

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Verapamil ve Trandolaprilin Tek Başına ve Kombine Şekilde Ambulatuvar Kan Basıncı Değerleri Üzerine Etkileri

Uz. Dr. Orkun GENÇOSMANOĞLU, Uz. Dr. Timur TİMURKAYNAK, Y. Doç. Dr. Bülent BOYACI, Doç. Dr. Rıdvan YALÇIN, Prof. Dr. Atiye ÇENGEL, Prof. Dr. Özsev DÖRTLEMEZ, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu çalışma esansiyel hipertansiyonlu hastalarda verapamil ve trandolaprilin tek başına ve sabit doz kombine şekilde ambulatuvar kan basıncı değerleri üzerine etkilerini incelemek ve karşılaştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmamızda değerlendirilen 65 hastanın (33 kadın, 32 erkek) yaşları 30-68 (ortalama 50.3±8.1) arasında değişmekteydi. Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu (AKBM) ile 24 saatlik kan basıncı değerleri belirlendi. Klinik kan basıncı ölçümleri ve AKBM işlemleri sonrası hastalar üç tedavi seçeneğinden birine randomize edildi: verapamil SR 240 mg, trandolapril 2 mg, verapamil SR 180mg + trandolapril 2 mg kombinasyonu. Tedavinin 8. haftasında klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri tekrarlandı.

Trandolapril, verapamil SR ve kombine tedavi ile klinik sistolik/diyastolik kan basınçlarında 17.4/10.5, 15.0/9.3, 19.0/14.3 mmHg; 24 saatlik ortalama sistolik/diyastolik kan basınçlarında 14.4/11.5, 13.3/9.5, 17.4/12.1mmHg azalma tesbit edildi. Her üç tedavide hafif orta derece hipertansiyon tedavisinde etkili bulundu. Klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte rakamsal olarak kombine tedavi ile 24 saatlik kan basıncı ortalamalarında daha fazla düşüş sağlanmış olması dikkat çekici bulundu. Sabit doz kombine preparatların hafif orta derece hipertansiyon tedavisinde kullanımı konusundaki görüşlerin netleşmesi için yapılacak büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: hipertansiyon, ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Hipertansiyon yüksek oranda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir toplum sağlığı problemidir. Hipertansiyon tedavisi halen üzerinde yoğun olarak tartışılan bir konudur ve gö-

rüşler sürekli değişmektedir. Katı basamak tedavi protokolleri günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Tedavi şeklinin hastanın koroner risk faktörleri, fizyolojik özellikleri ve ek sağlık problemleri göz önünde bulundurularak belirlenmesi önerilmektedir (1-4). Esansiyel hipertansiyonlu hastaların önemli bir kısmında tek ilaçla etkili kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır (5,6). Son zamanlarda farklı grup antihipertansif ilaçların sabit ve düşük doz kombine kullanımları gündemdedir. Bu şekilde daha etkili kan basıncı kontrolü sağlanacağı, hasta uyumunun artacağı, yan etkilerinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalacağı düşünülmektedir (7-9). ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon tedavisinde sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Farklı mekanizmalarla kan basıncını düşürmeleri ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri nedeniyle bu iki grup ilacın birlikte kullanımının özellikle etkili olabileceği bildirilmektedir (9-12). Ancak bu düşüncüyü destekleyen yeterli miktarda klinik veri bulunmamaktadır.

Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu, ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda sıklıkla başvurulan değerli bir yöntemdir. 24 saat boyunca kan basıncı takibi yapılabilmesi ve hastane ortamının yarattığı olumsuz etkilerden uzaklaşabilmesi bakımından avantajlıdır. Bunun yanında ambulatuvar monitarizasyon ile belirlenen ortalama kan basıncı değerleri klinik ölçümlere oranla sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif retinopati ve mikroalbuminüri gibi komplikasyonlarla daha yakın korelasyon göstermektedir (13,14).

