

GÜNDE TEK DOZ ENALAPRİLİN ANTİHİPERTANSİF ETKİNLİĞİNİN 24 SAATLİK AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜM TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay ERGENE *, Dr. Ömer KOZAN *, Dr. Ali BAYRAM **,
Dr. İsmet DİNDAR *, Dr. Serdar AKSÖYEK ***, Dr. Oral PEKTAŞ *

* Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ** S.Ü.T.F. İç Hastalıkları ABD,
*** H.Ü. Kardiyoloji ABD

ÖZET

Çalışma, Mart 1992 ile Eylül 1992 tarihleri arasında Koşuyolu kalb ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 39 hastada gerçekleştirildi. Günde tek doz enalapril verilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalara enalapril üst doz 20 mg olacak şekilde uygulandı. Cevabın yetersiz kaldığı olgularda diüretik eklendi. Bu şekilde olguların %74'ünde cevap alındı. Cevap alınan 28 hastada tedavi öncesi ortalama $148 \pm 9/95 \pm 4$ mm/Hg olan kan basıncının $136 \pm 5/87 \pm 4$ mm Hg'ya düştüğü gözlemlendi. ($p < 0.001$). Tedavi öncesi gece 23-07 saatleri arasında ortalama $138 \pm 5/92 \pm 3$ mmHg olan kan basıncının da tedavi sonrası $130 \pm 5/84 \pm 4$ mmHg'ya indiği saptandı ($p < 0.01$). Bir olguda yan etki nedeniyle tedavi durdurulmak zorunda kalındı.

Sonuç olarak tek doz enalaprilin kan basıncı kontrolünde etkin bir antihipertansif ajan olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Enalapril, hipertansiyon.

SUMMARY

Evaluation of Antihypertensive Efficacy of Single Dose Enalapril with 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Thirty-nine patients with mild to moderate hypertension were studied at Koşuyolu Heart and Research Hospital between March 1992 and September 1992. The patients were given increasing doses of enalapril to a maximum dose of 20 mg/day and if necessary diuretic. Ambulatory pressures were monitored at base line and at the end of 4 weeks of treatment in the case of responders. Total responder rate was 74%. Pre and post treatment mean arterial pressures were $148 \pm 9/95 \pm 4$ and $136 \pm 5/87 \pm 4$ mmHg, respectively ($p < 0.001$). Between 2300-0700 hours these values were $138 \pm 5/92 \pm 3$ and $130 \pm 5/84 \pm 4$ mmHg, respectively ($p < 0.01$). Treatment was stopped in one case because of adverse drug effect.

In summary enalapril is well tolerated and once daily administration appeared to be effective in mild to moderate hypertension.

Key Words: Enalapril, hypertension.

