221.
- 15- Messerli FH, Feng Z, Gradman AH. Combination therapy of calcium antagonists and ACE inhibitors—the incidence of vasodilatory edema (abstr). *Am J Hypertens* 1999;12(part 2):119a.
- 16- Messerli FH, Oparil S, and Feng Z. Comparison of Efficacy and Side Effects of Combination Therapy of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Benazepril) With Calcium Antagonist (Either Nifedipine or Amlodipine) Versus High-Dose Calcium Antagonist Monotherapy for Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-7.
- 17- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure over-view of randomised drug trials in their epidemi-

- ological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- 18- Kostis JB, Shindler DM, Moreyra AE, et al. Differential exercise effects of captopril and nadolol in patients with essential hypertension. *J Vasc Disease* 1992; 647-52.
- 19- Manhem P, Bramnert M, Hulthén UL, Hökfelt . The effect of captopril on catecho-lamines, renin activity, angiotensin II and aldosterone in plasma during physical exercise in hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 389-95.
- 20- Kinugawa T, Kitamura H, Ogino K. Effect of alacepril on blood pressure and neurohumoral factors at rest and during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 366-9.
- 21- Grossman E, Messerli FH, Oren S, et al. Disparate cardiovascular response to stress tests during isradipina and fosinopril therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 574-9.
- 22- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- 23- Lahera V, Navarro-Cid J, Cachoferio V, Garcia-Están J, Ruilope LM. Nitric oxide, the kidney, and hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10: 129-40.
- 24- Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin converting enzyme inhibition and blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.
- 25- Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, A Comparison of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Antagonists, Beta-Blockers and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients With Essential Hypertension: A Multi-center Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284-91
- 26- Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with coronary heart failure. *Circulation* 1998;98:2842-8.
- 27- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
- 28- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
- 29- Hansson L, Hedner T, Johansen PL, et al, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65
- 30- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al, for the STOP-Hypertension 2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
- 31- Marco P, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-54.
- 32- Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *JAMA* 1982; 247: 992-8.
- 33- Palatini P, Bongiovi S, Mario L, et al. Effects of ACE inhibition on endurance exercise haemodynamics in trained subjects with mild hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 435-9.