

Esansiyel Hipertansiyonda Lisinopril ve Losartanın Ambulatuvar Kan Basıncı Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Uz. Dr. Hasan VURAL, Uz. Dr. Timur TİMURKAYNAK, Doç. Dr. Bülent BOYACI, Doç. Dr. Rıdvan YALÇIN, Prof. Dr. Atiye ÇENGEL, Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu çalışma esansiyel hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörü olan lisinopril ile AT1 reseptör antagonisti olan losartanın klinik ve ambulatuvar kan basıncı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmamızda yaşları 33 ile 67 (ortalama 48.1 ± 7.5) arasında değişen hafif orta derece hipertansiyonu olan 60 (27 erkek, 33 kadın) hasta değerlendirildi. Rutin laboratuvar incelemeleri, klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldıktan sonra hastalar lisinopril 10 mg ya da losartan 50 mg alacak şekilde iki tedavi grubuna randomize edildi. 4 hafta sonra sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 90 mmHg'in üzerinde olan hastaların ilaç dozları iki katına çıkıldı. Rutin laboratuvar incelemeleri, klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ve ekokardiyografik ölçümler tedavinin 12. haftasında tekrarlandı.

Losartan ve lisinopril ile klinik SKB ve DKB değerlerinde $20.8/15.2$ mmHg, $16.8/12.2$ mmHg, 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerlerinde $15.1/9.9$ mmHg, $13.6/8.5$ mmHg azalma kaydedildi. Losartan klinik SKB ve DKB değerlerinde lisinopri ile göre daha anlamlı düşüş sağladı. Her iki ilaç da mikroalbuminüriyi azalttı.

Sonuç olarak esansiyel hipertansiyon fizyopatolojisinde renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve anjiyotensin II'nin rollerini daha iyi aydınlatılabilmek için, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin karşılaştırılacağı daha çok hasta ile daha uzun süreli büyük çalışmalara gerek olduğu görüşüne varıldı.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, anjiyotensin reseptör blokleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Hipertansiyon tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından biridir. Kardiyovasküler sisteme ait hastalıklara bağlı hastalık ve ölüm nedenlerinin başında gelen hipertansiyona sık-

lıkla diğer risk faktörleri ve hastalıklar eşlik etmekte; hedef organ hasarı görülebilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde basamak tedavisi anlayışı, günümüzde yerini, kan basıncı yüksekliğinin derecesi, hedef organ hasarının olup olmaması, kardiyovasküler hastalık bulunup bulunmaması ve diğer risk faktörlerinin varlığını da dikkate alan; kısacası hastaya bir bütün olarak yaklaşan; farklı bir antihipertansif tedavi anlayışına bırakmıştır (1-3).

Renin-anjiyotensin sistemi başlıca medyatörü olan anjiyotensin II aracılığıyla hipertansiyon ve hedef organ hasarlarının fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri sistemik ve lokal ACE aktivitesini inhibe ederek; anjiyotensin reseptör antagonistleri ise reseptör blokajı yaparak anjiyotensin II'nin etkilerini inhibe ederler (4-6).

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu rutin klinik kullanım için önerilmemekle birlikte özellikle beyaz önlük hipertansiyonunun tanısında fayda sağlamakta, ilaçların antihipertansif etkinliklerini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (7-9). Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile elde edilen ölçümler ile sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri gibi hedef organ hasarları arasında klinik kan basıncı ölçümlerine göre daha kuvvetli ilişki saptanmıştır (10, 11).

Günümüzde başarılı bir antihipertansif tedavinin sadece klinik kan basıncını kontrol etmekle kalmayıp, 24 saat içindeki yükselmeleri de en aza indirebilmesi beklenmektedir.

Bu çalışma, renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin II üzerine farklı mekanizmalar ile inhibitör etki gösteren iki ilacın, ACE inhibitörü olan lisinopril ile selektif anjiyotensin II reseptör antagonisti olan lo-

Alındığı tarih: 14 Ağustos, revizyon 3 Ekim 2000
Yazışma adresi: Dr. Timur Timurkaynak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06500, Ankara
Tlf: (0312) 214 1000/5629 Faks: (0312) 212 9012
e-posta: ttimurkaynak@superonline.com

sartanın, klinik ve ambulatuvar kan basıncı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Kasım 1998 - Haziran 1999 tarihleri Kardiyoloji ve Hipertansiyon polikliniğine başvuran JNC VI sınıflamasına göre hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonu olan 69 hasta AKBM ile değerlendirildi. 9 hasta ambulatuvar kan basıncı ortalamalarının normal sınırlarda (135/85 mmHg'nin altında) olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı (8). Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın (27 erkek, 33 kadın) yaşları 33 ile 67 arasında değişmekteydi (Ortalama 48.1 ± 7.5). Başvuru sırasında antihipertansif tedavi almakta olan hasta yoktu. 29 hasta daha önce hipertansiyon tanısı almıştı ve bu hastalarda hipertansiyon süresi 1 ile 21 ay arasında değişmekteydi.