GİRİŞ

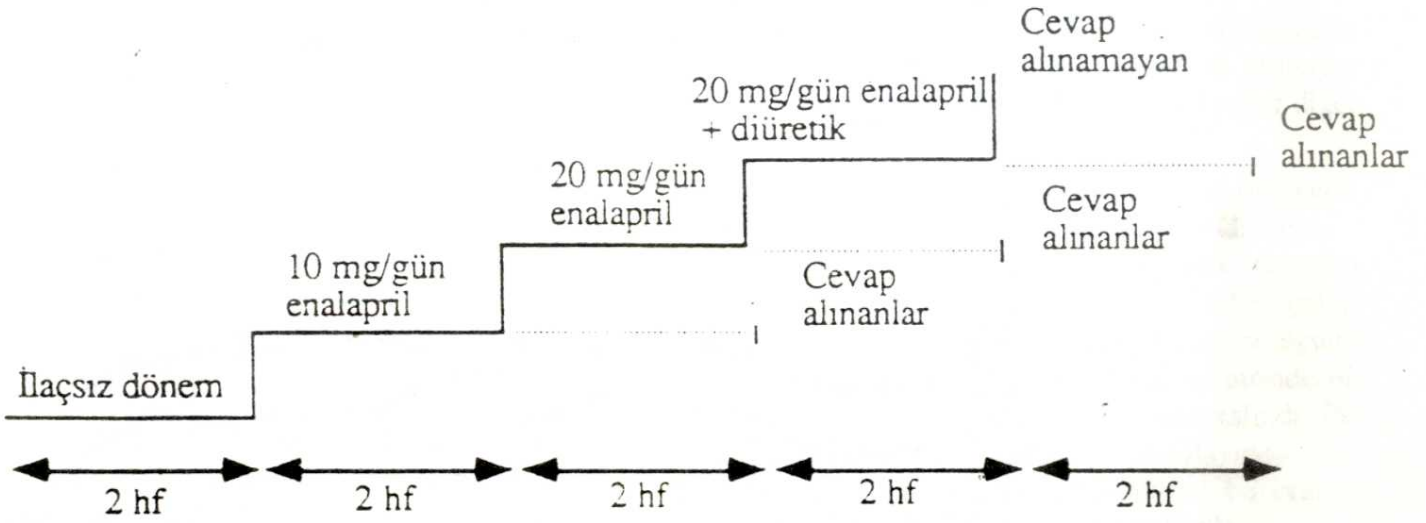
Enalapril oldukça uzun süreden beri kullanımda olan bir anjiyotensin konvertan enzim inhibitörüdür. Enalapril, emilimini takiben süratle farmakolojik olarak aktif formu olan enalaprilat'a çevrilerek antihipertansif etkisini gösterir. Kanda 48-72 saat süresince saptanabilir ve 18-48 saat süreyle biyolojik sistemleri etkilediği bilinmektedir (1). Kan basıncının gün içinde sirkadiyen bir ritim izlediği ve gün içinde belirli bir saatte yapılan kan basıncı ölçümlerinin hastanın fizik aktivitesi, emosyonel durumu ve hangi saatte ölçüm yapıldığı gibi çok çeşitli

faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (2-6). Bu nedenlerle 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı kayıtları hipertansiyonun teşhisi, tedavinin takibi ve tedavi etkinliğinin saptanmasında daha güvenilirdir (7-9).

Çalışmamızda anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü olan enalaprilin, hafif-orta hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz kullanımının antihipertansif etkinliğini 24 saat ambulatuvar kan basıncı izlemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden; yeni tanı ko-



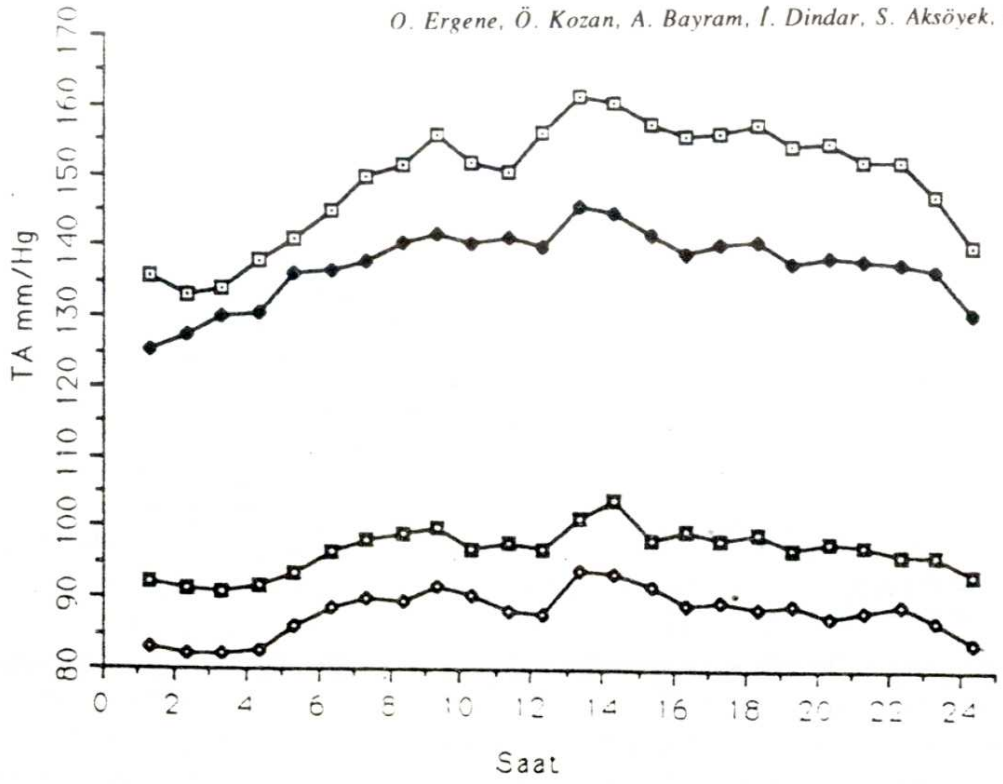
Şekil 1. Enalapril verilen hastalara uygulanan ilaç protokolü

