

SUBLİNGUAL CAPTOPRİL İLE HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİ

Rahmi IRMAK¹, ALİ YAYLA²

Hipertansif krizli 20 hastada sublingual captoprilin etkisini ve güvenilirliğini araştırdık. Yaş ortalaması 54 olan hipertansif krizli 20 hasta incelendi. Hastalar 25 mg captoprili tablet olarak dil altında emerek aldılar. Hastaların kan basıncı ve kalp atım hızı ilaç vermeden önce ve ilaç verdikten sonra 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalarda oturur pozisyonda ölçüldü. Kan basıncı ilk 5 dakikadan itibaren düşmeye başladı. Ortalama maksimal düşme ilk 30 dakika içinde oluştu. Bu etki 2 saat boyunca devam etti, kalp hızında değişme olmadı. Bizim incelememizin sonuçları gösterdi ki sublingual captopril hipertansif kriz tedavisinde etkili ve güvenlidir, hiçbir yan etkisi yoktur.

THE THERAPY OF HYPERTENSIVE CRISIS WITH SUBLINGUAL CAPTOPRIL

We evaluated the efficacy and safety of sublingual captopril as an acute hypertensive therapy in 20 patients with hypertensive crisis. Twenty patients (mean age 54 years) presenting with hypertensive crisis were studied. The patients dissolved one 25 mg tablet of captopril under the tongue. The patients' blood pressure and heart rates were measured in the sitting position before and at 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes after drug administration. Blood pressure began to decline in five minutes after captopril administration. Mean time of maximal reduction was within 30 minutes. This effect was maintained over two hours. The results of our study indicate that sublingual captopril has no side effects and is an effective drug in patients with hypertensive crisis.

Hipertansif aciller, kan basıncının ciddi olarak yükseldiği, hastanın hayatını ve vital organ fonksiyonlarını tehdit eden ve tedavisi gereken durumdur. Hipertansif kriz insidansı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda %1 civarındadır (6).

Semptomların ortaya çıkmasında kan basıncının seviyesinden ziyade, yükselme hızı rol oynar (4). Hipertansif aciller:

1. Kan basıncının bir saat içinde düşürülmesi gerekenler (hipertansif ensefalopati, malign hipertansiyonla birlikte akut sol ventrikül yetersizliği, Akut miyokard infarktüsü, unstabil anjina pektoris, dissekan aort anevrizması, progressif böbrek yetersizliği ve eklampsi),

2. Kan basıncının 24 saat içinde düşürülmesi gerekenler (end organ disfonksiyonu olmaksızın ciddi veya akselere hipertansiyon), olarak ikiye ayrılır (4). Birinci grubun tedavisinde genellikle parenteral ilaçlar (sodyum nitroprussid, diazokside, trimetorphan camyslate, nitroglicerine, labetalol ve hydralazin) kullanılır. İkinci grupta ise oral verilen ilaçlar (clonidine, nifedipine, captopril ve labetalol) kullanılır (4). Parenteral kullanılan medikasyonlarda hastanın bir yoğun bakım servisinde devamlı hemodinamik monitörizasyonu gerektiğinden, genellikle acil servislerde oral etkisi hemen başlayan, aşırı hipotansiyon yapmayan yan etkileri çok az olan ve devamlı takip gerektirmeyen ilaçların kullanılması tercih edilmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada dilaltı nifedipine (5) ve dilaltı captoprilin (11) hipertansif kriz tedavisinde etkin ve emin bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Biz de, captoprilin hipertansif kriz tedavisinde etkinliğini araştırmak için acil polikliniğine başvuran hastalar üzerinde bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Polikliniği'ne müracaat eden ve acilen tedaviyi gerektiren yaşları 33 ila 70 arasında değişen (ortalama 54 yaş) 20 hasta çalışma kapsamına alındı. Bunların 17'si kadın, üçü erkek idi. Bütün hastaların 210±20 mmHg sistolik, 115±15 mmHg diastolik kan basınçları vardı. Bunlardan biri yeni tanı konulan bir hasta idi, diğerleri ise eski hipertansiflerdi. Hastalardan 13'ünün kullandığı ilaçları düzensiz aldığı, bir hastanın hiç ilaç kullanmadığı, altı hastanın ise düzenli ilaç kullandığı saptandı. Hastaların semptomları, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, burun kanaması, bulantı, fenalık hissi, göz kararması ve nefes darlığı şikayetlerini kapsıyordu. Kan basınçları hasta oturur pozisyonda iken 2 dakika arayla üç defa ölçüldü. Kan basıncı 190/110 mm Hg'nin üzerinde olan hastalar seçilerek çalışma kapsamına alındı. 25 mg captopril parçalanarak dil altında emdirildi. Bütün hastalara bilgi verilerek çalışmaya katılması için onayları alındı.