Bu çalışma hafif orta dercede hipertansiyonlu hastaların verapamil SR ve trandolaprilin tek başına ve sabit doz kombine şekilde ambulatuvar kan basıncı de-

Alındığı tarih: 22 Aralık 1999, revizyon 23 Mayıs 2000
Yazışma adresi: Dr. Timur Timurkaynak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler - Ankara
Tlf: (0312) 214 1000/5629 Faks: (312) 212 9012
e-posta: ttimurkaynak@superonline.com

ğerleri üzerine etkilerini incelemek ve karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi ve çalışma protokolü

Ekim 1997 - Mayıs 1998 arası kardiyoloji ve hipertansiyon polikliniğine başvuran, Birleşik Ulusal Komitenin 5. raporunda belirtilen kriterlere göre hafif orta derece hipertansiyon tanımına uyan 80 hasta ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile değerlendirildi (15). 11 hasta, ambulatuvar günlük kan basıncı ortalamalarının normal sınırlarda (130/80mmHg'nin altında) tesbit edilmesi, 4 hasta ise takiplerine gelmemesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamızda değerlendirilen 65 (33 kadın, 32 erkek) hastanın yaşları 30-68 (ortalama 50.3±8.1) arasında değişmekteydi. 44 (%68) hasta bugüne kadar herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmamıştı. 14 (%21) hasta yeni hipertansiyon tanısı almıştı. Antihipertansif tedavi alan hastaların ilaçları çalışmaya alınmadan bir hafta önce kesildi. Çalışmaya alınan hastaların detaylı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Standard 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Hematokrit, kan şekeri, kan ve üre azotu, serum kreatinin, ürik asit, albumin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, AST, ALT, GGT değerleri rutin otoanalizlerle ölçüldü. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlerine göre konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiopati, kalp kapak hastalığı, koroner kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, ciddi hipertansiyonu ve sekonder hipertansiyonu olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yapılan randomizasyon sonucunda hastaların 21'i trandolapril 2mg, 21'i verapamil SR 240mg, 23'ü trandolapril 2mg + verapamil SR 180mg tedavi grubunda yer aldı.

Klinik kan basıncı ölçümü ve ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu

Tüm hastaların kan basıncı ölçümleri sağ koldan uygun boyutlarda manşonu olan aynı sfigmomanometre ile oturur pozisyonda yapıldı. Ölçümler sabah saat 09.00-12.00 arasında yapıldı. Sistolik kan basıncı Korotkoff seslerinin başladığı (faz I), diyastolik kan basıncı Korotkoff seslerinin kaybolduğu (faz V) an olarak kabul edildi. 30 dakika istirahat sonrası beşer dakika ara ile üst üste 3 kez ölçüm alındı. Bu 3 değerlerin ortalaması hesaplanarak klinik kan basıncı değeri olarak kaydedildi.

24 saatlik kan basıncı kriterlerinin belirlenmesinde osilometrik yöntemle kayıt yapan GH Medical 9232 sistem hasta monitörleri kullanıldı. Hastalar işlem ve cihazlar konusunda bilgilendirildi. Normal günlük aktiviteleri yerine getirmeleri ve ölçümler sırasında hareketsiz kalmaları istenildi. 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, gece gündüz saatlerindeki ambulatuvar sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız, ortalama kan basıncı değerleri elde edildi. Yapılan ölçümlerin %75'inden azı geçerli ise tetkik geçersiz sayıldı ve bir hafta içinde işlem tekrarlandı.

İstatistik analiz

Gruplardaki oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası parametrik karşılaştırmalar paired-t testi ile yapıldı. Gruplardaki ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Veriler ortalama ± SD şeklinde verildi. İstatistiksel önemlilik sınırı p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Her üç tedavi grubunda yer alan hastaların özellikleri, başlangıç klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ, antihipertansif ilaç kullanım oranı, başlangıç klinik ve ambulatuvar kan basıncı ve nabız değerleri bakımından gruplar arasında fark görülmedi. Trandolapril, verapamil SR ve kombine tedavi verilenlerde sırası ile tedavi öncesi klinik kan basıncı ortalamaları 154.8±8.6/99.5±4.5, 158.1±8.6/100.2±4.9, 159.1±10.5/101.7±5.6 mmHg, ambulatuvar gündüz kan basıncı ortalamaları 134.1±8.5/91.3±7.3, 136.5±8.6/89.9±5.3, 133.4±9.8/91.1±9.8 mmHg idi. (Tablo 1)

8 haftalık trandolapril tedavisi ile klinik kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı ve nabız ortalamalarında anlamlı azalma tesbit edildi. Klinik ölçümlere dayanan kalp hızı değerleri arasında fark bulunmadı. Klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri 154.8±8.6/99.5±4.5, 130.6±8.9/88.3±7.0 mmHg'dan 137.4±8.2/89.1±8.5 ve 116.1±8.8/6.8±6.7 mmHg'ya geriledi (p=0.0001).