nan veya antihipertansif tedavisi yetersiz, hafif orta hipertansiyonu olan hastalarda yapıldı (Klinik kan basıncı ölçümlerinde diastolik kan basıncı 90-114 mmHg bulunan hastalar). Yeni tanı konan hastalarda 2 hafta içinde 3 kez olmak üzere ayrı günlerde, oturur pozisyonda, 10 dk. dinlenmeyi takiben klinik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Daha önce antihipertansif almakta olan hastalarda ise almakta oldukları ilaç kesilerek aynı yöntemle 2 hafta izlendi. Bu üç ölçümün en az ikisinde yüksek diastolik kan basıncı tesbit edilen hastalara (140/90 mmHg üzerinde bulunan hastalar) 24-saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Takiben sabah saat 9:00'da (her gün aynı saatte) alınmak üzere enalapril 10 mg/gün başlandı. İlaç başlanan hastaların haftada 1 gün olmak üzere koldan kan basıncı ölçümlerine devam edildi. İkinci haftada koldan kan basıncı değerleri 140/90 mmHg altında bulunan hastalar 2 hafta daha izlendi. Bu hastalara 4. hafta sonunda yeniden 24 saatlik ambulatuvar kanbasıncı izlemi yapıldı. İkinci haftada koldan kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda ilaç 20 mg/gün çıkıldı. Doz artırımı yapılan bu hastalarda 2 hafta sonraki koldan kan basıncı ölçümleri 140/90 mmHg'nın altında bulunanlara, 2 hafta daha izlenerek doz artırımından itibaren 4. haftada 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Doz artırımından 2 hafta sonra koldan

kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalara 20 mg/gün enalapril yanında 1/2 tb/gün (Moduretic, merck) (25 mg hidroklorotiyazid+amilorid 2.5 mg) eklendi. Diüretik eklenmesini takip eden 2. haftada koldan kan basınçları 140/90 mmHg altında bulunanlara 2 hafta daha beklenerek 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Doz artırımına ve diüretik eklenmesine rağmen koldan kan basınçları 140/90 mmHg üzerinde seyreden hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Malign ve komplikasyonlu hipertansiyon, sekonder hipertansiyon, gebe ve emziren kadınlar, kontrol altında olmayan diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi hastalıkları olanlar çalışma kapsamına alınmadılar.

Koldan kan basıncı ölçümleri tüm hastalarda oturur pozisyonda civalı sfigmomonometre ile yapıldı. 24 saatlik kayıtlar Accutacker II (Suntech Med Ins Inc) non-invaziv 24 saat ambulatuvar kan basıncı aleti ile ölçüldü. 24 saatlik kayıtlar gece (23-07) ve gündüz her saatte 2 kez olacak şekilde programlandı. Hastalara ambulatuvar kanbasıncı kaydı yapılırken günlük normal aktivitelerini sürdürmeleri söylendi.

Sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Karşılaştırmalarda student-t testi kullanıldı.



Şekil 2 : Tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik kan basıncı takiplerine göre kan basıncı profilleri

BULGULAR

Çalışma başlangıcında 45 olan hasta sayısı, 6'sının ilaç protokolünün gerektirdiği koşullara tam uyum göstermemeleri nedeniyle çalışma kapsamından çıkarıldılar. Bir hastada (%2.5) şiddetli öksürük nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalındı. Çalışmayı tamamlayan 38 hastanın 10'unda (%26) doz artırımı ve diüretik eklenmesine rağmen yeterli cevap alınamadı. Cevap alınan 28 hastanın (%74) 17'si kadın, 11'i erkekti. Yaş ortalaması 52 ± 11 idi.