Hastaların ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların vücut kütle indeksi (VKİ) Quetelet indeksi (kg cinsinden vücut ağırlığı/metre cinsinden boyun karesi) ile hesaplandı. Tüm hastaların standart elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Hematokrit, kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatinin, ürik asit, albumin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT,GGT, LDH değerleri rutin otoanalizörle ölçüldü. Kreatinin klirensi ve günlük proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda protein (presipitasyon yöntemi-sulfosalisilik asit) ve kreatinin (Pikrat yöntemi) tayini sonrası hesaplandı. Tüm hastaların 24 saatlik idrarda albumin düzeyleri hesaplandı. İdrarda albumin tayini 24 saatlik idrarda nefelometrik yöntemle yapıldı. Tespit edilebilen en düşük doz 0.6 mg/gün idi. 30-300 mg/gün arasındaki albumin değerleri mikroalbuminüri olarak kabul edildi.

Öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerine göre kreatinin klirensi 80 ml/dk'nın altında, 24 saatlik proteinürisi 150 mg/gün'ün üstünde olan, diabeti, konjestif kalp yetersizliği, kardiyomyopatisi, kalp kapak hastalığı, koroner kalp hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve sekonder hipertansiyon olduğu düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik kan basıncı ve ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

Tüm hastaların kan basınçları sağ koldan, oturur pozisyonda, uygun boyutlarda manşonu olan, aynı civalı sifingmanometre ile, 10 dakika istirahat sonrası, üçer dakika ara ile üst üste 2 kez, 3 ayrı vizit esnasında ölçülüp kaydedildi. Sistolik kan basıncı olarak Korotkoff seslerinin başladığı (faz I) diastolik kan basıncı olarak Korotkoff seslerinin kaybolduğu (faz V) andaki değerler kabul edildi. Hastaların sistolik (SKB) ve diastolik kan basınçları (DKB) tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Ortalama arteriyel kan basıncı (OKB) diastolik kan basıncı ile nabız basıncının 1/3'ü toplanarak hesaplandı. Hastaların nabız sayıları radial arter üzerinden palpasyonla ölçüldü.

24 saatlik kan basıncı ölçümleri için osilometrik yöntemle kayıt yapan GH Medical 9232 Sistem hasta monitörleri

kullanıldı. Hastalar işlem ve cihazlar konusunda bilgilendirildi. Normal günlük aktivitelerini yerine getirmeleri ve ölçümler sırasında hareketsiz kalmaları söylendi. Cihazlar 24 saat süre ile saat 07:00-23:00 arası (gündüz) 20 dakika, saat 23:00-07:00 arası (gece) 30 dakika ara ile ölçüm yapacak şekilde programlandı. Yapılan tetkik sonucunda 24 saatlik, gündüz ve gece saatlerindeki ambulatuvar sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve nabız değerleri elde edildi. Yapılan ölçümlerin %75'inden azı geçerli ise tetkik geçersiz sayıldı ve bir hafta içinde işlem tekrarlandı.

İstatistik analiz

Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında "independent t testi" kullanıldı. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası parametrik karşılaştırmalar "paired t testi" ile yapıldı. Gruplar arasında tedavi değişimlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında "independent t" testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD şeklinde verildi. İstatistiksel önemlilik sınırı $P < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Yapılan randomizasyon sonucu 30 hasta losartan ve 30 hasta lisinopril tedavi grubuna alındı. Her iki grupta yer alan hastaların bazı özellikleri, potasyum, kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi bazı özellikleri, potasyum, kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri değerleri

	LOSARTAN (n =30)	LISINOPRIL (n =30)	P
Yaş	48.3 \pm 7.1	47.8 \pm 8.0	AD
Erkek / Kadın	14/16	13/17	AD
VKİ (kg/m ²)	28.3 \pm 2.0	27.3 \pm 3.0	AD
Potasyum (meq/L)	4.12 \pm 0.23	4.06 \pm 0.19	AD
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	107 \pm 14.1	108.8 \pm 13.4	AD
Mikroalbuminüri (mg/gün)	17.2 \pm 10.6	16.1 \pm 10.8	AD

