

PERİNDOPRİL'İN ANTİHIPERTANSİF ETKİ VE KABUL EDİLEBİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Koray TUNCER¹, Birsnel KAVAKLI², Ali PİLLİ³, Ali YAYLA⁴

Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü olan perindopril, 51 hastada (34 kadın, 17 erkek) iki ay süre ile kullanılmış, etkinlik ve kabul edilebilirliği değerlendirilmiştir. İki aylık tedavi sonunda yatar durumdaki sistolik kan basıncı ortalama 21 mmHg (163.9±1.5 mmHg'dan 141±1 mmHg'ya) ve diastolik kan basıncı ortalama 15 mmHg (102.8±0.4 mmHg'dan 87±0.4 mmHg'ya) kadar düşmüştür. Günde bir kez 4 mg ya da 8 mg perindopril, hastaların %92'sinde kan basıncını normal değerlere indirmiştir. İki hastada (%3.8) öksürük nedeni ile tedavi kesilmiştir. Perindopril ile yapılan bu çalışmada düşük yan etki insidansı, yüksek hasta uyumu ve tek başına antihipertansif etkinlik kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur.

THE EVALUATION OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT AND TOLERABILITY OF PERINDOPRIL

Perindopril, the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibiting drug, was used on 51 patients (34 female, 17 male) for two months, the effectiveness and tolerance was evaluated. After two months of treatment patients in horizontal posture presented with decreased systolic and diastolic blood pressures by 21 mmHg (from 163.9±1.5 mmHg to 141±1 mmHg) and by 15 mmHg (from 102.8±0.4 mmHg to 87±0.4 mmHg) respectively. A daily dose of 4 or 8 mg of perindopril resulted in reduction of blood pressure to normal values in 92% of the patients. In two patients (3.8%), the treatment was discontinued due to excessive cough. Low incidence of side effects, high patient adaptation and an acceptable level of antihypertensive effects (even when used singly) were observed.

Hipertansiyon çağımızın en sık rastlanan hastalıklarından biri olup, arteriyel kan basıncının normalin üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır. Hipertansiyon ciddi kardiyovasküler hastalık ve erken ölümlerin doğrudan nedenidir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, felç ve koroner hastalıklar hipertansiyonlu kişilerde normal tansiyonlu kişilere göre 2-3 kat fazla görülmektedir.

Farklı toplumlarda yapılan taramalara göre hastalığın görülme sıklığı %5-20 arasında değişmekte ve yaşla bu oran giderek yükselmektedir (%15-25). Yurdumuzda yapılan çalışmalarda hipertansiyon sıklığı %12-14 arasında tespit edilmiştir (4).

Hipertansiyon olgularının %4-6'sı primer-esansiyel hipertansiyondur ve non-farmakolojik ve/veya farmakolojik tedaviye gereksinim gösterirler. Tedavi ömür boyu kesintisiz sürecektir. Bu nedenle kullanılacak ilacın yan etkileri ve olumsuz yönleri iyi bilinmelidir.

Bu çalışmada, uzun etkili bir ACE inhibitörü olan perindopril'in hipertansif hastalarda iki ay süre ile etkinlik ve kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1993 yılı Temmuz ayı içinde İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve rastgele yöntemle seçilen hipertansif hastalara önce tüm antihipertansif ilaçları kesilerek tek kör şartlar altında bir ay süre ile plasebo verilmiştir. Bu hastalar içinden bir ay sonundaki, yatar durumda diastolik kan basıncı 95 mmHg'dan fazla ve 125 mmHg'dan az olan 18-70

yaş arası 51 hasta (34 kadın, 17 erkek) çalışmaya alınmıştır.

Sekonder hipertansiyon, son altı ay içinde geçirilmiş MI ya da felç öyküsü, stabil olmayan anjina pectoris, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi 30 ml/dak'nın altında), hipertansiyona ek olarak malign hastalıkların varlığı, demans, hamilelik ya da süt verme hali, ACE inhibitörlerine karşı hassasiyet olması, alkol ya da ilaç bağımlılığı öyküsü, iki ya da tek taraflı renal arter stenozu bulunanlar, çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalarda perindoprilin hematolojik ve biyokimyasal olarak; eritrosit, hematokrit, hemogloblin, lökosit, trombosit, sodyum, potasyum, glikoz, total kolesterol, tirgliserid, üre, kreatinin düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hastaların kan basınçları, yatar durumda ve ayakta bir civalı sfigmomanometre ile ölçülmüştür. Yatar durumdaki kan basıncı değerleri, on dakika dinlenme döneminden sonra yapılan üç ölçümün aritmetik ortalaması olarak alınmıştır. Ayakta kan basıncı ölçümü ise, iki dakika ayakta durduktan sonraki tek ölçüm olarak alınmıştır.

Çalışmaya kabul edilen hastalara bir ay süre ile sabah kahvaltısından sonra alınmak üzere günde bir kez 4 mg perindopril verilmiştir. Bir ay sonunda diastolik kan basıncı 95 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda, yine günde bir kez olmak üzere doz 8 mg'a yükseltilmiştir.

