

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA VERAPAMIL SR 240 mg IN ETKİSİ

Dr. Mehdi YEKSAN, Dr. Şamil ECİRLİ, Dr. Hasan Hüseyin TELLİ, Dr. Süleyman TÜRK,
Dr. Doğan ÇİFTÇİ, Dr. Said GÖNEN, Dr. Mustafa CİRİT, Dr. Mehmet POLAT
S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Sınır, hafif, orta derecede ve ağır hipertansiyonlu 50 poliklinik hastasında uzun etkili Verapamil SR 240 mg'in etkenliği ve özellikle tolerabilitesi araştırıldı. İlaç günde bir kez 240 mg olarak oral yoldan verildi. Gerekliğinde 360 mg'a çıkıldı. Çalışma 6 hafta sürdü. Çalışma sonunda sınır hipertansiyonlu 8 vakanın 7'sinde, hafif hipertansiyonlu 11 hastanın 9'unda, orta derecede hipertansiyonlu 14 hastanın 10'unda ve ağır hipertansiyonlu 17 hastanın 8'inde diyastolik kan basıncı değerleri günlük 240 mg uzun etkili Verapamil SR 240 mg ile 90 mm Hg veya altına düşmüştü. Verapamil SR 240 mg'in kardiyak ve ekstrakardiyak tolerabilitesi çok iyiydi. Hastaların hiçbirinde AV-blok gelişmedi. Hastaların çok az bir kısmında yan etkiler görüldü. Başlıcaları; baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, yüz kızarması, bulantı, kusma, ateş basması, huzursuzluk ve kaşıntı idi.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, verapamil SR 240 mg.

GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastaların düz kas, trombosit ve eritrosit hücrelerinde yüksek intrasellüler kalsiyum konsantrasyonları tespit edilmiştir. Bu ise bilhassa katekolaminlere hücrenin duyarlılığını artırır. Keza bu hastalarda kalsiyumun hücre dışına pompalanması da yavaştır (1).

Bu fizyopatolojik görüşten yola çıkılarak kalsiyum antagonistlerinin kalsiyum kanallarını bloke etmek suretiyle hücre içine kalsiyum akışını önleyerek esansiyel hipertansiyonda etkili olacağı düşünülmüştür. Özellikle yetişkinlerde ve tedavi öncesi plazma renin seviyesi düşük olan esansiyel hipertansiyonlularda kalsiyum antagonistlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (2).

Çeşitli yayınlarda bir kalsiyum antagonisti olan ve günde tek doz 240 mg Verapamil SR ile kan

SUMMARY

Effect of Verapamil SR 240 mg Treatment on Essential Hypertension

In this study; the effect of and tolerability to long acting Verapamil SR 240 mg treatment on border, mild, moderate and malignant hypertension were investigated. The drug was given orally once a day. If there was a necessity, a dose of 360 mg was used. At the end of this study Verapamil SR 240 mg was found effective in most of the patients. After the Verapamil SR 240 mg treatment, the patients diastolic blood pressure was under 90 mm Hg. Cardiac and extracardiac tolerability to Verapamil SR 240 mg therapy was excellent. AV-block wasn't seen. In some of the patients, there were side effects such as headache, fatigue, flushing, nausea, vomiting and dizziness.

Key Words: Essential hypertension, verapamil SR 240 mg.

basıncının kontrol altına alındığı ve bu dozun iyi tolere edildiği yazılmaktadır.

Bizde kendi popülasyonumuzda Verapamil SR 240 ile olan bu etkiyi araştırmak için klinik çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Bu amaçla son bir yıldır İç Hastalıkları Polikliniğine ayaktan müracaat eden hipertansiyonlu hastalar seçildi. Çalışma kapsamına daha önce teşhisi konmuş olup antihipertansif tedavi gören veya yeni teşhis edilmiş ve hiç tedavi görmemiş hipertansiyonlu hastalar dahil edildi.