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir. AD= Anlamlı değil ($p > 0.05$)

Yaş, cinsiyet ve VKİ gibi özellikler ve potasyum, kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri değerleri bakımından her iki grup arası fark izlenmedi. Hastaların başlangıç klinik kan basıncı, nabız ve ambulatuvar 24 saatlik, gündüz ve gece kan basıncı değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup için klinik SKB ve DKB ortalamaları sırasıyla 157.3 \pm 7.2/100.6 \pm 3.5, 154.9 \pm 7.3/98.6 \pm 3.7, ambulatuvar 24 saatlik SKB ve DKB ortalamaları ise 136.8 \pm

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi klinik, ambulatuvar kan basıncı ve nabız değerleri

	LOSARTAN (n =30)	LISINOPRIL (n =30)	P
Klinik SKB (mmHg)	157.3 ± 7.2	154.9 ± 7.3	AD
Klinik DKB(mmHg)	100.6 ± 3.5	98.6 ± 3.7	AD
Nabız (atım/dak)	77.3 ± 3.7	78.6 ± 2.9	AD
Amb. 24 saatlik SKB (mmHg)	136.8 ± 3.9	135.9 ± 4.0	AD
Amb. 24 saatlik DKB (mmHg)	88.9 ± 4.1	87.9 ± 3.8	AD
Amb. Gündüz SKB (mmHg)	141.3 ± 4.3	140.1 ± 4.2	AD
Amb. Gündüz DKB (mmHg)	92.7 ± 3.8	90.4 ± 3.9	AD
Amb. Gece SKB (mmHg)	122.2 ± 5.1	120.2 ± 4.9	AD
Amb. Gece DKB (mmHg)	80.8 ± 4.4	79.7 ± 4.1	AD

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD= Anlamli değil (p>0.05)

3.9/88.9 ± 4.1, 135.9 ± 4.0/87.9 ± 3.8 idi ve her iki grup arasında fark izlenmedi.

4 hafta sonraki kontrolde SKB 140 mmHg, DKB 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda ilaç dozları iki katına çıkıldı. Losartan grubunda 10 (%33) hastanın dozu 100 mg/gün, lisinopril grubunda 14 (%46) hastanın dozu 20 mg/güne çıkıldı.

12 haftalık losartan tedavisi sonrası hastaların potasyum değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 3). Kreatinin klirensi, 107.0 ± 12.9 ml/dk'dan 104.2 ± 13.1 ml/dk'ya, mikroalbuminüri değerleri ise 17.2 ± 10.6 mg/gün'den 13.4 ± 8.2 mg/gün'e geriledi ve anlamlı fark tespit edildi (p=0.01).

12 haftalık tedavi sonrası losartan grubunda klinik kan basıncı değerleri 157.3±7.2/100.6±3.5 mmHg'dan 136.5 ± 5.1/85.4 ± 4.1 mmHg'ya, ambu-

Tablo 3. Losartan grubunda potasyum, kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri değerlerinde tedavi sonrası görülen değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Potasyum (meq/L)	4.12 ± 0.23	4.14 ± 0.21	AD
Kreatinin klirensi (ml/dk)	107.0 ± 12.9	104.2 ± 13.1	AD
Mikroalbuminüri (mg/gün)	17.2 ± 10.6	13.4 ± 8.2	AD

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD= Anlamli değil (p>0.05)

latuvar 24 saatlik kan basıncı değerleri 136.8 ± 3.9/88.9 ± 4.1 mmHg'dan 121.8 ± 3.7/79.0 ± 3.3 mmHg'ya geriledi (p=0.0001) (Tablo 4). Klinik ve ambulatuvar nabız değerlerinde ise fark tespit edilmedi (Tablo 4).

Lisinopril ile 12 haftalık tedavi sonrası serum potasyum değeri 4.06±0.23 meq/L'den 4.24±0.21 meq/L'ye çıkarken, kreatinin klirensi değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş, mikroalbuminüri ise 16.1 ± 10.8 mg/gün'den 12.4 ± 7.4 mg/gün'e gerilemiştir (Tablo V).