8 haftalık verapamil SR tedavisi ile tüm klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde anlamlı oranda azalma görüldü. ABKM ile belirlenen nabız ortalamalarında anlamlı değişiklik tesbit edilmedi. Klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri 158.1±8.6/100.2±4.9, 131.9±8.4/86.3±5.5 mmHg'dan 143.1±12.8/91.0±10.9 ve 118.6±12.7/76.8±7.4 mmHg'ya geriledi. (p=0.0001)

Trandolapril + Verapamil SR tedavisi alanlarda klinik ölçüm ve ambulatuvar monitörizasyon ile belirlenen tüm kan basıncı ve nabız değerlerinde anlamlı miktarda azalma tesbit edildi. Klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri 159.1±10.5/101.7±5.6, 133.4±9.8/87.0±8.7 mmHg'dan 140.1±11.0/87.5±9.9 ve 116.0±9.3/75.0±8.6 mmHg'ya geriledi (p=0.0001).

Tablo 1. Hastaların özellikleri başlangıç, klinik, ambulator kan basıncı ve nabız değerleri

| | Trandolapril (n=21) | Verapamil (n=21) | Tran ± Vera (n=23) | p |
|--------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|----|
| Yaş (yıl) | 48.4±9.5 | 50.5±8.7 | 52.0±6.6 | AD |
| Erkek/Kadın | 10/11 | 11/10 | 11/12 | AD |
| Antihipertansif ilaç kullanımı | 5/21 | 7/21 | 9/23 | AD |
| Klinik SKB (mmHg) | 154.8±8.6 | 158.1±8.6 | 159.1±10.5 | AD |
| Klinik DKB (mmHg) | 99.5±4.5 | 100.2±4.9 | 101.7±5.6 | AD |
| Nabız | 78.4±4.0 | 76.4±4.8 | 79.4±4.9 | AD |
| Amb.24 saatlik SKB (mmHg) | 130.6±8.9 | 131.9±8.4 | 133.4±9.8 | AD |
| Amb.24 saatlik DKB (mmHg) | 88.3±7.0 | 86.3±5.5 | 87.0±8.7 | AD |
| Amb.gündüz SKB (mmHg) | 134.1±8.5 | 136.5±8.6 | 138.3±9.8 | AD |
| Amb.gündüz DKB (mmHg) | 91.3±7.3 | 89.9±5.3 | 91.1±9.8 | AD |
| Amb.gece SKB (mmHg) | 121.0±10.9 | 119.4±10.2 | 120.4±11.4 | AD |
| Amb.gece DKB (mmHg) | 80.3±7.5 | 77.1±9.6 | 77.5±9.8 | AD |

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AD: Anlamlı değil

8 haftalık tedavi ile klinik ve ambulator kan basıncı değerlerinde görülen değişimlerin karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında kombine tedavi alanlarda klinik ve ambulator kan basıncı değerlerinin rakamsal olarak daha fazla düştüğü izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi.

Hiçbir hastada ilacın kesilmesini gerektirecek düzeyde ciddi yan etki gelişmedi. Tedavi süresince verapamil alan bir hastada hafif periferik ödem, diğer bir hastada başağrısı yakınması oldu. Trandolapril kullanan bir hasta başdönmesi tanımladı. Kombine tedavi verilen bir hastada hafif periferik ödem yakınması oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klasik metodlarla yapılan kan basıncı ölçümleri hipertansiyon tanısının konulması ve tedavinin düzenlenmesinde yeterli kabul edilmektedir (15,16). Ambulator kan basıncı monitörizasyonunun rutin klinik kullanımı bugün için önerilmemektedir. Bununla birlikte belirli yönlerden klinik kan basıncı ölçümlerine göre avantajlıdır, daha objektif değerlendirme imkanı sağlar. Beyaz önlük etkisi gösterilebilir. Günlük aktivitelerin kan basıncı üzerine etkilerini incelemek mümkündür. 24 saatlik, gece ve gündüz kan basıncı takibi yapılabilmektedir ve bu nedenle ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça değer-