Hastaların her biri rutin fizik muayeneye tabi tutuldu. Kan basınçları mümkün olduğunca sabahları, gelişte, 10 ve 20 dakika sonra, ayakta ve yatarak ölçüldü. Ayrıca her hastanın kendinden değişik günlerde sabah ve istirahat şartlarında yapılmış kan

basıncı ölçümlerini de polikliniğimize getirmeleri istendi. Bütün bunlardan sonra alınan ortalama kan basınçları Dünya Sağlık Teşkilatının bildirdiği rakamların üstünde olan hastalar hipertansif kabul edilip tetkike tabi tutuldu.

Her hastanın rutin kan, idrar, EKG, telegrafi, kan lipidleri, AKŞ, BUN, kreatinin, kreatinin klirensi, transaminazlar ve kan proteinleri düzeyleri tesbit edildi. Renal ultrasonografileri ve intravenöz pyelografileri çektilirdi. Çok az sayıda olmakla birlikte renin dozajı ve anjiografileri yaptırıldı.

Bütün bu tetkiklerde patolojik bulgu tesbit edilmeyen hastalarda tedavi protokolü başlandı.

Sekonder hipertansiyonlular, veya esansiyel hipertansiyonlu olupta miyokard infarktüsü, AV blok, 50/dk altında kalp hızına sahip olanlar, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar ve hamile olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmada daha önce esansiyel hipertansiyon nedeniyle ilaç alan kişilerde tüm ilaçlar Verapamil SR 240 mg tedavisine başlamadan 15 gün önce kesildi.

İlaç protokolünde bütün hastalara günde bir tablet olmak üzere 240 mg Verapamil SR verildi. Rutin hasta kontrolleri iki haftada bir olmak üzere yapıldı ve altı hafta sürdü. Bu kontrollerde kan basıncı sabah ve istirahat şartlarında, oturarak ve ayakta ölçüldü, tüm fizik muayeneleri yapıldı, ilaç yan etkileri sor-

gulandı. Tedavide diyastolik kan basıncı 90 mm Hg altına düşmüşse etkili, diyastolik kan basıncı 90-95 mm Hg arasında ise yeterli, diyastolik kan basıncı 95 mm Hg üstünde ise etkisiz olarak kabul edilip ilaç etkisi değerlendirildi.

Bütün bu olgular her hastaya açılan bir dosyada kaydedildi. Bu çalışmada güçlüklerimiz hasta kontrollerinin standard zamanlarda olmayışı, bazen ilaç dozunun 360 mg'a çıkılması, bazı hastalarımızın ev rakamlarını getirmeyişi oldu. Keza takib ve kollabasyon güçlüğü sebebiyle çalışmaya plasebo grubu dahil edilemedi.

Elde edilen tedavi öncesi ve sonrası değerlerin analizi t-testi ile yapıldı ve grafikleri çizildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 35'i kadın 15'i erkektir. Hastaların yaşları 34 ile 69 arasında değişmekte olup kadınlarda yaş ortalaması 49.5, erkeklerde ise 54.2'dir. Bu hastaların 12'si 30-41 yaş grubunda, 11'i 41-50 yaş grubunda, 23'ü 51-60 yaş grubunda ve 4'ü 61-70 yaş grubuna aittir.

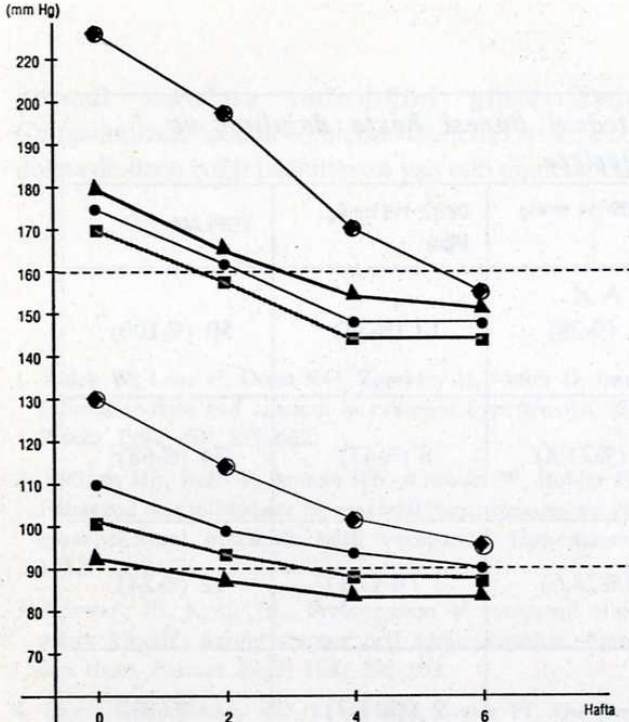
Hastalar diyastolik kan basınçlarına göre dört gruba ayrıldı. Sınır hipertansiyon grubunda 8, hafif hipertansiyon grubunda 11, orta derece hipertansiyon grubunda 14, ağır hipertansiyon grubunda 17 hasta vardı. Bu grublardaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama diyastolik kan basınçları ve nabızları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Değişik gruplardaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama diastolik kan basınçları ve nabız sayıları mukayesesi