Tedaviye cevap alınan 28 hastanın 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ortalaması tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $148 \pm 9/95 \pm 4$ ve $136 \pm 5/87 \pm 4$ mmHg olarak bulundu ($p < 0.001$). Bu değerler saat 07-23 için $154 \pm 4/57 \pm 3$ ve $139 \pm 3/88 \pm 2$ mmHg ($p < 0.001$); saat 23-07 için $138 \pm 5/92 \pm 3$ ve $130 \pm 5/84 \pm 4$ mmHg ($p < 0.01$) idi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerine göre kan basıncı profilleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Kan basıncı profilinde görülen sabah hızlı yükseliş, saat 23-09 saatleri arasında tespit edilen en yüksek kan basıncı değeri ile bu saatler arasında saptanan en düşük kan basıncı değeri arasındaki farktan hesaplandı (10). Bu değerler tedavi öncesi ve sonrası için sırasıyla sistolik ve diastolik 19 ± 7 ve 14 ± 8 ; 14 ± 8 , 13 ± 7 , 10 ± 5 mmHg olarak saptandı ($p < 0.05$). Dört olguda (%10) baş ağrısı, 3 ağrıda baş dönmesi (%8), 3 olguda halsizlik (%8), 1 olguda deri döküntüsü (%2.5) şikayetleri oldu. Biri

erkek 8 olguda (%20) kronik kuru öksürük meydana geldi ve birinde bu nedenle tedavi kesilmek zorunda kalındı.

TARTIŞMA

Uzun süreli efektif antihipertansif tedavinin kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (11-13). Antihipertansif tedavinin başarılı olmasındaki en önemli etken hastanın tedaviye uyumunu sağlamaktır. Tedaviye uyum sağlamadaki önemli etkenlerden biri de hastaya mümkün olan en basit tedavi şemasının düzenlenmesidir. Günde tek doz kullanılabilen antihipertansif ajanlar bu uyumun sağlanmasına oldukça önemli katkı yapmaktadır. Kan basıncının gerek normal insanlarda gerekse hipertansif hastalarda sirkadiyen bir ritim izlediğinin bilinmesi ve 02-04 saatleri arasında en düşük seviyelerde seyreden kan basıncının, saat 06-09 arasında süratli bir yükseliş gösterip saat 10 dolayında zirve yapması, antihipertansif ajanların bu dönemi de kontrol etmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (2,3,8,14). Kardiyovasküler ve serebrovasküler atakların sabah saatlerinde daha fazla görülmesi kan basıncının sirkadiyen ritmine uyum göstermekte ve bu ritim ile izah edilmeye çalışılmaktadır (15-18). Hipertansif hastalarda, hedef organ hasarının gün içindeki kan basıncı dalgalanmaları ile doğru orantılı olduğu da bilinmektedir (19).

Tüm bu nedenlerle hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ilacın hastanın sirkadiyen ritmini bozması, kan basıncında aşırı dalgalanmalara neden olmaması, etkinliğini 24 saat devam ettirmesi, gece kan basıncını aşırı düşürmemesi ve sabah hızlı yükseliş dönemini kontrol etmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda sirkadiyen ritmin bozulmadığı ve daha düşük bir seviyede olmak kaydıyla ritmin korunduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda aşırı kan basıncı dalgalanmalarının olmadığı, gece kan basıncındaki düşüşün daha mütedil olduğu ve sabah hızlı yükseliş döneminin ortadan kalkmamakla birlikte daha düşük bir seviyede meydana geldiği görülmüştür (şekil 2). Bu bulgular 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi ile yapılan diğer çalışmalarla uyumludur (20,21).

Çalışmamızda kan basıncının en yüksek değerlerini saat 13-14 arasında elde ettik. Bu saatlerin ambulatuvar kan basıncı aletinin takılış saati olması nedeniyle bu bulgunun arızı olduğunu ve hastaların

emosyonel gerilimine bağlanabileceğini düşünüyoruz.