li bir yöntemdir (17,18). Ayrıca bu tetkik ile elde edilen ortalama kan basıncı değerleri sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif retinopati ve mikroalbuminüri gibi morbidite göstergeleri ile klinik ölçümlere oranla daha yakın korelasyon göstermektedir (13,14). Bu nedenle hedef organ hasarını ve dolayısı ile kötü prognozu göstermesi bakımından daha güvenilir kabul edilmektedir. Son zamanlarda ilaç etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışmada AKBM kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda daha detaylı ve sağlıklı değerlendirme yapabilmek amacıyla bu tetkikten yararlandık.

Yapılan çalışmalar sonucunda hastane ortamında ve doktor muayenesi sırasında yapılan klinik ölçümlere göre hipertansif kabul edilen topluluğun %10-20'sinde kan basıncının hastane dışında normal sınırlarda seyrettiği görülmüştür (19). Henüz sınırlar kesin olarak belirlenmemiş olsa da günlük ortalama kan basıncı değerlerinin sistolik 130 mmHg ve diyastolik 80 mmHg'nin altında olması bir çok araştırmacı tarafından normal kabul edilmektedir (20). Bizim çalışmamızda klinik kan basıncı ölçümlerine göre hafif orta derece hipertansiyon tanımına uyan 80 hastanın 11'inde (%13.75) beyaz önlük hipertansiyonu tesbit edilmiş olup bu oran literatürde verilen sonuçlara yakındır (20,21).

Çalışmamızda trandolapril 2mg/gün ile 8 haftalık tedavi sonucunda klinik ve ambulator kan basıncı

Tablo 2. Trandolapril alan grupta 8 haftalık tedavi ile nabız, klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde görülen değişiklikler

| | Trandolapril (n=21) | Verapamil (n=21) | Tran ± Vera (n=23) | P |
|--------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|----|
| Klinik SKB | 17.4±13.7† | 15.0±16.5† | 19.0±15.6* | AD |
| Klinik DKB | 10.5±8.5† | 9.3±9.8 ¥ | 14.3±11.9* | AD |
| Amb.24 saatlik SKB | 14.4±9.6†† | 13.3±10.6 ¥¥ | 17.4±12.7** | AD |
| Amb.24 saatlik DKB | 11.5±8.2†† | 9.5±6.6 ¥¥ | 12.1±8.1** | AD |
| Amb.gündüz SKB | 14.6±9.7 | 13.5±11.3 | 18.9±13.2 | AD |
| Amb.gündüz DKB | 11.1±8.9 | 9.7±6.4 | 13.2±9.1 | AD |
| Amb.gece SKB | 12.7±10.1 | 10.2±10.3 | 12.7±12.3 | AD |
| Amb.gece DKB | 10.4±6.8 | 7.0±8.4 | 9.3±7.8 | AD |

†p<0.0001, ††p<0.0001, ¥p<0.0001, ¥¥p<0.001, *p<0.0001, **p<0.0001 Kısaltmalar: Tablo 1'e bakınız.

değerlerinde anlamlı oranda düşüş tesbit edildi. Mancia ve arkadaşlarının 42 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 2 mg trandolapril ile 6 haftalık tedavi sonucunda klinik sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde 159.8/102.4 mmHg'dan, 146.8/94.8 mmHg'ya; 24 saatlik ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde 139.5/91.2 mmHg'dan, 131.0/84.3 mmHg'ya düşüş tesbit edilmiş, fark anlamlı bulunmuştur (22). Trandolaprilin antihipertansif etkinliğinin AKBM ile değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda trandolapril tedavisi ile 24 saatlik ortalama nabız değerlerinde hafif fakat anlamlı oranda azalma tesbit edilmiştir. Trandolapril ile yapılan bir çalışmada da benzer şekilde azalma olduğu görülmüştür (22). ACE inhibitörlerinin vagal kardiyak aktiviteyi artırdığına dair yayımlar mevcuttur (23). Trandolapril bağı gelişen vagal aktivite artımı kalp hızında görülen azalmanın nedeni olabilir. Bununla birlikte kalp hızının azalması ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda sıklıkla tesbit edilen bir bulgu değildir.

