

TEDAVİ ALTINDAKİ HİPERTANSİF HASTALARDA NONSTEROIDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARLA ETKİLEŞMELERİ

INTERACTIONS OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS WITH ANTIHYPERTENSIVES IN TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS

Gönen DENİZ

GATA Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD 06018 Etlik- Ankara

ÖZET

Artrit ve hipertansiyon özellikle yaşlılarda yaygın problemlerdir ve bunlar hastalarda sıklıkla birlikte bulunurlar. Bu nedenle artrit tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte antihipertansif ajanların kombine uygulanma potansiyeli bir hayli yüksektir. Pek çok NSAİİ; diüretikler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi bazı antihipertansif ajanların hipotansif etkilerini azaltıcı potansiyele sahiptir. Bu antagonizmanın mekanizması öncelikli olarak prostanooidlerin oluşumunun NSAİİ'lar tarafından azaltılmasıyla ilgili görünmektedir. Bu çalışmanın amacı tedavi altındaki hipertansif hastalarda NSAİİ'lar ve antihipertansifler arasındaki etkileşmeyi değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif ilaçlar, Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, Prostanooidler, Hipertansiyon

SUMMARY

Arthritis and hypertension are both common problems in elderly persons and they co-exist frequently in patients. So the potential for concurrent administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID s) used in treating arthritis together with antihypertensive agents is considerable. Most NSAID s have the potential to reduce the hypotensive effect of some antihypertensive agents such as diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors. The mechanism of this interaction seems primarily related to decrease in prostanoids formation by NSAID s. The aim of this study to evaluate the interaction of NSAID s and antihypertensives in treated hypertensive patients.

Key Words; Antihypertensive Drugs, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Prostanoids, Hypertension.

GİRİŞ

Hipertansiyon ve artrit özellikle orta ve ileri yaşlarda çok kere birlikte problem olan önemli klinik vakalardır. Bu hastaların çoğu antihipertansif bir ilaç yanında en az bir nonsteroidal

antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanmak ihtiyacını duymaktadır. ABD'de tedavi altında olan 40 milyon artritli hastaların %30'unun aynı zamanda antihipertansif tedavi gördüğü tespit edilmiştir (1,2, 3,4).

Geçen yirmi yılda NSAİİ'lerin normal bireylerde ve tedavi altında olan veya olmayan hipertansif hastalarda kan basıncını artırdığının, ayrıca antihipertansif ilaçların etkisini kısmen antagonize ettiğinin farkına varılmış ve klinik olarak bu kombine tedavi yöntemine kaygı ile bakılmaya başlanmıştır.

NSAİİ'a bağlı ortalama arteriyel kan basıncındaki yükselmenin boyutu bireylere göre değişkenlik göstermekte, bir grupta önemli değişme görülmezken bir diğer grupta yükselme hipertansif krize neden olabilmektedir (5). Hipertansif hastalarda bu artış genellikle 10 mmHg'den fazla olmamaktadır, bu değer küçük görünmekle birlikte özellikle uzun süreli tedavilerde sorun teşkil edebilir. Örneğin, ortalama arteriyel kan basıncında 5 mmHg seviyesinde bir artış hipertansif hastalarda felç riski için minimum değer olarak bildirilmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ve antihipertansif iki ilacı birlikte alan iki binin üzerinde hastada yapılan bir araştırmada kan basıncında anlamlı bir yükselmeye sebep olan etkileşim sıklığı %1 olarak ifade edilmiştir. Ancak kan basıncındaki bu çok küçük artışın kardiyovasküler bir komplikasyonun belirli evrelerinde bir risk unsuru olup olmadığı kesin olarak bilinmiyor, çünkü edinilen tecrübeler genellikle kısa süreli uygulamalarla ilgilidir (6, 7, 8, 9, 10) ve özellikle yaşlı hipertansif hastalarda bu etkileşimin klinik yönden daha anlamlı olduğu ifade edilmektedir (11).

NSAİ ilaçların, diüretikler, β -adrenerjik blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve direk etkili vazodilatörler gibi antihipertansif ilaçlarla etkileştikleri ve bunların etkilerini negatif yönde etkiledikleri ve bu nedenle klinisyenlerin ilgili ilaçların seçiminde ve hastanın takibinde hassas olmaları sıklıkla ifade edilmektedir (12, 13).

NSAİİ'lerle antihipertansif ilaçlar arasındaki antagonizmada etkili olan faktörler

Siklooksijenaz enzim inhibitörleri olarak bilinen NSAİİ'lerin kan basıncının kontrolündeki negatif etkilerinin mekanizması, bu ilaçların araşidonik asit metabolizma yolağında siklooksijenaz enzimini bloke etmeleri sonucu renal ve/veya ekstrarenal prostanoidlerin biyosentezini azaltmaları ile ilişkili bulunmaktadır (4).

Prostanoidler çeşitli dokularda üretilen, çeşitli hücre tiplerinde yaygın dağılım gösteren, renal ve sistemik vasküler dilatasyonun, sodyum ve su dengesinin adrenerjik nörotransmisyonun ve renin - anjiyotensin - aldosteron sisteminin normal modülasyonunda önemli rolü olan otakoid maddelerdir. Prostanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asitleri (Araşidonik asit), hücre membranında bulunan

fosfolipitlere fosfolipaz A₂ enziminin etkisiyle oluşur. Araşidonik asit, siklooksijenaz enzim etkisiyle siklik endoperoksitlere, bunlar da mevki ve enzimlere bağlı olarak prostasiklin (PGI₂) ve prostaglandin türlerine dönüşür (PGE₂, PGD₂, PGF_α) trombositlerde ise tromboksan'a değişir (14).

Renal prostanoidlerin (PGI₂, PGE₂) sentezi hem renal korteks hem de renal medullada cereyan etmekte olup, PGI₂ majör kortikal prostaglandin, PGE₂ ise majör medüller prostaglandindir (15, 16).