	HASTA SAYISI	BAŞLANGIÇ O.DKB/Nb.	2. HAFTA O.DKB/Nb.	4. HAFTA O.DKB/Nb.	6. HAFTA O.DKB/Nb.
SINIR HİPERT. DKB: 90 - 95 mmHg	8	92/85	88/80	85/82	76/81
HAFİF HİPERT. DKB: 95 - 104 mmHg	11	97/83	92/78	88/80	78/78
ORTA HİPERT. DKB: 105 - 114 mmHg	14	108/81	100/76	92/78	80/76
AĞIR HİPERT. DKB ≥ 115 mmHg	17	131/78	111/80	96/78	84/76

Buradan da anlaşılacağı gibi tedavi sonrası diyastolik kan basınçları belirgin olarak düşmüş, bu düşüşler istatistiki olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0.01$), nabızlar ise fazla etkilenmemiştir

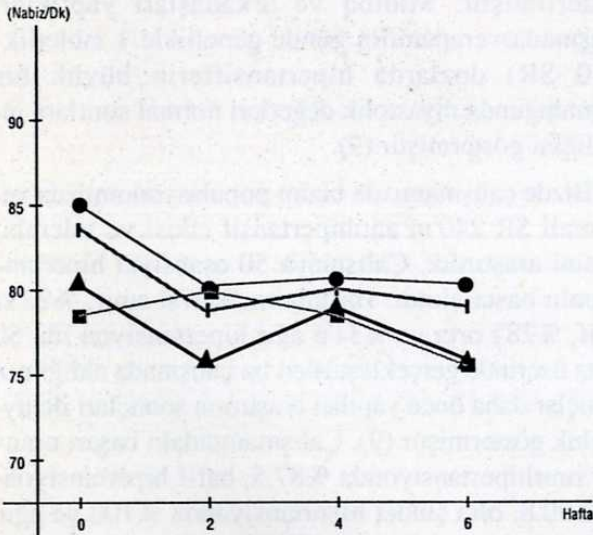
($p > 0.05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan basınçları ile ortalama nabızların haftalara göre olan ilişkileri grafik I ve grafik II'de daha açık olarak belirtilmiştir.



GRAFİK I - HİPERTANSİYON GRUPLARINDA TEDAVİ SÜRESİNCE KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ

Verapamil SR 240 mg. ile tedavi (HAFTA)

- Diastolik kan basıncı > 115 mm Hg.
- Diastolik kan basıncı 105 - 115 mm Hg.
- Diastolik kan basıncı 95 - 104 mm Hg.
- ▲ Diastolik kan basıncı < 95 mm Hg. ve sistolik kan basıncı > 160 mm Hg.



GRAFİK II - HİPERTANSİYON GRUPLARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SÜRESİNCE NABIZ DEĞİŞİKLİKLERİ

Verapamil SR 240 mg. ile tedavi (HAFTA)

- Sistolik kan basıncı > 160 mm Hg. ve Diastolik kan basıncı < 95 mm Hg.
- I Diastolik kan basıncı 95 - 104 mm Hg.
- ▲ Diastolik kan basıncı 105 - 115 mm Hg.
- Diastolik kan basıncı 115 mm Hg.