Çalışma süresince başka herhangi bir antihipertansif tedaviye, kalsiyum kanal blokleri, B-bloker, diüretik, potasyum tutucu ilaçlar ve potasyum kullanımına izin verilmemiştir.

Hastalar çalışma süresince ayda bir kez olmak üzere iki kez kontrol edilmiştir. Kontrollerde ayakta ve yatar konumda TA ve kalp hızı ölçümü, yan etki yönünden sorgulama, hematolojik ve biyokimyasal testler ve tam bir fizik muayene yapılmıştır.

Sonuçlar, Student t-testi ile değerlendirilmiştir.

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şef Muavini

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

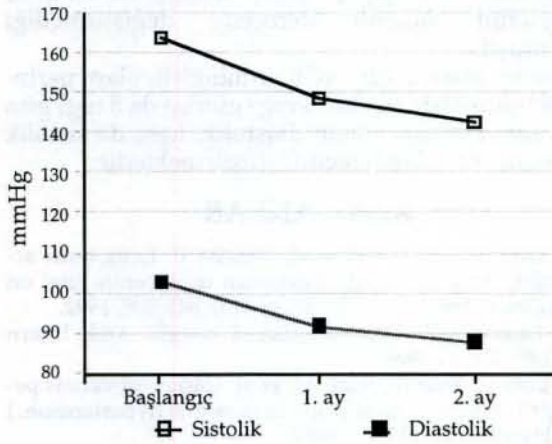
⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şefi

Tablo I. Yatar Durumda Ölçülen Kan Basıncı Değişimleri

Değişkenler	n	Başlangıç değerinden ortalama sapma	1 ay	2 ay
Yatar durumda sistolik kan basıncı (mmHg)	49	163.9±1.5	-14.8*	-20.9*,**
Yatar durumda diastolik kan basıncı (mmHg)	49	102.8±0.4	-10.6*	-14.6*,**

* plaseboya göre anlamlı (p<0.001)

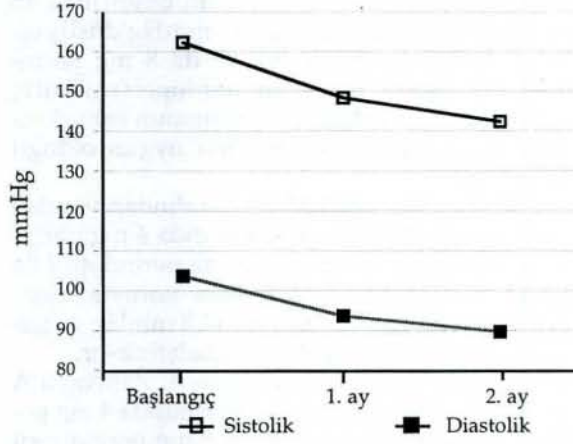
** 1. aya göre anlamlı (p<0.001)

**Şekil 1. Yatar durumda kan basıncı değişiklikleri****Tablo II. Ayaktayken Ölçülen Kan Basıncı Değişimleri**

Değişkenler	n	Başlangıç değerinden ortalama sapma	1 ay	2 ay
Ayaktaki sistolik kan basıncı (mmHg)	49	162.9±1.4	-13.8*	-19.8*,**
Ayaktaki diastolik kan basıncı (mmHg)	49	104.2±1.1	-10.2*	-14.4*,**

* plaseboya göre anlamlı (p<0.001)

** 1. aya göre anlamlı (p<0.001)

**Şekil 2. Ayaktayken ölçülen kan basıncı değişiklikleri**

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 hastadan ikisi (%3.8) öksürük yakınması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma sonunda 49 hastadan 45'inde (%92) kan basınçları normal değerlere inmiştir. Yatar durumdaki sistolik ve diastolik kan basınçlarında (Tablo I, Şekil 1, p<0.001) ve ayaktayken ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçlarında (Tablo II, Şekil 2, p<0.001) başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüşler elde edilmiştir.

Otuzüç hastada 4 mg perindopril ile (%67.4), 12 hastada 8 mg perindopril ile (%24.6) kan basınçlarının normal değerlere düşmesi sağlanmıştır (Şekil 3). Sadece dört hasta doz 8 mg'a çıktığı halde kontrol altına alınamamıştır.

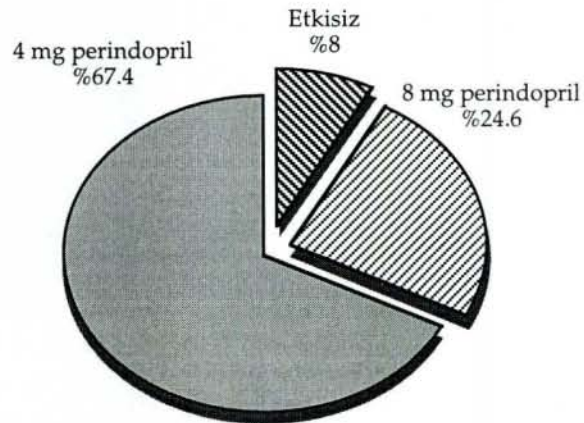
Hastaların vücut ağırlıklarında başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.46).