NSAİİ'lar tarafından prostanoidlerin sentezinin bloke edilmesi, renal vazokonstriksiyon, glomerüler filtrasyonda azalma, sodyum ve su reabsorbsiyonda, anjiyotensin II ve vazopresin etkilerinde ve sistemik vasküler rezistansta artışlara sebep olmaktadır (4,17,18).

PGI₂ ve PGE₂ güçlü vazodilatör etkinliğe sahiptirler. Vazodilatör etkileri esas olarak arteriyoller ve prekapiller sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır, ayrıca adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek indirek vazodilatör etki de gösterebilirler. Prostasiklinler esas olarak damarların çeperindeki hücrelerde, özellikle endotelde sentez edilirler ve bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler (19). PGI₂ renal kan akımını artırıcı bir etken olarak da çalışır, ayrıca hem PGI₂ hemde PGE₂ böbreklerden renin salgılanmasını artırır, bunun yanında NSAİİ'lar renin salgılanmasını inhibe ederler, hiporeninemi ve hipoaldosteronizme sebep olurlar (6, 20, 21).

PGE₂, PGI₂, PGD₂ ve daha düşük derecede olmak üzere PGF_{2a} böbrek tubuluslarında Na⁺ ve Cl reabsorbsiyonunu inhibe ederek tuz ve su itrahını artırırlar. PGE₂ renal seviyede vazopresine bağımlı adenilat siklazı inhibe ederek vazopresin etkisini antagonize eder ve su reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı olarak diüretik etki oluşur (9). NSAİİ'lar tarafından özellikle PGE₂ ve PGI₂ sentezinin inhibisyonu renal serbest su ve tuz itrahının azalmasına sebep olmaktadır.

Uzun süreli NSAİİ tedavisine bağlı olarak gelişen arteriyel basınçtaki artış bu ilaçların ekstrarenal seviyeden ziyade renal seviyedeki etkilerine bağlıdır. Ancak renal fonksiyonun fizyolojik koşullarda böbreğin endojen vazodilatör prostanoid sisteminin tam etkisi altında olmadığı ifade edilmektedir. Normal deney hayvanı ve insanlarda PGE₂, PGI₂ sentezinin inhibisyonu renal fonksiyonda belirgin bir azalma yapmamaktadır. Halbuki böbrek fonksiyon bozuklukları, şok, travma, kanama bulunan veya düşük Na diyeti ya da diüretik tedavisi altındaki hastalarda dolaşan kanda anjiyotensinler veya katekolaminler gibi vazokonstriktör maddelerin düzeyi yükselir, bu durumda renal kan akımını normal düzeyde tutmak ve kompanse etmek için prostasiklin üretimi artar, yani bazı vazokonstriktör maddelerin artışı halinde renal prostasiklin sentezi artar ve dolayısıyla bu durumdaki kişilerde indometazin ve benzeri analjezik ilaçların kullanılması halinde renal prostasiklin üretimi azalır, dekompanasyon sonucu böbrek yetmezliği oluşabilir (28). Bu nedenle, analjezik olarak

sulundak gibi ekstrarenal dokulardaki siklooksijenazı inhibe eden, ancak renal seviyede etkisiz olan bir NSAİİ'in hipertansif hastalarda emniyetle kullanılabileceği ifade edilmektedir (22, 23, 24, 25, 26, 27).

1. Diüretikler

Diüretikler, böbrek tubulusları üzerine olan etkileriyle su ve tuz itrahını arttıran ilaçlardır. Diüretiklerin antihipertansif etki yapmalarında hemen gelişen hacim depleasyonu ve uzun süreli uygulama sonucu gelişen vazodilatasyon rol oynamaktadır. Diüretiklerin bu etkilerinin kısmen veya tamamen renal prostaglandinlere (PGI_2 ve $PGF_{2\alpha}$) bağımlı olduğu iddiaları yaygındır. Konu ile ilgili çalışmalarda NSAİİ'lerin; tiazidlerin, kıvrım diüretiklerinin ve potasyum tutucu diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini bazı hastalarda azaltabildikleri gösterilmiştir. Bu etkileşimde temel unsur vazodilatör ve natriüretik etkili renal prostanoidlerin sentezinin NSAİİ'lar tarafından azaltılması ve bu iki ilaç grubu arasında proksimal tübüllerde transport açısından cereyan eden antagonizmadır. Birlikte kullanılmaları halinde aynı taşıyıcıya bağlanma yönünde gelişen yarışma özellikle diüretik ilacın etkinliğinin azalmasına sebep olmaktadır (28, 29, 30). PGE_2 en fazla distal tubulus ve toplayıcı kanalların epitellerinde oluşur, su ve tuz itrahını arttırıcı etki yanında sodyum reabsorpsiyonunu inhibe edici etkiye sahiptir(6).

Diüretik kullanan hipertansif hastalarda özellikle indometazin kullanımı ile birlikte kan basıncının yükseldiği gözlenmektedir (5, 31, 32).

Tiazidler:

Tiazid grubu diüretikler ile tedavi sırasında başlangıçta su ve tuz kaybı nedeniyle hipovolemi oluşur, buna bağlı olarak kan basıncı düşer (33). Tedavinin ileriki döneminde kan basıncındaki düşme, bu ilaçlar tarafından damar düz kas hücrelerinin vazokonstriktör nöromedyatörler ve hormonlara karşı duyarlılığının azaltılmasına bağlı indirekt vazodilatör etkiyle alkalıdır. Ancak bu etkilerinin furosemidin aksine onun kadar renal prostanoidlerin sentezine bağımlı olmadığı ifade ediliyor. Bununla beraber damar duvarlarında PGI_2 sentezini stimüle ettiği ve direkt antihipertansif etkisinin PGI_2 ile alakalı olduğu iddia edilmektedir (28, 34, 35, 36).

Hidroklorotiazid (50 mg/gün) ve Naproksen tedavisi uygulanan hastalarda, NSAİ ilacın ortalama diastolik kan basıncında 3 mm Hg gibi çok küçük bir artışa sebep olduğu gözlenmiştir.