Bu ölçülerden sonra 25 mg'lık captopril sublingual verilerek çalışma başladı. Captopril tablet ortalama 3.5 dakikada dil altında eridi. Kan basıncı captopril emdirildikten sonra 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalarda ölçüldü. Kan basıncı düşmeyen hastalarda bir 25 mg captopril daha verildi. Captoprille tedaviye cevap verenlerde geleneksel ölçümlere devam edildi ve bunlar kaydedildi.

BULGULAR

Yirmi hasta (17 kadın ve 3 erkek: ortalama yaş 54) incelemeye alındı. Bunların sekizinde (%40) baş ağrısı, sekizinde (%40) dinlemekle kardiovasküler semptomlar, altısında (%30) baş dönmesi, dördünde (%20) göğüs ağrısı, ikisinde (%10) epistaksis, birinde (%0,5) bulantı, birinde (%0,5) göz kararması ve birinde (%0,5) fenalık hissi tespit edildi.

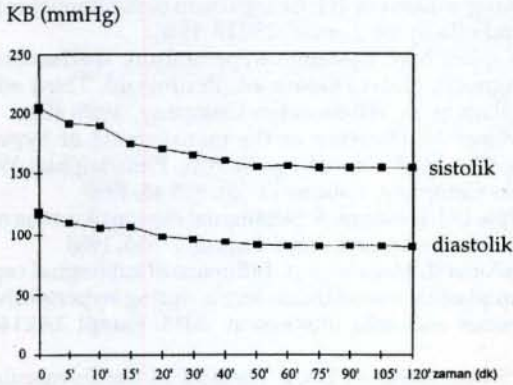
Captoprilin kan basıncı üzerine etkisi dilaltında

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Başasıstanı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şefi

emildikten beş dakika sonra başladı. İlk beş dakikada sistolik kan basıncı ortalama 15 mm Hg ($p<0.02$), diyastolik kan basıncı 7 mm Hg ($p<0.01$) düştü. En fazla düşme ilk 30 dakika içinde oluştu. 50. dakikaya kadar sistolik ve diyastolik tansiyon düşmeye devam etti. 50. dakikadan sonra 120. dakikaya kadar sistolik ve diastolik tansiyon stabil seyretti. Captopril çiğnetildikten sonra kalp atım hızında anlamlı bir değişim olmadı. Nabız 73 ± 8 /dk civarında seyretti.

Captoprilin 20 hasta üzerinde kan basıncını nasıl düşürdüğünü Şekil 1'de görmekteyiz. Bu çalışmamızda hiçbir hastada hipotansiyon oluşmadı. Yalnız dört olguda yeterli düşme sağlanamadığı için, ilave olarak nifedipin verildi. Bu işlem captopril verildikten iki saat sonra yapıldı.



Şekil 1. Dilaltı captopril verilen hastaların ortalama sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki değişiklikler

Captopril verildikten sonra ilk beş dakikada hiçbir hastanın tansiyonu normal sınırlara düşmedi. Yalnız bir olguda 10. dakikada, bir olguda 15. dakikada, bir olguda 20. dakikada, iki olguda 30. dakikada, dört olguda 40. dakikada, iki olguda 50. dakikada, bir olguda 60. dakikada, bir olguda 75. dakikada, üç olguda 90. dakikada tansiyon arteryel normale düştü. Dört olguda normale düşme gözlenmedi. Böylece 16 olguda (%80) 90. dakikaya kadar tansiyon arteryel normal sınırlara inmiş oldu. Dört olguda (%20) tansiyon arteryelde düşme gözlenmedi, ancak normal sınırlara inmedi.

TARTIŞMA

Hipertansiyonda beyin, kalp ve böbrek tehdit altındaki en önemli üç organdır. Hipertansif ensefalopati, intraserebral hemoraji, serebral infarktüs, akut sol ventrikül yetmezliği, miyokard infarktüsü, anjina pectoris, aort diseksiyonu, böbrek yetmezliği meydana gelebilir.