Lisinopril grubunda 12 haftalık tedavi ile klinik ve ambulatuvar 24 saatlik, gündüz ve gece kan basıncı değerlerinde anlamlı azalmalar tespit edilirken, klinik ve ambulatuvar nabız değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 4. Losartan grubunda klinik kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve nabız değerlerinde tedavi sonrası görülen değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Klinik SKB (mmHg)	157.3 ± 7.2	136.5 ± 5.1	0.0001
Klinik DKB (mmHg)	100.6 ± 3.5	85.4 ± 4.1	0.0001
Klinik ort. KB (mmHg)	120.9 ± 3.9	105.9 ± 3.5	0.0001
Nabız (atım/dak)	77.3 ± 3.7	77.1 ± 3.8	AD
Amb. 24 saatlik SKB (mmHg)	136.8 ± 3.9	121.7 ± 3.7	0.0001
Amb. 24 saatlik DKB (mmHg)	88.9 ± 4.1	79.0 ± 3.3	0.0001
Amb. 24 saatlik ort. KB (mmHg)	105.3 ± 4.6	94.7 ± 4.1	0.0001
Amb. 24 saatlik nabız (atım/dak)	78.8 ± 4.2	79.0 ± 3.8	AD
Amb. gündüz SKB (mmHg)	141.3 ± 4.3	125.4 ± 4.7	0.0001
Amb. gündüz DKB (mmHg)	92.7 ± 3.8	81.5 ± 4.1	0.0001
Amb. gündüz ort. KB (mmHg)	107.8 ± 4.1	95.1 ± 3.9	0.0001
Amb. gündüz nabız (atım/dak)	81.4 ± 4.7	81.3 ± 5.1	AD
Amb. gece SKB (mmHg)	122.2 ± 5.1	108.8 ± 4.1	0.0001
Amb. gece DKB (mmHg)	80.8 ± 4.4	70.1 ± 4.2	0.0001
Amb. gece ort. KB (mmHg)	92.5 ± 3.9	80.8 ± 4.4	0.0001
Amb. gece nabız (atım/dak)	68.3 ± 4.1	67.6 ± 3.9	AD

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD= Anlamli değil (p>0.05)

Tablo 5. Lisinopril grubunda potasyum, kreatinin klirensi ve mikroalbuminüri değerlerinde tedavi sonrası görülen değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Potasyum (meq/L)	4.06 ± 0.23	4.24 ± 0.21	0.001
Kreatinin klirensi (ml/dk)	108.8 ± 13.4	108.2 ± 14.5	AD
Mikroalbuminüri (mg/gün)	16.1 ± 10.8	12.4 ± 7.4	0.01

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD= Anlamlı değil (p>0.05)

Tablo 6. Lisinopril grubunda klinik kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve nabız değerlerinde tedavi sonrası görülen değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Klinik SKB (mmHg)	154.9 ± 7.3	138.1 ± 5.4	0.0001
Klinik DKB (mmHg)	98.6 ± 3.7	86.4 ± 4.1	0.0001
Klinik ort. KB (mmHg)	117.2 ± 3.8	105.9 ± 3.9	0.0001
Nabız (atım/dak)	78.6 ± 2.9	78.5 ± 2.7	AD
Amb. 24 saatlik SKB (mmHg)	135.9 ± 4.0	122.3 ± 3.6	0.0001
Amb. 24 saatlik DKB (mmHg)	87.9 ± 3.8	79.4 ± 3.9	0.0001
Amb. 24 saatlik ort. KB (mmHg)	103.3 ± 3.7	94.7 ± 3.6	0.0001
Amb. 24 saatlik nabız (atım/dak)	78.8 ± 4.1	78.4 ± 4.0	AD
Amb. gündüz SKB (mmHg)	140.1 ± 4.2	125.4 ± 4.4	0.0001
Amb. gündüz DKB (mmHg)	90.4 ± 3.9	80.7 ± 4.0	0.0001
Amb. gündüz ort. KB (mmHg)	106.0 ± 4.3	96.8 ± 4.1	0.0001
Amb. gündüz nabız (atım/dak)	79.6 ± 3.1	79.9 ± 3.4	AD
Amb. gece SKB (mmHg)	120.2 ± 4.9	107 ± 3.9	0.0001
Amb. gece DKB (mmHg)	79.7 ± 4.1	71.6 ± 3.8	0.0001
Amb. gece ort. KB (mmHg)	93.8 ± 3.7	84.1 ± 4.1	0.0001
Amb. gece nabız (atım/dak)	68.0 ± 3.1	68.1 ± 3.2	AD

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD= Anlamlı değil (p>0.05)

Hem losartan hem de lisinopril klinik kan basıncı değerlerinde ambulatuvar 24 saatlik kan basıncı değerlerine göre daha anlamlı düşüş sağlamışlardır (Tablo 7).