NSAİ'ların özellikle yaşlılarda tiazidlerle birlikte kullanılması halinde ağırlık artışı ile birlikte antihipertansif etkinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bununla beraber tiazidlerin antihipertansif etkilerinin prostasikline bağımlı olmadığı iddiaları da mevcuttur (37, 38, 39, 40, 41).

Furosemid:

Furosemid'in majör diüretik etkisi Henle kıvrımının çıkan kalın kısmında aktif Na^+ , K^+ , 2Cl^- tansportunun direkt inhibisyonuna bağlıdır. Renal damarlarda vazodilatasyon yapar ve renal kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Vazodilatör etkisi tiazidlerden farklı olarak hemen oluşur ve bu etki renal PGE_2 sentezinin furosemid tarafından artırılmasına bağlıdır (18). Furosemid uygulamasını takiben idrarla prostaglandin itrahının artışı, furosemidin prostanoid metabolizması ile ilgili bir çok enzim üzerinde etkili olduğunu izah edebilir. Furosemid fosfolipaz A_2 aktivitesini stimüle eder, bu nedenle araşidonik asit salınımını artırır. Ayrıca prostaglandinleri yıkan enzimleri inhibe eder (15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz gibi). İndometazin hem furosemide bağlı olarak artan renal kan akımını ve hem de prostaglandin sentezini önlemektedir (31, 34).

NASİİ'lar kıvrım diüretiklerinin diürez etkisini zayıflatırlar. İndometazin hem normal hem de hipertansif kişilerde kısmen proksimal tubuluslardan salgılanarak itrah edildiği için, aynı yerden salgılanan furosemidin tübül lümenine geçmesini azaltarak natriüretik etkisini azalttığı ifade edilmektedir (42, 43).

2. Beta Blokörler

β blokörler kardiyovasküler sistemle ilgili temel bozukluklarda, örneğin; angina pectoris, kalp aritmilerinde ve hipertansiyonda oldukça etkin olan ilaçlardır.

β blokörlerin antihipertansif etkisinin kesin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır, bununla ilgili bir çok teoriler ileri sürülmüştür. Örneğin; santral sempatik sinir sistemi aktivitesinin düşürülmesi, renin üretiminin azaltılması, periferik damar rezistansının azaltılması ve vazodilatör ve vazokonstriktör prostaglandin oranının değiştirilmesi (34).

β blokörlerin antihipertansif etkileri birlikte kullanılan indometazin ve benzeri analjezik ilaçlar tarafından antagonize edilmektedir (9,25,44,45). Bu iki grup ilaç etkileşmesine bağlı kan basıncındaki artışlar 0.2 den 11.4 mm Hg ye kadar değişen değerlerde bulunmuştur (10).

İndometazin tedavisi esnasında bazal plazma renin etkinliği (PRE) inhibe edilir. PGE_2 , PGI_2 ve PGD_2 'nin bu etkinliği artırıcı etkiye sahip oldukları ve özellikle prostasiklinin (PGI_2) böbreklerde renin salgılanmasını stimüle eden esas prostanoid olduğu sanılmaktadır. İndometazin gibi siklooksijenaz inhibitörü ilaçlar ve β - blokörler, artmış olan renin salınımını inhibe ederler (20). β blokörlerin hipotansif etkisinde dolaşımda miktarı artmış olan prostaglandinlerin rolü olduğu için, bunların sentezinin NSAİ ilaçlar tarafından azaltılması antihipertansif etkilerini önler. NSAİ ilaçlara bağlı su ve tuz tutucu etkiler ve ayrıca her iki grup ilacın (PRE) yi azaltıcı etkileri, β blokör öncesi

NSAİ ilaç kullanılması antihipertansif etkinliği sınırlamaktadır. Genellikle propranolol ve oksiprenolol bu durumdan etkilenmektedir. Ancak bu etkilenme diğer NSAİ ilaçlara göre renal prostaglandinleri daha az oranda inhibe eden bir NSAİ ilaç olan sulindak ile gösterilememiştir. Bu gerçek de renal prostanoidlerin β blokörlerin antihipertansif etkinliğinde rolü olduğunu göstermektedir (46, 47).

β blokör ilaçların arteriyel duvarlarda vazodilatör prostanoidlerin biosentezini arttırdığı ve bu nedenle siklooksijenaz inhibitörü indometazinin β blokörlerin antihipertansif etkisinde negatif etkileşmelere sebep olabileceği yaygın iddiadır (48, 49). β blokörlerin antihipertansif etkisinde renal prostanoidlerin önemli rolü olduğunu kanıtlayan bir başka bulgu uzun süreli β blokör uygulanan kişilerde PGI₂ ve PGE gibi vazodilatör prostaglandinlerin artışıdır (25,43).

β blokörlerin, vazokonstriktör ve vazodilatör prostaglandinler arasındaki oranda vazodilatör prostaglandinler lehine değişme yaptığı, tedaviye NSAİ ilavesi halinde renal prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu neticesi adı geçen oranın tersine döndüğü ifade edilmektedir (34).

NSAİ'ler ile β blokörlerin **birlikte** kullanıldığı hipertansif hastalarda kan basıncındaki değişmeler, mevcut Na dengesi, renin düzeyi, ilaç dozajı, diğer ilaçların mevcudiyeti ve hipertansiyonun şiddeti gibi faktörlere bağlıdır.

3. Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar

Santral sempatolitik ilaçlar içinde en yaygın kullanılan α_2 -adrenerjik reseptörleri stimüle eden klonidin'dir. Bir diğeri, etkisi klonidine benzeyen guanfasin'dir

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada aspirin'in klonidinin hipotansif etkisini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (50). Klonidin'in kalp, beyin ve böbrekte prostanoid sentezini arttırdığı, aspirin kullanımını takiben bu sentezin zayıfladığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler klonidin'in hipotansif etkilerinde santral prostanoid biyosentezinin stimülasyonunun kısmi de olsa önemli rol oynadığının kanıtı olarak görülmektedir. Beyinde en fazla bulunan prostaglandin türü (PGE₂)dir. İndometasinin beyin prostaglandin düzeyini %80 oranında düşürdüğü görülmüştür (20).