Hipertansiyonlu hastalarda, serebral ve miyokardial otoregülasyonun bozulduğu dikkate alınarak, kan basıncının ani ve aşırı düşürülmesinden kaçınılmalıdır. İlk 24 saatte, hastanın ortalama kan basıncı %30 civarında düşürülmelidir.

Hipertansif krizde kullanılacak ideal bir ilaç, selektif olarak beyin, miyokard ve böbrekte vazodilatasyon yapmalı, etkisi hızlı başlamalı, uzun sürmeli, hipotansiyon ve rebound riski minimal olmalı, yan etkileri az olmalı ve kolay uygulanabilir.

Na-nitroprusid hipertansif krizde tercih edilen bir ilaçtır. Ancak kullanımı intravenöz yolla sınırlıdır, etkisinin hemen başlaması ve derin hipotansiyon yapabilmesi nedeniyle yoğun bir hemodinamik monitorizasyon gerektirmektedir. Ayrıca Na-nitroprusid (keza diazoksida) bütün vücutta genel bir vazodilatasyon meydana getirdiğinden kan, kalp ve beyinden diğer alanlara shunt olabilmekte, neticede serebral kan akımında azalma ortaya çıkabilmektedir (2). Na-nitroprusid kullanırken fetal hipotansiyon, kardiyak arrest, siyanid ve tiosiyanat toksisitesi olabileceği hatırlanmalıdır (3).

Hipertansif acillerde kullanılabilen diazoxide, parenteral form halinde labetalol, alfametildopa ve hidralazine ülkemiz ilaç piyasasında bulunmamaktadır. Bir adrenerjik nöron blokörü olan reserpinin parenteral preparatı, ülkemizde halen hipertansif kriz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilacın sedasyon, halsizlik, kabus görme, ciddi mental depresyon ve extrapiramidal belirtiler gibi yan etkileri düşük dozda görülebilmektedir. Peptik ülseri olduğu bilinenlerde kullanılmaz. Bu sebeplerle, son yıllarda reserpinin acil hipertansiyonda kullanımı azalmıştır (1). Özellikle sedasyon yapıcı etkileri nedeniyle baş ağrısı, ajitasyon, letarji, konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi belirtileri bulunan bir hipertansif krizde, tabloyu karıştırmaları göz önüne alınarak reserpin ve metildopa kullanımından sakınılmalıdır. Kaldığı parenteral verilen reserpinin etkisi 20-30 dakikada başlamaktadır. Paranteral furosemid, acil hipertansiyon tedavisinde kullanılabilen bir ilaçtır. 15 dakika içinde etkisi başlamaktadır. Ancak özellikle hipotansiyonlu hastalarda, ventriküler ektopiyi artırabileceği göz önünde tutulmalıdır (7). Ayrıca oluşan volüm kaybı, renin-angiotensin ve sempatik sinir sistemini stimüle ederek vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonuna sebep olabilmektedir. Bu sebeplerle furosemid hipertansif kriz tedavisinde primerden ziyade yardımcı bir tedavi unsuru olarak düşünülmelidir (4). Volüm kaybı olan hipertansif hastalarda ise hiç kullanılmamalıdır (3).

Nifedipine, kalsiyum antagonistleri içinde en potent vazodilatatördür. Vazodilatatör etkisi, özellikle yüksek vazokonstriktör tonuslu damarlarda daha belirgindir (2). Uygulamadan sonra, kardiyak debi ve atım hacmi artar, periferik vasküler rezistans azalır. Çalışmalar nifedipinin, koroner ve serebrovasküler yatağı selektif olarak dilate ettiğini göstermiştir (3). Serebral kan akımında %10-20 civarında bir artış olur, ayrıca renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızını da artırır (4). Nifedipine'nin bu etkisi, hipertansif kriz tedavisinde en ciddi komplikasyon olan serebral hipoperfüzyon yönünden bir avantaj teşkil eder. Kapsül formunun ağızda kolaylıkla patlatılabilmesi, büyük bir uygulama kolaylığı sağlar. Nifedipine tedavisinde görülen yan etkiler, refleks sempatik aktivasyona bağlıdır. Yüzde flushing, çarpıntı, baş ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. Bunlar genellikle geçici olmaktadır. Ciddi aort stenozu, ciddi kalp yetmezliği ve önceden nifedipine intoleransı olan olgularda kullanılması sakıncalıdır (8).