Tablo 7. Klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde tedavi sonrası görülen değişimlerin karşılaştırılması

Losartan	Klinik (tö-ts)	Amb. 24 saatlik (tö-ts)	P
SKB (mmHg)	20.8 ± 6.7	15.1 ± 3.8	0.01
DKB (mmHg)	15.2 ± 4.0	9.9 ± 3.2	0.01
Lisinopril			p
SKB (mmHg)	16.8 ± 5.8	13.6 ± 3.6	0.01
DKB (mmHg)	12.2 ± 4.0	8.5 ± 3.6	0.01

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. AD = Anlamlı değil (p>0.05) tö-ts= tedavi öncesi- tedavi sonrası

12 haftalık tedavi boyunca hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki gelişmedi. Losartan grubunda 3 (%10) hastada başağrısı, 1 (%3.3) hastada başdönmesi, Lisinopril grubunda ise 2 (%6.6) hastada başdönmesi, 1 (%3.3) hastada öksürük görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hipertansiyon yirmibirinci yüzyıla girdiğimiz şu günlerde tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından biri olma özelliğini taşımaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelen hipertansiyona, sıklıkla diğer risk faktörleri ve hastalıklar eşlik etmekte kalp, beyin, göz, böbrek ve damarlarda hasar oluşmaktadır. Yüksek kan basıncının belirlenmesinin ve tedavisinin amacı kardiyovasküler hastalık riskini ve eşlik eden mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bu amaçla hedef, değiştirilebilir kardiyovasküler hastalık risklerini kontrol altına alırken, SKB'nın 140 mmHg'nın, DKB'nın ise 90 mmHg'nın altında ve tolere edilirse daha düşük olarak sağlanması ve idamesidir (12).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) başlıca medyatörü olan anjiyotensin II aracılığıyla başta hipertansiyon olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü sonrası miyokardın yeniden biçimlenmesi gibi pek çok kardiyovasküler hastalığın fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır (13,14). 1970'lerin başında kullanıma sunulan ACE inhibitörleri ACE aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engellerken, 1980'lerin başında keşfedilen ve halen kullanımdaki en yeni antihipertansif ilaç grubu olan anjiyotensin II reseptör antagonistle-

ri, selektif olarak AT1 reseptörü üzerine olan etkileri ile reseptör düzeyinde anjiyotensin II inhibisyonu yapmaktadırlar. Biz çalışmamızda RAS üzerine farklı mekanizmalar ile inhibitör etki gösteren iki uzun etkili antihipertansif ilacın, bir ACE inhibitörü olan lisinopril ile AT1 antagonisti olan losartanın klinik ve ambulatuvar kan basıncı üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Klinik kan basıncı ölçümleri ile hipertansiyon tanısı konulan hastaların hastane dışında, evde ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre %10 ile %25'i normotansif bulunmaktadır (7). Amerikan Hipertansiyon Derneği'nin ambulatuvar hipertansiyon tanısı koyabilmek için önerdiği değerler 24 saatlik ortalama 135/85 mmHg, gündüz ortalamaları için 140/90 mmHg'dır (8). Çalışmamızda klinik kan basıncı ölçümlerine göre hafif ve orta derecede hipertansiyon saptanan 69 hastanın 9'unda (%13) ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile beyaz önlük hipertansiyonu tespit edilmiştir.

ACE inhibitörleri hem sistemik hem de doku düzeyindeki ACE aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engellemek yoluyla antihipertansif etki gösterirler. Ayrıca bradikinin yıkımını da engellemektedirler (4). Bradikinin ACE inhibitörlerinin hipotansiyon yapıcı etkilerine katkıda bulunurken, aynı zamanda tedavide en önemli kısıtlayıcı yan etkileri olan öksürükten sorumludur (4). Ancak ACE inhibitörleri ACE dışı enzimatik yollarla oluşan anjiyotensin II üzerine etki göstermemektedirler (15). Halen kullanımdaki en yeni antihipertansif ilaç grubu olan anjiyotensin II reseptör antagonistleri ise anjiyotensin II'yi selektif olarak AT1 reseptörleri üzerinden inhibe etmekte ve antihipertansif etkilerini göstermektedirler (16). Ayrıca bradikinin yıkımını engellemedikleri için tedavileri sırasında öksürük oluşma ihtimali de çok azdır (17). Öte yandan AT1 antagonistleri ACE dışı enzimatik aktivite ile oluşan anjiyotensin II'yi de inhibe ederler (16).