Köpeklerde akut olarak NSAİ'lar (indometasin, ibuprofen, aspirin) ve sonra tek doz guanfasin uygulanmış, NSAİ'ların guanfasine bağlı olarak gelişen başlangıç hipertansif etkiyi uzattığı, beklenen hipotansif etkiyi körleştirdiği tespit edilmiştir. Ancak aynı çalışmada fenilbutazon'un başlangıç hipertansif etkiyi körleştirdiği, hipotansif etkiyi potansiyalize ettiği görülmüştür (51).

4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADE İnhibitörleri)

Bu grup ilaçlar (kaptopril, enalapril vb.) anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) bloke ederek antihipertansif etki gösterirler.

Anjiyotensin dönüştürücü enziminin etkinliği;

a- Dolaşan kanda plazmanın α_2 -globulin fraksiyonunda bulunan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomeruler hücrelerinden salgılanan reninin katalitik etkisi altında anjiyotensin I e dönüşür. Anjiyotensin I de bu enzim etkisiyle anjiyotensin II ye dönüştürülür.

b- Bu enzim kininlerin inaktivasyonundan da sorumludur. Esasen kininler plazmada ve dokularda çeşitli proteolitik enzimler tarafından yıkılarak inaktive edilirler. Bunlar kininaz I ve kininaz II'dir. Kininaz II diğer adıyla anjiyotensin dönüştürücü enzimdir.

İşte ADE inhibitörleri, bilinen en kuvvetli vazokonstriktörlerden anjiyotensin II'nin sentezini bloke eden ilaçlardır. Antihipertansif etkisinde temel mekanizma da budur. Normal bir kimsede sodyum dengesi bozulmamışsa renin anjiyotensin sisteminin damar tonusunun idamesine katkısı önemsizdir. Ancak düşük sodyum diyeti ile beslenen normal kişilerde, diüretik kullananlarda renovasküler hipertansiyon, kanama ve renal yetmezlik durumlarında sistemin etkisi belirginleşir, ancak bu durumlarda ADE inhibitörleri hipotansif etkinlik gösterebilir. Etkinliğin arttığı durumlarda renal vazodilatör prostanooidlerin (PGE_2 , PGI_2) salıverilmesinin arttığı ve bunların da böbreği anjiyotensin II'in vazokonstriktör etkisinden koruduğu bilinmektedir (20).

ADE inhibitörleri ve özellikle kaptopril anjiyotensin II oluşumu yanında, kuvvetli vazodilatör etkili bir kinin türü olan bradikininin yıkımını bloke eder. Bradikinin renal ve diğer dokulardan vazodilatör ve natriüretik prostaglandinlerin salıverilmesini sağlar. NSAİ ilaçlar ve özellikle indometazin birlikte kullanıldığı ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinin azalmasına sebep olmaktadır, burada neden, renal vazodilatör prostaglandinlerin sentezinin bloke edilmesidir (30, 34, 53, 54). Renal vazodilatör prostaglandinlerin, infüze edilen anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisini önlediği gösterilmiştir (55).

Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada indometasinin trandolaprilin antihipertansif etkisinde anlamlı bir azalma yapmadığı gözlenmiştir (52).

Bir başka çalışmada NSAİ bir ilaç olan sulindak'ın ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini anlamlı olarak etkilemedikleri görülmüştür (56).

5. Direkt Vazodilatörler

Hidralazin, direkt etkili vazodilatör ilaçlar içinde uzun süredir tercih edilen bir ilaçtır. Vazodilatör etkili damar endotelinden salıverilen endojen vazodilatör (NO) ve renal prostanoid sistemi ile yakından ilişkilidir. Ancak hidralazinin ekstrarenal vazodilatör etkisi sadece kısmi olarak endojen prostaglandinler aracılığı ile oluşmakta ve NSAİİ kullanımı bu maddeleri anlamlı ve üniform olarak değiştirmemektedir (10, 57, 58, 59).

Hidralazin renin salgılanmasını artırdığından su ve tuz retansiyonu yapar, NSAİİ'lerle birlikte kullanım halinde bu etki daha da artmaktadır (60).

Ancak direkt etkili vazodilatörler ve NSAİİ'lar arasındaki etkileşme ile ilgili insanlar üzerindeki çalışmalar yeterli sayıda değildir.

6. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Normotensif ve hipertansif kişiler ile deney hayvanlarında diltiazem, nifedipin, felodipin ve verapamil ile kombine edilen indometasinin, bunların hipotansif etkilerini değiştirmedeği gösterilmiştir (26, 61, 62).

300 hasta üzerinde uygulanan bir çalışmada dört haftalık süre içinde 3x30 mg Nikardipin ve 2x375 mg Naproksen verilen kişilerde kan basıncında ve ağırlıkta anlamlı bir artış gözlenmemiştir (12).

Bu sonuç, kalsiyum kanal blokörlerinin etki mekanizmasının intrarenal ve ekstrarenal prostanoidlerden bağımsız oluşuna bağlanmaktadır. Örneğin natriüretik ve diüretik etkileri prostanoidlerden bağımsız olduğu gibi, nörohümorale sistemlerin aktivasyonu ile ilişkili değildir. Özellikle verapamil düzenli ve uzun süreli NSAİİ tedavisi altındaki hipertansif hastalarda tercih edilebilir özelliğe sahiptir (4).