Hastaların ilaca olan cevapları ele alındığında ilaç: sınır hipertansiyon grubunda 8 hastanın 7'sinde etkili, 1'inde etkisiz, hafif hipertansiyon grubunda 11 hastanın 9'unda etkili, 1'inde etkisiz, 1'inde ise yeter-

li cevap alınmıştır. Orta hipertansiyon grubunda 14 hastanın 10'unda etkili, 4'ünde yeterli, ağır hipertansiyon grubunda 17 hastanın 8'inde etkili, 7'sinde yeterli 2'sinde etkisiz bulunmuştur.

Genel olarak ilaç 50 hastanın 34'ünde (%68) etkili, 12'sinde yeterli (%24), 4'ünde (%8) etkisiz bulunmuştur. Bu bilgiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzda ilacın yan etkileri az sayıda hastada gözlenmiş olup başlıcaları konstipasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve huzursuzluk gibi semptomlardır. Tüm yan etkiler ve oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonunda yapılan laboratuvar tetkiklerinde anlamlı değişiklikler tesbit edilememiştir.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda hücre zarındaki yavaş kalsiyum kanallarından hücre içine fazla miktarda kalsiyum girerek hücre içi konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak periferik arterlerin tonusunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Kalsiyum antagonistleri kalsiyum kanallarını bloke etmek suretiyle hücre içine kalsiyum akışını önliyerek düz kasları gevşetir, tonusunu azaltır ve yükselmiş periferik damar direncini düşürerek esansiyel hipertansiyonda etkili olmaktadır (1). Kalsiyum antagonistleri periferik vazodilatasyona bağlı hipertansif etki gösterirken kardiyak debiyi etkilemezler.

Hipertansif ve normal kişilerde yapılan mukayeseli çalışmalar, hipertansiflerde arter direncinin normotensiflere göre kalsiyuma daha fazla bağımlılık gösterdiğini ve bu yüzden kalsiyum antagonistlerinin (Verapamil) hipertansif hastalarda sistolik ve diastolik kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürdüğü halde normotensiflerde normal değerleri hemen hiç etkilemediği, etkisiz kaldığını ortaya koymuştur (2).

Verapamil, nifedipin ve diltiazem gibi değişik kalsiyum antagonistlerinin yüksek kan basıncını düşürme yanında anti iskemik ve anti anginal etkileri vardır. Bu ajanların konvansiyonel formlarında uzun süreli tedavide etkin olabilmek için günde 3 veya 4 kezlik uygulama gerekmektedir. Ancak hastaların tedaviye uyumunu sağlamak için uzun süreli etkili ilaçlar gerekmektedir. Verapamilin 240 mg içeren yeni yavaş salınımlı galenik formuyla yapılan araştırmalar 24 saat süren etkinin mümkün olduğunu göstermiştir (3).

Çeşitli yayınlarda bir kalsiyum antagonisti olan

Tablo 2: Değişik gruplardaki hastaların tedavi öncesi hasta dağılımı ve kan basıncı değerleri

	SKB 160 mmHg. DKB 90-95 mmHg. (Sınır)	DKB 95-104 (Hafif)	DKB 105-114 mmHg. (Orta)	DKB ≥ 115 mmHg. (Ağır)	TOPLAM
KATILAN HASTA SAYISI	8 (%16)	11 (%22)	14 (%28)	17 (%34)	50 (%100)
DIASTOLİK KAN BASINCI 90 mmHg (Etkili)	7 (%87.5)	9 (%81.8)	10 (%71.4)	8 (%47)	34 (%68)
DIASTOLİK KAN BASINCI 90-95 mmHg (Yeterli)	-----	1 (%9.0)	4 (%28.5)	7 (%41.1)	12 (%24)
DIASTOLİK KAN BASINCI 95 mmHg (Etkisiz)	1 (%12.5)	1 (%9.0)	-----	2 (%11.7)	4 (%8)

Tablo 3: Hastalarda görülen Yan Etkiler

SEMPTOMLAR	%
Konstipasyon	%4
Baş Dönmesi	%2
Baş Ağrısı	%4
Yorgunluk	%2
Flush	%2
Bulantı, Kusma	%0
Ödem	%0
Mide Şikayetleri	%2
Kaşıntı, Ürtiker	%2
Bradikardi	%0
Çarpıntı	%0
Ortostaz, kolaps eđ.	%0
Ateş Basması	%2
Huzursuzluk	%2
Diğer	

ve günde tek doz 240 mg verapamil SR (yavaş salınımlı) ile kan basıncının kontrol altına alındığı ve bu dozun iyi tolere edildiği yazılmaktadır (2,4,8,9). oral uygulanan verapamil ile kronik esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ilk plasebo kontrollü çalışmayı Lewis yapmıştır. Bu çalışmanın sonuçları birçok açık ve kontrollü çalışmalarda da doğrulanmıştır (4).