Hastaların kalp atım hızlarında, yatar durumda ve ayakta minimal azalma saptanmış ise de klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Dört kadın hastada öksürük yakınması olmuş, ancak sadece ikisi tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. İki hastada uyku bozukluğu, bir hastada kulak çınlaması ve bir hastada ise bulantı yakınması olmuş, ancak bu yakınmalar tedavinin kesilmesine neden olmamıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

Perindopril ile 51 hasta üzerinde yapılan çalışmada, bu ilacın düşük yan etki insidansı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde güvenilirlik profiline sahip olduğu doğrulanmaktadır. Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan has-

**Şekil 3. Perindopril'in tedavi etkinliği**

Tablo III. Yan Etki İnsidansı

Semptomlar	Toplam	İnsidans (%)
Öksürük	4	7.6
Uyku bozukluğu	2	3.8
Bulantı	1	1.9
Tinnitus	1	1.9

talarda, hedeflenen kan basıncı günde 4 ya da 8 mg tek doz perindopril ile sağlanmış ve sürdürülmüştür. Bir aylık tedavi sonunda 33 hastada (%67.4) 4 mg perindopril ile kan basıncı normale dönmüştür. Bir aylık tedavi sonunda yanıt alınamayan hastalarda doz 8 mg'a çıkıldığında 12 olguda (%24.6) kan basıncı normale dönmüş ve tedaviye yanıt oranı toplam %92 olmuştur. Diastolik kan basıncında 15 mmHg, sistolik kan basıncında 21 mmHg düşüş olmuştur. Günde tek doz 4 mg ya da 8 mg perindopril'in tek başına etkin bir antihipertansif ilaç olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmanın sonuçlarının daha önce yapılan çalışmalarla uygun olduğu görülmektedir.

Lees K, Reid SL, Scott M (3), tarafından yapılan iki aylık perindopril çalışması sonunda 4 mg perindopril ile olguların %66.8'inde, 8 mg perindopril ile hastaların %24.2'sinde kan basıncı normale dönmüştür. Diastolik kan basıncında 14.8 mmHg ve sistolik basınçta 22.3 mmHg düşme gözlenmiştir.

Aynı şekilde Turston H, Mimran A, Zanchetti A (5), iki aylık perindopril çalışması sonunda 4 mg perindopril ile olguların %68.1'inde, 8 mg perindopril ile %23.9'unda kan basıncı normale dönmüştür. Diastolik kan basıncında 14.9 mmHg ve sistolik kan basıncında 22 mmHg düşüş gözlenmiştir.

Ülkemizin de dahil olduğu bir perindopril çalışmasında, iki ay sonunda 14.8 mmHg diastolik, 21.2 mmHg sistolik kan basıncı düşüşü saptanmış; has-

talının %88.8'inde kan basıncı kontrol altına alınmıştır (1).

Tedaviyi yarıda kesme nedeni öksürük (%3.8) olmuştur. Bu sonuç daha önce perindopril ile yapılan bir araştırmada elde edilen sonuca yakındır. 856 hastada 21 ay süre ile yapılan bu çalışmada toplam öksürük insidansı %7 (%2.2 tedavinin kesilmesine neden olmuş) olarak bulunmuştur (1).

Öksürük yakınmasının kadın hastalarda daha çok olduğu bildirilmiştir (2). Bu çalışmada da öksürük yakınması olan hastaların tümü kadın olduğu için, bu sonuçla uyum göstermektedir.

Perindopril'in hematolojik parametreleri; glukoz (başlangıç: %99.8 mg, bitiş: %98.4 mg); total kolesterol (başlangıç: 194.3 mg/dl, bitiş: 193.6 mg/dl); trigliserid (başlangıç: 140.8 mg/dl, bitiş: 140.79 mg/dl); üre (başlangıç: 39.8 mg/dl, bitiş: 39.79 mg/dl); kreatinin (başlangıç: 1.2 mg/dl, bitiş: 1.22 mg/dl); potasyum (başlangıç: 4.2 mEq/l, bitiş: 4.1 mEq/l) düzeylerini anlamlı derecede değiştirmedığı görülmüştür.

Sonuç olarak, bir ACE inhibitörü olan perindopril optimal dozu olan 4 mg/gün ya da 8 mg/gün ile 24 saat süresince hem diastolik, hem de sistolik kan basıncını anlamlı ölçüde düşürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Degante JP, Leeman M, Desche P. Long-term acceptability of perindopril: European multicentre trial on 856 patients. *Am J Med.* 92 (Suppl 413): 845-905, 1992.
2. Gibson GR. Enapril-induced cough. *Arch Intern Med.* 149: 2710-3, 1989.
3. Lees K, Reid JL, Scott M, et al. Captopril versus perindopril: a double blind study in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 3: 17-22, 1989.
4. Önen KH, Sunan G, Berkarda B. Türk halkında arter basıncı değerleri ve hipertansiyon üzerinde araştırma. 18. Milli Türk Tıp Kongresi, Ankara Çelik Cilt Matbaası. İstanbul 21-1964.
5. Thurstan H, Miuran A, Zarchetti A, et al. A double-blind comparison on perindopril and atenolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 4: 547-52, 1990.