SONUÇ

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlarla antihipertansif ilaçların birlikte kullanılması özellikle yaşlılarda sık uygulanan bir durumdur. NSAİİ'lerin az da olsa hipertansif bir etkiye sahip olduğu ve özellikle birlikte kullanıldığı birçok antihipertansif ilacın hipotansif etkisini azalttığı da artık bilinmektedir. Bu etkileşme türe olduğu kadar, ferdi hassasiyet ve renin seviyelerine de bağımlıdır. Örneğin; indometazin'in, insanda özellikle düşük reninli hastalarda kullanılan kaptopril ve enalapril'in (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) hipotansif etkilerini azaltırken farelerde potansiyelize

ettiği görülmüştür (54, 55). Yapılan deneylerde hangi tip hipertansif hastaların NSAİİ'lerin hipertansif etkilerine duyarlı olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Burada renin faktörü üzerinde titizlikle durulmaktadır. Genel olarak düşük reninli hipertansif hastalarda bu etkinin daha fazla olduğu kanısı yaygındır (10).

Hidroklorotiazid, spironolakton veya amilorid gibi diüretiklerin NSAİİ'lerle birlikte kullanılması durumunda natriüretik etkinin çok fazla etkilenmediği ifade edilmektedir (39).

Aynı zamanda natriüretik ve diüretik etkiye sahip kalsiyum kanal blokörleri, etkilerinin prostaglandinlerden bağımsız oluşu nedeniyle yüksek sodyum alan ve uzun süreli NSAİİ tedavisi altındaki hipertansif hastalarda tercih edilebilir ilaçlar olarak görülmektedir (4).

Normal kişilere iv furosemid uygulandığı zaman renal prostaglandinler ve T_xB_2 itrahının akut olarak arttığı görülmüş. Bununla beraber furosemid tarafından oluşturulan natriürezinin muhtemelen prostaglandinlere bağımlı olmadığı, aksine renin salgılanmasına ve renal kan akımındaki artışa bağımlı olduğu iddiası yaygındır.

Tedavi altındaki hipertansif hastalarda kombine edilen NSAİİ'lara ait bu önemli risk, daha emniyetli ilaçların araştırılmasına yol açmıştır. Bununla ilgili çalışmalarda bir NSAİİ olan sulindakın bazı hipotansif ajanlarla pek etkileşmediği, kan basıncını anlamlı olarak etkilemediği kanıtlanmıştır. Bu etkisi de özellikle renal seviyede prostaglandin sentezini etkilemediği şeklinde izah edilmektedir. Ancak renal seviyede tam etkisiz bir NSAİİ'nin halen mevcut olmadığı da iddia edilmektedir (2, 30, 63).

Bir antihipertansif ilaçla birlikte bir NSAİİ almak durumunda olan hastalarda (Hipertansif ve artritli), ilaç-ilaç (NSAİİ-Antihipertansif ilaç) ve ilaç-hastalık (NSAİİ- Hipertansiyon) etkileşimlerinin tam olarak açıklanması yeni çalışmalarda temel prensip olmalıdır (18). Özellikle bu yönden riskli grup kabul edilen yaşlılar üzerinde bu hususla ilgili çalışmalar oldukça az bulunmaktadır (64, 65).

Son zamanlarda tromboksan sentetaz ve PGH sentetaz II inhibitörleri gibi araziidonik asit metabolizmasının selektif blokörleri üzerinde yapılan araştırmalarla bu tür bir etkişmeye sahip olmayan yeni NSAİİ'lerin bulunmasına çalışılmaktadır(26).

Gerçekten bir çok rapor göstermektedir ki NSAİİ ilaçlardan birisiyle yapılan tedavi esnasında ortalama arteriyel basınçtaki yükselme 5-10 mm Hg civarında olmaktadır. Halihazırda bu sonucun kardiyovasküler komplikasyonun belirli evrelerinde bir risk unsuru olup olmadığı kesin olarak bilinmiyor. Ayrıca edinilen tecrübeler kısa süreli uygulanmalarla ilgilidir, bu nedenle NSAİİ uygulamasını takiben tedavi altındaki hipertansif hastalarda kan basıncındaki artışın uzun süreli takibi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bütün NSAİİ'lerin kan basıncı üzerinde aynı derecede etkili

olduğu söylenemez. Sulindak ve belki de aspirin diğer NSAİİ'lerden daha emniyetli gözükmetedir(10, 27, 66).

Sonuç olarak hipotansif ajanlarla tedavi altındaki hipertansif hastalarda NSAİİ kullanmak zorunluluğu durumunda hastanın bu ilaca karşı duyarlılık gösterip göstermediğinin tespiti, renin düzeyinin takibi, özellikle aspirin ve sulindak'ın tercih edilmesi ve kan basıncının sık sık kontrolü gerekmektedir. Ayrıca renal hastalığı, sirozu ve kardiyak yetmezliği olan yaşlı hastalarda diüretiklerin NSAİİ'lerle kombine uygulanmasında klinisyenlerce azami dikkatin gösterilmesi tavsiye edilmektedir(17, 21, 26).

KAYNAKLAR

1. **Mark, C., Houston, M.D.**, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives", *Am. J. Med.*, 90: 42-46 (1991).
2. **Roberts, D.G., Gerber, J.G., Barnes, S.S., Zerbe, G.O., Nies, A.S.**, "Sulindac is not Renal Sparing in Man", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 38: 258-265 (1985).
3. **Waller, P.C., Ramsay, L.E.**, "Arthritis and Drug Therapy in the Hypertension Clinic", *Biomed. Pharmacother.*, 42: 207-211 (1988)
4. **Houston, M.C., Weir, M., Gray, J., Ginsberg, D.**, "The Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressures of Patients with Hypertension Controlled by Verapamil", *Arch-Intern. Med.*, 22: 155(10), 1049-54 (1995).
5. **Oates, J.A.**, "Antagonism of Antihypertensive Drug Therapy by Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs", *Hypertension*, 11 (Suppl):, 114-116 (1988).
6. **Brown, J., Dollery, C, Valdes, G.**, "Interaction of NSAID's with Anti-hypertansive and Diuretic Agents", *Am. J. Med.*, 81 (Suppl.2B): 43-57 (1986).
7. **Miller, G., Prichard, J.G.**, "Current Issues in NSAİD Therapy", *Primary Care*, 17:589-601 (1990).
8. **Pope, J.E., Anderson, J.J., Felson, D.T.**, "Meta-analysis of the Effects of NSAID s in Blood Pressure", *Arch. Int. Med.*, 153 (477-84), (1993).
9. **Wong, D.G., Lamki, L., Spence, J.D., Freeman, D., McDonald J.W.D.**, "Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Control of Hypertension by Beta-blockers and Diüretics", *Lancet*, 1: 997-1001 (1986).
10. **Jhonson, A.G., Nguyen, T.V., Day, R.O.**, "Do Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Metaanalysis", *Ann. Intern. Med.*, 15: 121(4), 289-30 (1994).