Enalapril 10 mg, 20 mg ve diüretik eklenmesini takiben elde ettiğimiz cevap oranlarını sırasıyla %37, %59, %74 olarak saptadık. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyum gösteriyordu (22).

Çalışmamızda, diğer çalışmalarda da az oranlarda bildirilen anjiyoödem, fasiyal ödem ve ciddi hipotansiyon gibi komplikasyonlara rastlamadık. Görülen değer komplikasyonlardan bir çoğu diğer çalışmalarla benzerlik gösteriyordu (23,25). Sekiz olguda kronik kuru öksürük meydana geldi ve birinde bu nedenle tedavi sonlandırılmak zorunda kalındı. İlk yapılan çalışmalarda bu oran %1-3 dolayında verilirken son zamanlardaki çalışmalarda bu oranın %24'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir (26).

Sonuç olarak günde tek doz enalaprilin iyi tolere edildiği, 24 saat süresince kan basıncını kontrol altında tuttuğu gözlenmiş ve günde iki doz halinde verilmesinin gerekli olmadığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Williams GH: Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension N Eng J Med 1988; 319:1517.
2. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. Lancet 1978; 1:795.
3. Sirgo MA, Pharm D, Mills RJ, De Quattro V: Effects of antihypertensive agents on circadian blood pressure and heart rate patterns. Arch Intern Med 1988; 148: 2547.
4. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Canson RC: Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 1210.
5. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert MD, et al: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: Comparison of values in normal and hypertensive subjects JAMA 1982; 247:992.
6. Drayer JIM, Weker MA, Hoegge WJ: Whole-day BP monitoring in ambulatory normotensive men. Arch intern Med 1985; 145: 271.
7. Wacker B, Rutschman B, Nussberger J, Brunner H-R: Evaluation of antihypertensive therapy: Discrepancies between office and ambulatory recorded blood pressure. J Hypertens (Suppl 3) 1991; 9:53.
8. Whelton A: Application of ambulatory blood pressure monitoring to clinical therapeutic decisions in hypertension. J Hypertens (Suppl 1) 1991; 9:21.
9. Zackariah PK, Krier JD: Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens (Suppl 1) 1991; 9:7.
10. Schrader J, Schoel G, Buhl Schürmer H, et al: Comparison of the antihypertensive efficiency of nitrendipine, metoprolol, mepindolol and enalapril using ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. Am J cardiol 1990;66:967.
11. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970;213:1143.
12. Smith WM: Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial Circ Res (SUPPL 1) 1977; 40:98.
13. Schoenberger JA: Emerging benefits of angiotensin converting inhibitors versus other antihypertensive agents. Am J Med (Suppl 4A): 1988;84:30.
14. Parati G, Pomidossi G, Albina F et al: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5:93.
15. Muller JE, Stone PH, et al: circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Eng J Med 1985; 313-5.
16. muller JE, Ludmen PL, Willich SN, et al: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987; 75: 131.
17. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, et al: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. Neurosurgery 1985; 17:901.
18. Nadermanee K, Intarachot V, et al: Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men. Circulation 1987; 60:494.

19. Perloff D, SOKOLOW M: The representative blood pressure usefulness of office, basal home and ambulatory readings. *Cardiovasc Med* 1978; 3:655.
20. Frewin DB, Ryan GJ, Rennie GC: Comparison of the efficacy of captopril and enalapril given once daily for the treatment of hypertension: A study using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Pharmacol* 1991;31:327.
21. Applegate WB, Borhani N, De Quattro V, et al: Comparison of labetalol versus enalapril as monotherapy in elderly patients with hypertension: results of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Med* 1991; 90:198.
22. Sasono P, Chatellier G, Billaud E, et al: Comparison of increase in the enalapril dose and addition of hydrochlorothiazide as second step treatment of hypertensive patients not controlled by enalapril alone *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:314.
23. Weber MA: safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Am J Med (Suppl 4A)* 1988;84:16.
24. Coulter DM, Edwards IR: Cough associated with captopril and enalapril. *Br Med J* 1987; 294:1521.
25. Irvin JD, Viav JM: Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril *Am J Med* 1986; 81:46.
26. Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS: Prevalance of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Med* 1988; 85:887.