Çalışmamızda hem lisinopril hem de losartan ile klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüşler sağlanmıştır. Lisinopril ile klinik SKB ve DKB 154.9±7.3/98.6±3.7 mmHg'dan 138.1±5.4/86.4±4.1 mmHg'ya düşmüştür. Bir çalışmada lisinopril 10-20 mg ile 6 aylık tedavi sonrası ortalama kan basıncı 122±10 mmHg'dan 110±11 mmHg'ya

düşmüş, kalp hızında değişiklik izlenmemiştir (18). Bizim çalışmamızda da klinik nabız değerlerinde lisinopril tedavisi ile anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Lisinopril ile yapılan klinik çalışmalarda 10-20 mg tedavi ile ambulatuvar kan basıncı değerlerinde anlamlı azalmalar sağlandığı kaydedilmiştir (11,19). Çalışmamızda lisinopril 24 saatlik kan basıncı değerleri 135.9±4.0/87.9±3.8 mmHg'dan 122.3±3.6/79.4±3.9 mmHg'ya, gündüz kan basıncı değerleri 140.1±4.2/90.4±3.9 mmHg'dan 125.4±4.4/80.7±4.0 mmHg'ya düşmüş ve ambulatuvar nabız değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. Diamant ve ark. (20) 34 hipertansif hastada ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile lisinopril ve enalaprilin karşılaştırıldığı bir çalışmada, lisinopril ile gündüz kan basıncı değerlerinin 152/98 mmHg'dan 129/83 mmHg'ya, gece kan basıncı değerlerinin 135/84 mmHg'dan 116/70 mmHg'ya düştüğünü ve enalapril ile göre daha anlamlı düşüş sağlandığını belirtmişlerdir.

1982 yılında keşfedilen losartan ile yapılan hayvan ve klinik çalışmalarında başta ACE inhibitörleri olmak üzere diğer antihipertansif ilaçlarla kıyaslanabilir düzeyde antihipertansif etkisi olduğu gösterilmiştir (21,22). Bir çalışmada 24 hipertansif hastada 12 hafta sonunda losartan ile SKB ve DKB 155.6/103.4 mmHg'dan 131.3/82.7 mmHg'ya düşmüştür (23). Karakoc ve ark. (24) losartan 50-100 mg ile 12 hafta sonunda SKB'nın 162.5 mmHg'dan 130 mmHg'ya, DKB'nın ise 121.9 mmHg'dan 96.6 mmHg'ya düştüğünü göstermişlerdir. Losartanın 24 saat boyunca güçlü bir antihipertansif etki gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bir çalışmada losartan 50 mg ile 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde 9.2 mmHg, losartan 100 mg ile 13.2 mmHg azalma kaydedilmiştir (25). Bu kan basıncı düşüşlerinin 4 haftalık tedavi sonrası elde edilmesi dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda losartan ile 12 hafta sonunda klinik SKB ve DKB değerleri 157.3±7.2/100.6±3.5 mmHg'dan 136.5±5.1/85.4±4.1 mmHg'ya düşmüştür. 24 saatlik kan basıncı değerleri ise losartan ile 136.8±3.9/88.9±4.1 mmHg'dan 121.7±3.7/79.0±3.3 mmHg'ya, gündüz kan basıncı değerleri 141.3±4.3/92.7±3.8 mmHg'dan 125.4±4.7/81.5±4.1 mmHg'ya düşmüştür.

Lisinopril ve losartanı karşılaştırdığımız 12 haftalık çalışmamızda her iki ilaç hem klinik hem de ambulatuvar kan basıncını etkili bir şekilde düşürmüş, ancak klinik SKB ve DKB ile ambulatuvar 24 saat-