Verapamilin antihipertansif etkinliğinin betablo-

kerlerle, diüretiklerle ve diğer kalsiyum antagonistleri ile eşdeğerde olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (5,6,7,8). Uzun süreli tedavide verapamilin etkinliğinin ve yüksek tolerabilitesinin devam ettiği gösterilmiştir. Midtbq ve arkadaşları yaptıkları çalışmada verapamilin günde genellikle 1 tabletlik (240 SR) dozlarda hipertansiflerin büyük bir çoğunluğunda diyastolik değerleri normal sınırlara indirdiğini göstermiştir (9).

Bizde çalışmamızda bizim popülasyonumuzda verapamil SR 240'ın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesini araştırdık. Çalışmaya 50 esansiyel hipertansiyonlu hasta alındı. Hastaların %16'sı sınır, %22'si hafif, %28'i orta ve %34'ü ağır hipertansiyon idi. 50 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada aldığımız sonuçlar daha önce yapılan araştırma sonuçları ile uygunluk göstermiştir (9). Çalışmamızdaki başarı oranları sınır hipertansiyonda %87.5, hafif hipertansiyonda %90.8, orta şiddet hipertansiyonda %100 ve ağır şiddetteki hipertansiyonda %92'dir. Genel olarak ele alındığında verapamil SR 240 ile tedavi 50 hastanın 34'ünde etkili (%68), 12'sinde yeterli (%24) ve 4'ünde etkisiz (%8) bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen başarı oranları beklenenin üzerinde olup, çalışmamızda yeni yavaş salınımlı verapamil SR 240 mg'in günde genellikle 1 tabletlik dozlarında esansiyel hipertansiyonlu hastaların büyük bir çoğunluğunda diyastolik kan basıncı değerlerini

normal sınırlara indirdiğini göstermiştir. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde tedaviyi kesecek derecede ilaca bağlı istenmeyen yan etki gözlenmedi.

Özetle verapamilin yüksek etkili ve iyi tolere edilen, tedaviye uyumu artıran, hastaların büyük çoğunluğunda günde tek doz ile tedavi imkanı sağlayan bir antihipertansif olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Zidek W, Lose H, Dorst KG, Zumkley H, Vetter H. Intracellular sodium and calcium in essential hypertension. *Klin Wschr* 1982; 60: 859-862.
2. Hulthen UL, Bolli P, Amann FW, Kiowski W, Buhler FR. Enhanced vasodilatation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil. *Hypertension* 1982; 4: 26-31.
3. Schwarz JB, Keefe DL. Prolongation of verapamil elimination kinetics during chronic oral administration. *American Heart Journal* 1982; 104: 198-203.
4. Lewis GRJ, Morley KD, Lewis BM, Bones PJ. The treatment of hypertension with verapamil. *N Z Med Journal* 1978; 612: 351-354.
5. Hornung RS, Jones RI, Gould BA, Sonecha T, Raftery EB. Propranolol versus verapamil for the treatment of essential hypertension. *American Heart Journal* 1984; 108: 554-560.
6. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P, Provvidenza M. Calcium antagonists and diuretics in arterial hypertension: a useful combination. In Reid JL, Pickup AJ. Calcium antagonists and the treatment of hypertension. *Intern Symposium, Amsterdam, 1983. London: Royal Society of Medicine, 1984: 23-30.*
7. Midtbq K, Hals O, Van der Meer J. Verapamil compared with nifedipine in the treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 363-368.
8. Bühler FR, Hulthen UL, Kiowski W, Müller FB, Bolli P. The place of the calcium antagonist verapamil in antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 350-357.
9. Midtbq K, Hals O, Lauve O. A new sustained-release formulation of verapamil in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 1986; 3: 125-132.