11. **Weiss, Y., Chenard, A., De-Kermadec, J.M., Tertrain, F.**, "Maintenance of Blood Control in Elderly Hypertensives on Ketoprofen" *Scand. J.Rheumatol-Suppl.*, 91: 37-44 (1991).
12. **Klassen, D.K., Jane, L.H., Young, D.Y., Peterson, C.A.**, "Assesment of Blood Pressure During Naproxen Therapy in Hypertensive Patients Treated with Nicardipine", *Am. J. Hypertens.*, 8(2): 146-153 (1995).
13. **Chamontin, B., Amar, J.**, "Drug Interactions with Antihypertensive Drugs", *Therapie*, **50(3)**: 221-226,(1995)
14. **Dunn, M.J.**, "The Clinical Significance of Inhibition of Renal Prostaglandin Synthesis", *Kidney Int.*, 32: 1-12(1987).
15. **Murray, M.D., Brater, D.C.**, "Adverse effects of Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs on Renal Function", *Am. Int. Med.*, **112**: 550-560 (1990).
16. **Stillman, M.T., Schlesinger, P.A.**, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Nephrotoxicity", *Arch. Intern. Med.*, **150**: 268-270 (1990).
17. **MacFarlane, L.L., Orak, D.J., Simpson, W.M.**, "NSAIDs, Antihypertensive Agents and Loss of Blood Pressure Control", *Am. Fam. Physician*, **51(4)**: 849-56 (1995).
18. **Houston, M.C.**, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives", *Am.J.Med.*, 90 (5A): 425-475 (1991).
19. **Minuz, P., Barrow, S.E., Cockcroft, J.R., Ritter, J.H.**, "Prostacyclin and Thromboxane Biosynthesis in Mild essential hypertension", *Hypertension*, 15: 469-74 (1990).
20. **Kayaalp, O.S.**, 'Tıbbi Farmakoloji. 3. Cilt, 6. Baskı', Ankara Feryal Basımevi, 2959-2989, (1993).
21. **Modebe, O., Eze, C.J.**, "Antagonism of Drug Therapy for Hypertension by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs", *West. Afr. J.Med.*, **12(1)**: 73-7 (1993).
22. **Koopmans, P.P.**, "Effects of Indomethacin and Sulindac on Hydrochlorothiazide kinetics", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37:625-28 (1985).
23. **Magner, P.**, "Effects of Sulindac of Renal Prostaglandins and Glomerular Filtration Rate", *Am. J. Med.*, 91 :206-208 (1991).
24. **Minuz, P., Barrow, S.E., Cockcroft, J.R., Ritter, J.H.**, "Effects of NSAID s on Prostacyclin and Thromboxane Biosynthesis in Patients with Mild Essential Hypertension", *Br. J. Clin. Pharmac*, 30:519-526(1990).
25. **Webster, J.**, "Interactions of NSAID's with Diuretics and β blockers Mechanisms and Clinical Implications", *Drugs*, 30: 32-41 (1985).

26. **Mene, P., Pughese, F., Patrono, C.**, "The Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Human hypertensive Vascular Disease", *Semin. Nephrol.*, 15(3): 244-52 (1995).
27. **Leeuw, P.W.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Hypertension", *Drugs* 51(2): 179-187, (1996).
28. **Kayaalp, O.S.**, "Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 7. Baskı", Ankara Feryal Basımevi, 1115-1197 (1995).
29. **Jeffrey, S., Stoff, M.D.**, "Prostaglandins and Hypertension", *Am. J. Med.*, 80: Suppl. IA, 56-61 (1986).
30. **Sahloul, M.Z., Kick, R., Ivunovich, P.**, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antihypertensives", *Nephron*, 56: 345-352 (1990).
31. **Faure, L., Vallotton, M.B.**, "Relation of Renal Prostaglandins to Three Diuretics", *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, 14: 313- 318 (1984).
32. **Faure, L., Glasson, P., Riondel, A., Vallotton, M.B.**, "Interaction of Diuretics and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Man", *Clin. Sci.*, 64: 407-415 (1983).
33. **Fanelli, G.M., Bohn, D.L., Camp, A.E., Shum, W.K.**, "Inability of İndomethacin to Modify Hydrochlorothiazide Diuresis and Natriuresis by the chimpanzee kidney", *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 213: 596-991 (1980).
34. **Davis, A., Day, R.D., Beog, E.J.**, "Interaction Between NSAID s and Antihypertensives and Diuretics", *Aust. N.Z.J. Med.*, 16: 537-46 (1986).
35. **Kirchner, K.A., Brandon, S., Mueller, R.A., Smith, M.S., Bower, J.D.**, "Mechanism of Attenuated Hydrochlorothiazide Response During Indomethacin Administration", *Kidney Int.*, 31: 1097-1103(1987).
36. **Koopmans, P.P.**, "The Effects of Sulindac and Indomethacin on the Antihypertensive and Diuretic Action of Hydrochlorothiazide in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension" *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 31: 417-423 (1986).
37. **Davies, J.G., Rawlins, D.C., Busson, H.**, "Effect of Ibuprofen on Blood Pressure Control by Propranolol and Bendrofluzide", *J. Int. Med. Res.*, 16:173-181 (1988).
38. **Koopmans, P.P.**, "The Influence of Ibuprofen, Diclofenac and Sulindac on the Blood Pressure Lowering Effect of Hydrochlorothiazide", *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 31: 553-57 (1987).
39. **Gerber, J.G., LoVerde, M., Byyny, R.L., Nies, A.S.**, "The Antihypertensive efficacy of Hydrochlorothiazide is not prostacyclin Dependent", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 48: 424-30 (1990).