lik SKB ve DKB değerlerindeki azalma karşılaştırıldığında, klinik kan basıncı lehine anlamlı fark gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda dikkat çekici noktalardan biri de klinik SKB ve DKB değerlerini azaltmada losartanın lisinopriile göre daha etkili olduğunun ortaya çıkmasıdır. Losartan ile ACE inhibitörlerini karşılaştıran değişik çalışmalarda losartan diğer antihipertansif ilaçlara yakın bir şekilde kan basıncını düşürmüştür (26,27). Çalışmamızda 4 haftalık tedavi sonrası losartan grubunda 10, lisinopril grubunda ise 14 hastanın ilaç dozları iki katına çıkarılmıştır. Losartan 100 mg tedavisi ile 24 saat boyunca çok daha etkili bir antihipertansif etkinin elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Klinik kan basıncını düşürmede losartan lehine olan antihipertansif etki farkının losartan 50-100 mg tedavisinin lisinopril 10-20 mg tedavisine göre daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca losartan hasta uyumunun daha iyi olduğu bir ilaçtır (17). ACE inhibitörleri ile tedavide en sık karşılaşılan sorunlar özellikle öksürük gibi yan etkiler nedeniyle hastaların tedaviyi yarıda kesmesidir (4). Çalışmamız boyunca hastalar tarafından bize bildirilen yan etkiler nedeniyle hiçbir hastanın tedavisi kesilmek zorunda kalınmamıştır. Lisinopril grubunda 1 (%3.3) hastada öksürük gözlenmiştir. Bizim gözlemlerimiz hastalar arasında losartana olan uyumun daha fazla olduğu şeklinde idi. Ambulatuvar kan basıncı değerlerinde ise yine losartan grubunda 24 saatlik, gündüz ve gece ortalamalarında lisinopriile göre daha fazla düşüş elde edilmiş olmasına rağmen iki ilaç karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki ilaç gece kan basıncı değerlerini anlamlı şekilde düşürürken, klinik ve ambulatuvar kalp hızı değerlerinde bir değişikliğe yol açmamıştır. Hipertansif hastalar içinde gece kan basıncında düşme görülmeyenlerin (nondipper) sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ hasarı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için daha fazla risk altında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10). Hem losartan hem de lisinoprilin gece kan basıncında etkili bir şekilde azalmaya yol açmaları sadece kan basıncını düşürmekle kalmayıp, kardiyovasküler risk azalması da sağladıklarını düşündürmektedir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hedef organlardan biri böbreklerdir. Hipertansif hastaların %5-15'inde klinik proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında

ciddi kayıp oluşmaktadır (28). Mikroalbuminüri görülme oranı ise çeşitli çalışmalarda %10-40 olarak bulunmuştur (24,29). Bizim çalışmamızda losartan grubunda 4 (%13.3), lisinopril grubunda 5 (%16.6) hastada olmak üzere toplam 9 (%15) hastada mikroalbuminüri tespit edilmiştir. ACE inhibitörleri hem diyabetes mellitusu olanlarda hem de olmayanlarda proteinüri varlığında böbrek hasarının ilerlemesini geciktirmekte ve proteinüriyi azaltmaktadırlar (4,5). Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin de hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda idrarda albumin ekskresyonunu azalttıkları gösterilmiştir (24,30). Çalışmamızda 12 hafta sonunda losartan ve lisinopril mikroalbuminüriyi anlamlı oranda azaltmıştır.

Hiperkalemi ACE inhibitör tedavisinin en önemli yan etkilerinden biridir. Lisinopril ile yapılan çalışmalarda %1.3 oranında hiperkalemi görülmüştür (31). Çalışmamızda normal sınırlarda olmak üzere potasyum değerlerinde lisinopril ile yükselme tespit edilirken, losartan potasyum düzeyini değiştirmemiştir. Lisinopril kreatinin klirensini değiştirmeyenken, losartan 12 hafta sonunda normal sınırlarda kaldığı halde kreatinin klirensini bir miktar azaltmıştır. Bir çalışmada losartan ile 12 hafta sonunda kreatinin klirensi 104.9 ml/dk'dan 96.0 ml/dk'ya gerilemiştir (24). Bu azalmanın losartanın efferent arteriyol üzerinde oluşturduğu vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (32).

Çalışmamızda hiçbir hastada tedavi kesmeyi gerektirecek düzeyde yan etki görülmemiştir. Losartan grubunda 3 (%10) hastada başağrısı, 1 (%3.3) hastada başdönmesi görüldü. Losartan ile yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler başağrısı (%14.1), başdönmesi (%4.1) ve yorgunluk (%3.8) olarak bildirilmiştir (21,23). Lisinoprilin de diğer ACE inhibitörleri gibi tedaviyi kısıtlayıcı en önemli yan etkisi öksürüktür. Çeşitli klinik çalışmalardaki 1476 hastadan elde edilen veriler ışığında lisinopril tedavisi ile başağrısı (%6.2), başdönmesi (%5.6) ve öksürük (%3.4) gözlenmiştir (33). Çalışmamızda lisinopril grubunda 2 (%6.6) hastada başdönmesi, 1 (%3.3) hastada öksürük görüldü.