Bir angiotensin-converting enzim inhibitörü olan captoprilin hipertansif krizde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar 1985 yılından itibaren bil-

dirilmiştir (5, 11, 12). Bu çalışmalarda captoprilin etkisinin dilaltı verilmesinden 5-10 dakika sonra başladığı, etkinin en az iki saat sürdüğü, kısa süreli konjunktival konjesyon haricinde hiç yan etki görülmediği bildirilmektedir. Bilateral renal arter stenozu, tek böbreklilerde renal arter stenozu captopril kullanımına kontrendikasyon teşkil eder; ayrıca böbrek yetersizliği ve kollajen vasküler hastalığı olanlarda da ilacı kullanırken dikkatli olunmalıdır (6).

Captopril angiotensin-2'nin yapımını engellemekte, kinin kallikrein sistemini etkilemekte ve vazodilatör prostaglandinlerin yapımını artırarak hipotansif etki meydana getirmektedir. Volüm yüklenmesi ve düşük plazma renin aktivitesi olanlarda captoprilin etkisi olmadığı bildirilmektedir (4). Bir çalışmada hipertansif acillerde captopril verilmesinden sonra kan basıncında meydana gelen düşme, tedavi öncesi norepinefrin, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur. Halbuki tedaviden sonra sadece norepinefrindeki azalma, kan basıncındaki düşmeyle orantılı gözükmiştir (9). Bu bulgular hem elde edilen hipotansif cevapta, hem de captopril verilmesinden sonra refleks taşikardi ortaya çıkmamasında, norepinefrindeki azalmanın en önemli rolü oynadığını göstermektedir. Nitekim çalışmamızda captoprille tansiyon arteryelin 5. dakikadan itibaren anlamlı bir şekilde düşmeye başladığını saptadık. Captoprilin sempatik inhibisyon etkisi, barorefleks duyarlılığını artırmayışı, parasempatik aktivitede bir artış oluşturması, hipertansif kriz tedavisinde ona avantajlar sağlamaktadır (10). Bu sebeple olgularımızda da görüldüğü gibi, yan etkiler daha az oranda ortaya çıkmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği olan

hastalara da verilebilmesi, onun bir diğer üstünlüğüdür. Sonuç olarak, hipertansif krizlerde captoprilin etkin bir biçimde kan basıncını düşürdüğü ve iyi tolere edildiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Benowitz NL, Bourne HR. Antihypertensive agents, Basic and Clinical Pharmacology, Katzung BG, ed. Third edition, Beirut: Appleton and Lange, 1987; 114.
2. Bertel O, Conen D. Treatment of hypertensive emergencies with the calcium channel blocker nifedipine. *AJM.* 31(suppl 14A):11, 1985.
3. Eldroth AG, Aolt MJ. Efficacy and safety of sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *AJM.* 19 (suppl 14A): 11, 1985.
4. Ferguson RK, Peter HV. Hypertensive emergencies and urgencies. *JAMA.* 255: 1607, 1986.
5. Hauger-Klavene JH. Comparison of sublingual captopril and nifedipine. *Lancet.* 25:219, 1986.
6. Kaplan NM. Systemic hypertension, mechanisms and diagnosis. *Heart Disease ed. Braunwald, Third edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; 853.*
7. Moser M. Diuretics in the management of hypertension, *The Med Clin of North Am. Philadelphia: WB Saunders Company, Volume 71 (5): 935-45, 1987.*
8. Opie LH, Jennings A. Sublingual captopril versus nifedipine in hypertensive crisis. *Lancet.* 7: 555, 1985.
9. Polonia JJ, Montreiro A. Influence of sublingual captopril on plasma catecholamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion. *AJM.* (suppl 3A):148, 1988.
10. Schneeweiss A. Drug Therapy in Cardiovascular Disease. *Lea and Febiger, Philadelphia: 1986, 142-160.*
11. Sublingual captopril: urgent BP reduction without tachycardia (editorial), *Modern Medicine.* 56: 38, 1988.
12. Tscholar W, Belz GG. Sublingual captopril in hypertensive crisis. *Lancet.* 6: 34, 1985.