Verapamil hipertansiyon tedavisinde 30 yıla yakın bir süredir kullanılmaktadır. İlk kullanıma giren antihipertansiflerden biri olması nedeniyle bugüne kadar pek çok çalışma yapılmış ve etkili bir antihipertansif ilaç olduğu gösterilmiştir. Kan basıncını düşürürken Nifedipin benzeri refleks taşikardi gelişmemesi önemli bir avantajdır. Kısa etkili preparatların 24 saat etkili olabilmeleri için günde 3 kez kullanımları gerekmektedir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda kısa etkili verapamil ve verapamil SR arasında antihipertansif etkinlik bakımından fark olmadığı anlaşılmıştır (24). Bugün için hipertansiyon tedavisinde günde tek sefer kullanıma imkan veren ve hasta uyumunu arttırdığı düşünülen yavaş salınımlı preparatlar (verapamil SR) tercih edilmektedir (25). Çalışmamızda verapamil SR 240mg/gün ile klinik ve ambulatuvar ortalama kan basıncı değerlerinde anlamlı oranda azalma tesbit edilmiştir. Bu bulgular verapamil SR ile yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Corea ve ark. yaptıkları çalışmada verapamil SR'in 240 mg/gün ile 2x120 mg/gün dozları karşılaştırılmış verapamil SR'in 240 mg/gün dozda gündüz sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde ortalama 13.4/10.7mmHg azalma tesbit edilmiştir (gündüz sistolik /diyastolik kan basıncında ortalama 13.5/9.7mmHg azalma). Verapamilin kalp hızına etkisine dair farklı sonuçlar verilmekte ise de çoğu çalışmada etkisinin çok az olduğu ya da olmadığı gösterilmiştir (25). Çalışmamızda verapamil SR tedavisi ile günlük ortalama kalp hızı değerlerinde istatistiksel anlama ulaşmayan hafif bir azalma tesbit edilmiştir.

ACE inhibitörlerinin diüretikler ya da kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılması günümüzde yaygın kabul görmüş kombine tedavi şekilleridir. Kalsiyum antagonistleri vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ACE inhibitörleri anjiyotensine bağlı gelişen vazokonstriktör olaylar zincirini bloke ederler. ACE inhibitörlerinin konjestif kalp yetersizliğinde, diyabetik nefropatide, miyokard infarktüsü sonrasında; kalsiyum antagonistlerinin bazı aritmilerde ve birçok vazospastik hadisede faydalı oldukları gösterilmiştir (10). Kalsiyum antagonistlerinin renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemini uyarıcı etkileri ACE inhibitörlerince bloke edilir. Kalsiyum an-

ACE inhibitörlerinin diüretikler ya da kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılması günümüzde yaygın kabul görmüş kombine tedavi şekilleridir. Kalsiyum antagonistleri vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ACE inhibitörleri anjiyotensine bağlı gelişen vazokonstriktör olaylar zincirini bloke ederler. ACE inhibitörlerinin konjestif kalp yetersizliğinde, diyabetik nefropatide, miyokard infarktüsü sonrasında; kalsiyum antagonistlerinin bazı aritmilerde ve birçok vazospastik hadisede faydalı oldukları gösterilmiştir (10). Kalsiyum antagonistlerinin renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemini uyarıcı etkileri ACE inhibitörlerince bloke edilir. Kalsiyum an-