40. **Gurwitz, J.H., Everitt, D.E., Monane, M., Glynn, R.J., Choodnovskiy, I., Beaudet, M.P.**, "The Impact of Ibuprofen on the Efficacy of Antihypertensive Treatment with Hydrochlorothiazide in Elderly Persons", *J. Gerontol. A.Biol. Sci. Med. sci.*, 51(2): M74-9 (1996).
41. **Klassen, D., Goodfriend, T.I., Schuna, A.A., Blood Young, D.Y., Heüedzor, C.A.**, "Assesment of Blood Pressure During Treatment with Naproxen or Ibuprofen in Hypertensive Patients Treated with Hydrochlorotiazide", *J. Clin. Pharmacol.*, 33(10): 971-8 (1993).
42. **Glasson, J.F., Riondel, A. Vallotton, H.B.**, "Interactions of Diuretics and NSAID s in man", *Clin. Sci.*, 69: 327-36 (1985).
43. **Jaegerc, D.D., Boelaert, J.R., Schurgers, R.F., Daneels, R.F.**, "Do Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Influence the Effects of Antihypertensive Drugs", *Acta, Clinical Belgica*, **41** (3): 189-98 (1986).
44. **Baez, M.A., Alvarez, C.R., Weidler, D.J.**, "Effect of the NSAID s Proxicam or Sulindac on the Antihypertensive Actions of Propranolol and Verapamil", *J.Hypertens.*, 5: 563-6 (1987).
45. **Beckman, M.L., Gerber, J.G.**, "Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension", *Hypertension*, 12: 532-8 (1988).
46. **Smith, S.R., Gibson, R., Bradley, D., Kendull, M.S.**, "Failure of Indomethacin to Modify β adrenoreceptor Blockade", *Br. J. Clin., Pharmacol.*, **15**: 267-8 (1983).
47. **Salveti, A., Pedrinelli, R., Alberici, P., Magagna, A.**, "The Influence of Indomethacin and Sulindac on some Pharmacological Actions of Atenolol in Hypertensive Patients", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 17: 108-11 (1984).
48. **Nichimigo, T., Webb, J.G., Daniel, H.B., Oatis, J.**, "Chronic Treatment with Propranolol Enhances the Synthesis of Prostaglandins", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253: 207-213 (1990).
49. **Petterson, K., Hansson, G.**, "Prostacyclin Synthesis in Relation to Sympathoadrenal Activation", *Circulation*, 84: 38-43 (1991).
50. **Twahig, H.**, "Effect of Aspirin Treatment on the Hypertensive Effect of Clonidin in Rat", *Arch. Int. Pharmacol. Ther.*, **264**: 299-304 (1983).
51. **Thatte, M.M.**, "Drug Interaction Between Guanfacin and NSAIDs in Dogs. *Pharmacology*", **33**: 252-300 (1986).
52. **Pritchard, M.M., Lyons, D., Webster, J., Petric, J.C., Mc Donald, T.M.**, "Indomethacin does not Attenuate the Hypotensive Effect of Trandolapril", *J. Human Hypertens.*, 10 (11): 763-7 (1996).

53. **Minuz, P., Lech, A., Arosio, E.**, "Antihypertensive activity of enalapril: Effect of Ibuprofen and Different Salt Intakes", *J. Clin. Hypertens.*, 3: 645-53 (1987).
54. **Salvetti, A.**, "Indomethacin reduces the Antihypertensive Action of Enalapril", *Clin. Exp. Hypertens., A. Theory Pract*, 9: 559-67 (1987).
55. **Omata, K.**, "Antagonism of Antihypertensive Drug Therapy by NSAID s", *Hypertension*, **11**: 114-6(1988).
56. **Oparil, S.**, "Antihypertensive Effect of Enalapril in Essential Hypertension Role of Prostacyclin", *Am. J. Med. Sci.*, **294**: 395-402 (1987).
57. **Chelly, S.E.**, "Effect of Hydralazine of Regional Blood Flow on Conscious Dogs" *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **39**: 564-70 (1986).
58. **Dunn, M.J.**, "Interactions Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Antihypertensives", *JAMA*,**12**: 850-51 (1988).
59. **Panzenbeck, M.**, "Prostaglandins Participate in the Vasodilator Due to Hydralazine in Dog", *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **237**: 525-29 (1986).
60. **Cinquegrani, M.P., Liang, C.**, "Indomethacin Attenuates the Hypotensive Action of Hydralazine", *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**: 564-760 (1986).
61. **Jenkin, D.A.S.**, "The Acute Renal Hemodynamic and Endocrine Response to Felodipine in Normal Man", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**: 581-5 (1988).
62. **Salvetti, A.**, "Calcium Antagonists Interaction in Hypertension", *Am. J. Nephrol.*, 6: Suppl.I, 95-99 (1986).
63. **Stockes, G.S., Brooks, P.M., Johnston H. J., Monaghan, J.C., Okoro, E.O., Kelly, D.**, "The Effects of Sulindac and Diclofenac in Essential Hypertension Controlled by Treatment with β Blocker and/or Diuretic", *Clin. Exp. Hyper. Therapy and Pract.*, **A-13**:1 169-78 (1991).
64. **Gurwitz, J.H., Avorn, J., Bohn, R.L., Glynn, R.J., Monane, M., Mogun, H.**, "Initiation of Antihypertensive Treatment during Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy", *JAMA*, 272(10): 781-6 (1994).
65. **Jhonson, A.G., Simons, L.A., Friedlander, Y., McCallum, J.**, "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Hypertension in the Elderly", *Br.J. Clin. Pharmacol.*, 35(5): 455-9 (1993).
66. **Chrischilles, E.A., Wallace, R.B.**, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Blood Pressure in an Elderly Population", *J. Gerontol.*, **48(3)**: 477-479 (1993).