Sonuç olarak; bir ACE inhibitörü olan lisinopril ile AT1 reseptör antagonisti olan losartanı karşılaştırdığımız bu çalışmamızda her iki ilaç, klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi sonucunda hafif orta derece hipertansiyonda

etkili bulunmuştur. Ancak klinik SKB ve DKB değerlerinde losartan lisinopriile göre daha anlamlı bir düşüş sağlamıştır. RAS üzerine farklı mekanizmalar ile inhibitör etki gösteren bu iki ilaç grubunu karşılaştırmak için daha geniş ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece esansiyel hipertansiyon ve hedef organ hasarlarının fizyopatolojisinde RAS ve anjiyotensin II'nin rolleri daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993;153: 154-83
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46
3. The World Health Organization (WHO)- International Society of Hypertension (ISH) Guidelines for the Management of Hypertension 1999: Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83
4. **Opie LH:** Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (Wiley-Liss, New York), 1994
5. **Raia JJ, Barone JA, Byerly WG, Lacy CR:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a comparative review. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 506-25
6. **Siragy H:** Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. Am J Cardiol 1999; 84: 3S-8S.
7. **Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, Svendsen TL:** White coat hypertension diagnosed by 24-hour ambulatory monitoring. Am J Hypertens 1992; 5: 64-70
8. **Pickering TG:** Recommendations for use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. Am J Hypertens 1996; 9: 1-13
9. The Scientific Committee: Consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 1990; 8: 135-40
10. **Devereux RB, Pickering TG:** Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. J Hypertens 1991; 9: 34-8
11. **Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G:** Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens 1998; 16: 733-8
12. **Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr:** The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 2437-45
13. **Dzau VJ:** Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch Intern Med 1993; 153: 937-43
14. **Kaplan NM:** Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis: Heart Disease. Fifth edition. Braunwald E (ed). WB Saunders, Philadelphia 1997, S:807-39
15. **Materson BJ, Preston RA:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. Arch Intern Med 1994; 154: 513-22
16. **Birkenhager WH:** Non-peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 873-81
17. **Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS:** Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 793-5
18. **Modena MG, Mattioli AV, Parato VM, Mattioli G:** Effectiveness of the antihypertensive action of lisinopril on left ventricular mass and diastolic filling. Eur Heart J 1992; 13: 1540-4
19. **Whelton A, Dunne B, Glazer N, Kostis JB, Miller WE, Rector DJ, Tresznewsky ON:** Twenty-four hour blood pressure effect of once-daily lisinopril, enalapril and placebo in patients with mild to moderate hypertension. J Hum Hypertens 1992; 6: 325-31
20. **Diamant M, Vincent HH:** Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 1999; 13: 405-12
21. **Byyny RL:** Antihypertensive efficacy of the angiotensin II AT1-receptor antagonist losartan: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial using 24-hour blood pressure monitoring. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study Group. Blood Press 1996; 71-7
22. **Dahlof B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY:** Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. Am J Hypertens 1995; 8: 578-83
23. **Himmelmann A, Svensson A, Bergbrant A, Hansson L:** Long-term effects of losartan on blood pressure and left ventricular structure in essential hypertension. J Hum Hypertens 1996; 10: 729-34
24. **Karakoç A, Arınsoy T, Gençosmanoğlu O, Sindel Ş:** Effects of an angiotensin II receptor antagonist losartan on urinary albumin excretion, left ventricular mass and systolic and diastolic blood pressure in essential hypertension. Curr Ther Res Clin Exp 1999; 60: 295-303
25. **Weber MA, Byyny RL, Pratt H, Faison EP, Snavely DB, Goldberg AI, Nelson EB:** Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. Arch Intern Med 1995; 155:405-11
26. **Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L, Goldberg AI, Halasz S, Sweet CS, Lim NY, Madonna O:** Antihy-

pertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 35-41

27. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HE: Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343-51

28. Kaplan NM: *Clinical Hypertension* (Williams and Wilkins, Pennsylvania). 1998.

29. Ranieri G, Andriani A, Lamontanara G, De Cesaris R: Effects of lisinopril and amlodipine on microalbuminuria and renal function in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 323-30

30. Meredith P: Do pharmacologic differences among antihypertensive agents point to clinical benefits? *Am J Cardiol* 1999; 84: 22S-27S

31. Huckell VF, Belanger LG, Kazimirski M, Subramanian T, Cox AJ: Lisinopril in the treatment of hypertension: A Canadian postmarketing surveillance study. *Clin Ther* 1993; 15: 407-21

32. Smith RD, Sweet CS, Goldberg A, Timmermans PBMWM: Losartan potassium: a nonpeptide antagonist of angiotensin II. *Drugs of Today* 1996; 32: 1-42

33. Lancaster SG, Todd PA: Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35: 646-69