tagonistlerine tolerans gelişimi, ödem ve refleks taşikardi gibi yan etkiler bu şekilde önlenebilir (9). Trandolaprilin lipofilik bir ACE inhibitörü olması nedeniyle dokulara iyi yayılım göstermesi ve doku anjiyotensinini daha belirgin bloke etmesi, verapamilin non-dihidropridin bir kalsiyum kanal blokleri olması ve antihipertansif etki gösterirken sempatik sistem aktivasyonuna yol açmaması nedeniyle bu iki ilacın birlikte kullanımı gündeme gelmiştir (12). Bizim çalışmamızda verapamil SR 180 mg + trandolapril 2 mg/gün tedavisi ile kan basıncı anlamlı oranda düşürülürken hafif orta derece hipertansiyonlu hasta grubunda hipotansiyon da dahil olmak üzere hiçbir ciddi yan etki tesbit edilmemiştir. Trandolapril, verapamil SR, trandolapril + verapamil SR alanlarda 8 haftalık tedavi ile klinik sistolik/diyastolik kan basınçlarındaki azalma sırası ile 17.4/10.5, 15.0/9.3, 19.0/14.3 mmHg; 24 saatlik ortalama sistolik/diyastolik kan basınçlarındaki azalma sırası ile 14.4/11.5, 13.3/9.5, 17.4/12.1 mmHg idi. Gruplar karşılaştırıldığında kombine tedavi alanlarda kan basıncının daha belirgin düşme eğiliminde olduğu görüldü, ancak antihipertansif etkinlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 234 hastada verapamil 180 mg SR, trandolapril 1mg ve verapamil 180 mg SR + trandolapril 1mg tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kombine tedavinin 24 saatlik ortalama kan basıncı değerlerini tek ilaç tedavisinden daha belirgin düşürdüğü tesbit edilmiştir (26). Diğer bir çalışmada trandolapril 4 mg, verapamil SR 240 mg, trandolapril 4 mg + verapamil SR 240 mg tedavileri karşılaştırılmış kombine tedavi alanlarda kan basıncının daha belirgin düştüğü buna karşılık yan etki bakımından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (27).

Tek ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kombine tedavinin daha etkili olduğu bilinmektedir. Ancak düşük ve sabit doz kombine preparatların hafif orta derece hipertansiyonda ilk tercih kullanılması tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda düşük sabit doz kombine tedavilerin tek ilaç tedavisine oranla daha etkili kan basıncı kontrolü sağladıkları ve iyi tolere edildikleri bildirilmekte ise de bu konuda tatmin edici sayıda ve büyüklükte araştırma bulunmamaktadır. Bunun yanında yapılan araştırmalarda ilaçların farklı dozlarda kombine edilmeleri ve farklı metodların kullanılmış olması genel bir sonuca ulaşılmasına imkan vermemektedir. Ayrıca sabit

kombine tedaviye üstünlüğünün olup olmadığı konusunda da yeterli veri yoktur.

Tedavi öncesi ve sonrası elde ettiğimiz ambulatuvar ve klinik kan basıncı değerleri arasında belirgin bir fark olduğu görülmektedir. Yaşları 25-64 arası değişen rastgele seçilmiş 1438 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada klinik kan basıncı ölçümleri ambulatuvar ölçümlere oranla belirgin biçimde yüksek bulunmuştur. Ayrıca klinik kan basıncı değerleri yüksek olanlarda farkın daha da arttığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmada 140/90mmHg klinik kan basıncı değerine karşılık gelen ambulatuvar günlük kan basıncı ortalaması 120-130/75-81mmHg olarak bildirilmektedir (28). Ambulatuvar monitörizasyon ile sistolik ve diyastolik kan basıncında gün boyu önemli değişimler olduğu anlaşılmıştır (29). Kan basıncında gece yattıktan sonra düşme ve sabah saatlerinde ise hızlı bir yükselme eğilimi görülür. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların çok büyük kısmında kan basıncı gece saatlerinde normal seyretmektedir. Bunun yanında kişinin fiziksel ve mental aktivite durumu gündüz saatlerindeki kan basıncı değerlerini belirleyen önemli faktörlerdir. Klinik kan basıncı ölçümlerinin genellikle kişinin psikolojik olarak olumsuz yönde etkilendiği hastane ortamında ve kan basıncının nisbeten yüksek seyrettiği gündüz saatlerinde yapılması, metodlar arasındaki farkı yaratan temel nedenler olarak düşünülebilir.

Hiçbir hastada ilacın kesilmesini gerektirecek düzeyde ciddi yan etki gelişmedi. Tedavi süresince verapamil alan bir hastada hafif periferik ödem diğer bir hastada başağrısı yakınması oldu. Trandolapril kullanan bir hasta başdönmesi tanımladı. Kombine tedavi verilen bir hastada da hafif periferik ödem yakınması oldu. Bu sonuçlarla genel olarak ilaçların iyi tolere edildikleri söylenebilir. Bununla birlikte hasta sayımız ilaçların yan etki görülme oranlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması bakımından yetersizdir. 631 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada trandolapril alanların %10.7'sinde başağrısı, %7.5'inde öksürük, verapamil alanların %12.1'inde başağrısı, %3.8'inde konstipasyon yakınması olmuş, kombine tedavi ile sık görülen bu yakınmalarda azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, klinik ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine dayanılarak yapılan değerlendirme sonucunda trandolapril, verapamil SR ve her iki ilacın sabit doz kombinasyonu hafif orta derece hipertansi-