Başvuru tarihi : 25.07.1997

Kabul tarihi : 16.02.1998

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ
1997 YILI DİZİNİ
JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY OF ANKARA UNIVERSITY
INDEX FOR 1997

YAZAR DİZİNİ
AUTHOR INDEX

A

ALTUN, Levent: 26(1); 1-12, 1997

B

BABACAN, Mete: 26(2); 77-82, 1997

BAYKAL, Turhan: 26(1); 22-35, 1997

BOZKIR, Asuman: 26(1); 36-51, 1997

Ç

ÇOK, Figen: 26(1); 13-21, 1997

ÇOMOĞLU, Tansel: 26(2); 95-108, 1997

D

DENİZ, Gönen: 26(2); 109-122, 1997

G

GÜVENÇ, Ayşegül: 26(1); 52-75, 1997

GÖNÜL, Nurşin: 26(2); 95-108, 1997

K

KILIÇARSLAN, Müge: 26(1); 36-51, 1997

KOYUNCU, Mehmet: 26(2); 77-82, 1997

Ö

ÖZÇELİKAY, Gülbin: 26(1); 13-21, 1997

ÖZGEN, Ufuk: 26(2); 77-82, 1997;
26(2); 83-88, 1997

P

PANAYIR, Tayfun: 26(1); 22-35, 1997

T

TANKER, Nevin: 26(1); 1-12, 1997

TAŞKIN, Rana: 26(2); 77-82, 1997

TOKER, M.Cihat: 26(2); 89-94, 1997

TOKER, Gülnur: 26(2); 89-94, 1997

TUNCEL, Erdal: 26(2); 77-82, 1997

Y

YENEN, Mualla: 26(2); 83-88, 1997

YILMAZER, Reyhan: 26(2); 89-94, 1997

KONU DİZİNİ

A

AIDS: 26(1); 13-21, 1997
 Allium türleri: 26(2); 77-82, 1997
 Anatomi: 26(1); 22-35, 1997
 Antihipertansif ilaçlar: 26(2); 109-122
 1997
 Antikandidal: 26(2); 77-82, 1997
 Antimikrobiyal: 26(2); 77-82, 1997
 Antosiyanidol: 26(2); 83-88, 1997
 Antosiyanozit: 26(2); 83-88, 1997
 Asparagus: 26(1); 52-75, 1997

D

Dipsacaceae: 26(1); 22-35, 1997

E

Eczane eczacıları: 26(1); 13-21, 1997
 Eğitim: 26(1); 13-21, 1997
 Enema: 26(1); 36-51, 1997
 Ephedra: 26(1); 1-12, 1997
 Ephedraceae: 26(1); 1-12, 1997

F

Farmakolojik aktivite: 26(1); 52-75,
 1997
 Fenolik bileşikler: 26(1); 52-75, 1997

H

Halk ilacı: 26(1); 52-75, 1997
 Hipertansiyon: 26(2); 109-122, 1997

I

Ihlamur: 26(2); 89-94, 1997

İ

İlaç taşıyıcı sistemler: 26(2); 95-108,
 1997

K

Kısmi çiçek durumu: 26(1); 1-12,
 1997

M

Meyva anatomisi: 26(2); 89-94, 1997
 Meyva morfolojisi: 26(2); 89-94, 1997
 Mikroemülsiyonlar: 26(2); 95-108,
 1997
 Mikroenema: 26(1); 36-51, 1997
 Morfoloji: 26(1); 22-35, 1997

P

Prostanoidler: 26(2); 109-122, 1997

R

Rektal absorpsiyon: 26(1); 36-51,
 1997

S

Sambucus: 26(2); 83-88, 1997
 Sapogeninler: 26(1); 52-75, 1997
 Saponinler: 26(1); 52-75, 1997
 Scabiosa rotata: 26(1):22-35, 1997
 Steroid olmayan antiinflamatuvar
 ilaçlar: 26(2); 109-122, 1997

T

Tilia: 26(2); 89-94, 1997

SUBJECT INDEX

A

AIDS: 26(1); 13-21, 1997
 Allium: 26(2); 77-82, 1997
 Anatomy: 26(1); 22-35, 1997
 Antihypertensive drugs: 26(2); 109-122, 1997
 Anticandidal: 26(2); 77-82, 1997
 Antimicrobial: 26(2); 77-82, 1997
 Antosyanidol: 26(2); 83-88, 1997
 Antosyanosid: 26(2); 83-88, 1997
 Asparagus: 26(1); 52-75, 1997

C

Community pharmacists: 26(1); 13-21, 1997

D

Dipsacaceae: 26(1); 22-35, 1997
 Drug delivery systems: 26(2); 95-108, 1997

E

Education: 26(1); 13-21, 1997
 Enema: 26(1); 36-51, 1997
 Ephedra: 26(1); 1-12, 1997
 Ephedraceae: 26(1); 1-12, 1997

F

Folk medicine: 26(1); 52-75, 1997
 Fruit anatomy: 26(2); 89-94, 1997

H

Hypertension: 26(2); 109-122, 1997

L

Linden: 26(2); 89-94, 1997
 Line tree: 26(2); 89-94, 1997

M

Microemulsions: 26(2); 95-108, 1997
 Microenema: 26(1); 36-51, 1997

Morphology: 26(1); 22-35, 1997;
 26(2); 89-94, 1997

N

Nonsteroidal anti-inflammatory
 drugs: 26(2); 109-122, 1997

P

Partial inflorescence: 26(1); 1-12,
 1997
 Pharmacological activities: 26(1); 52-75,
 1997
 Phenolic compounds: 26(1); 52-75,
 1997
 Prostanoids: 26(2); 109-122, 1997

R

Rectal absorption: 26(1); 36-51, 1997

S

Sambucus: 26(2); 83-88, 1997
 Sapogenins: 26(1); 52-75, 1997
 Saponins: 26(1); 52-75, 1997
 Scabiosa rotata: 26(1); 22-35, 1997

T

Tilia: 26(2); 89-94, 1997