yon tedavisinde etkili bulunmuştur. İlaçlar hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmektedir. Klinik ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte kombine tedavi ile 24 saat kan basıncı daha fazla düşüş sağlanmış olması dikkat çekici bulgulardır. Bugün için sabit ve düşük doz kombine preparatların esansiyel hipertansiyonun başlangıç tedavisinde tercih edilmesi konusunda fikir birliği bulunmamasıyla beraber iki ilacın sabit doz kombinasyonunun kullanımının hafif-orta hipertansiyon tedavisinde etkili bir seçenek olduğuna inanıyoruz. Bu konuda görüşlerin netleşmesi için yapılacak büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Khan MG: Hypertension: Heart Disease, Diagnosis and Therapy, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1996; 323-78
2. Kaplan NM: Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis. Heart Disease. Braunwald E et al. (eds). Fifth Edition. W.B. Saunders Company, Pennsylvania 1997; 807-39
3. Sokolow M, McIlroy K, Cheitlin MD: Systemic hypertension. Clinical Cardiology. Sixth edition. Connecticut, Appleton and Lange. 1993; 247-319
4. Messerli FH: Combination antihypertensive therapy. Chapter 24. The ABCs of antihypertensive therapy. Author's publishing house New York 1994; 247-260
5. Chobanian AV: Antihypertensive therapy in evolution. N Engl J Med 1986; 314: 1701-2
6. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al: Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. New Engl J Med 1993; 328: 914-21
7. Messerli FH: Combination therapy in hypertension. J Hum Hypertens 1992; 6(Suppl 2):19-21
8. Waeber B, Brunner HR: Low-dose combinations versus monotherapies in the treatment of hypertension. J Hypertens 1997;15(Suppl 2):17-20
9. Kaplan NM: Combination therapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 97: 595-597
10. Menard J, Bellet M: Calcium antagonists-ACE inhibitors combination therapy: objectives and methodology of clinical development. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21(Suppl 2):49-54
11. Lüscher TF, Wenzel RR, Moreau P, Takase H: Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases. Cardiovasc Drugs and Ther 1995; 9: 509-23
12. De Leeuw PW, Kroon AA: Fixed low-dose combinations of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker drug in the treatment of essential hypertension. J Hypertens 1997;15(Suppl 2):39-42
13. Devereux RB, Pickering TG: Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. J Hypertens 1991; 99:34-8
14. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Himan AT: Relationship between level of blood pressure measured by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. Circulation 1966; 34: 279-98
15. 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
16. Perloff D, Grim C, Flack J, et al: Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 1993; 88: 2460-70
17. White WB: Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of hypertension therapy. Cardiol Clin 1995; 13: 569-77
18. Bieniaszewski L, Staessen JA, Lutgarde T, Fagard R: Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 295-303
19. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH: How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225-8
20. White WB, Morganroth J: Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy. Am J Cardiol 1989; 63: 94-8
21. Prasad N, Isles C: Ambulatory blood pressure monitoring. A guide for general practitioners. BMJ 1996; 313: 1535-41
22. The Italian Trandolapril Study Group. Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day trandolapril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Cardiol 1992; 70: 60-6
23. Perondi R, Saino A, Tio RA, et al: ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2004-13
24. Zachariah PK, Sheps SG, Schirger A, Spiekerman RE, O'Brien PC, Simpson KK: Verapamil and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. Am J Cardiol 1986; 57: 74-9
25. McTavish D, Sorkin EM: Verapamil: An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension. Drugs 1989; 38: 19-76
26. The Veteran Study Group. Effects of Verapamil SR, Trandolapril, and their fixed combination on 24-h blood pressure. Am J Hypertens 1997; 10: 492-9
27. Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ: Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 322-7
28. Mancina G, Sega R, Brovi C, et al: Ambulatory blood pressure normality. Results from the PAMELA study. J Hypertens 1995; 13: 1377-90
29. Lemmer B: Chronopharmacology of hypertension. Ann N Y Acad Sci 1996; 783: 242-53