Atatürk Üniversitesi
Tıp Bülteni
25, (2) 215-221, 1993

CİLAZAPRİL: KLİNİK ETKİNLİĞİNİN 24-SAATLİK AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜM TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Oktay ERGENE
Uz. Dr. Ömer KOZAN
Uz.Dr. İsmet DİNDAR
Uz. Dr. Serdar AKSÖYEK
Prof. Dr. Oral PEKTAŞ

ÖZET :

Cilazapril günde tek doz kullanılan, klinik uygulamaya oldukça yeni giren bilr anjiyotensin konverting enzim inhibitörüdür. Çalışma, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesinde Ocak 1992-Ağustos 1992 tarihleri arasında 45 hastada, 24-saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri kaydedilmek suretiyle yapıldı. Hastalara günde tek doz cilazapril 2.5-5 mg olarak verildi. Cevabın yetersiz kaldığı vakalarda diüretik eklendi. Cevap alınan 28 hastada tedavi öncesi ortalama 147±8/93±4 mmHg olan kan basıncının 134±6/87±3 mmHg düştüğü gözlendi. (p<0.001) Gece 23:00 ile 07:00 saatleri arasında ortalama 138±7/89±3 mmHg olan kan basıncınında 128±4/85±3 mmHg düştüğü gözlendi (p<0.01). Hipertansiyon, vakaların % 31'inde 2.5 mg ile, % 49'unda 5 mg ile kontrol altına alındı. İki olguda yan etki nedeniyle tedavi durdurulmak zorunda kalındı.

Sonuç olarak günde tek doz cilazaprilin oldukça etkin ve kullanışlı bir antihipertansif olduğu kanaatine varılmıştır.

Kan basıncının ve kalp hızının gün içinde sirkadiyen bir ritim izlediği bilinmektedir (1-3). Rutin uygulamada hipetansiyon teşhisi ve tedavisi, ayrıca antihipertansif ilaç etkinliğini araştıran bir çok çalışmada değerlendirme klinik kan basıncı ölçümleri ile yapılmaktadır. Gün içinde belirli bir saatte yapılan kan basıncı ölçümünün hastanın fizik aktivitesi, emasyonel durumu, günün değişik saatleri gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (4,5). Bu sebeplerle 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı kayıtları hipertansiyon teşhisi, tedavisi ve tedavi etkinliğinin saptanmasında çok daha güvenilir bir yöntemdir(6-8).

Çalışmamızda anjiyotensin converting enzim inhibitörü olan cilazaprilin ha-

Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;
Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji ABD, Ankara
Yazışma Adresi: Dr. Oktay Ergene Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

fif-orta hipertansiyonlu hastalardaki antihipertansif etkisi 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi ile değerlendirilmiştir.

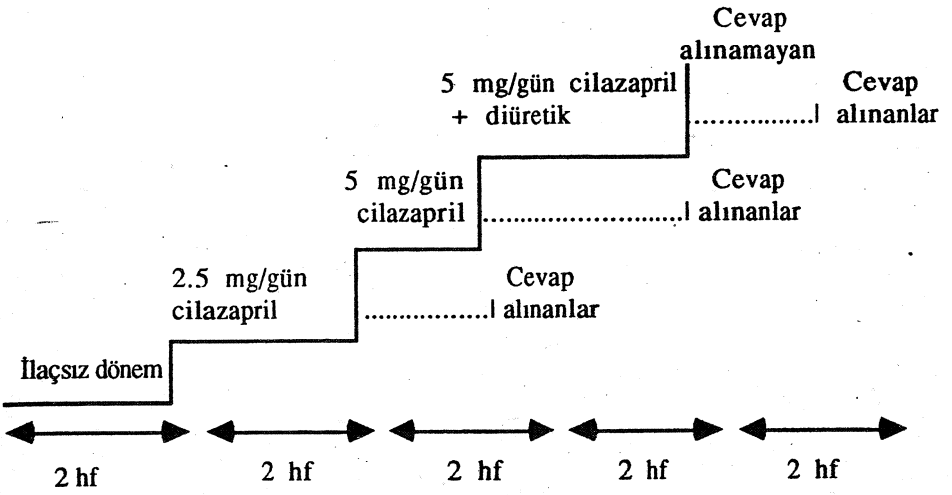
HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Koşuyolu Kalb ve Araştırma Hastanesi Kardiyoyoji polikliniğine müracaat eden; yeni tanı konan 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 olmakta 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 cilazapril 2.5 mg/gün başlandı. İlaç başlanan hastaların haftada 1 gün olmak üzere koldan kan basıncı ölçümlerine devam edildi. 2. haftada koldan kan basıncı değerleri 140/90 mmHg altında bulunan hastalar 2 hafta daha izlendi. Bu hastalara 4. hafta sonunda yeniden 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. İkinci haftada koldan kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda ilaç 5 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 haatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Doz artırımından 2 hafta sonra koldan kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerinde olan hastalara 5 mg/gün cilazapril yanında 1/2tb/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 artımına ve diüretik eklenmesine rağmen koldan kan basınçları 140/90 mmHg üzerinde seyreden hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Malign ve komplikasyonlu iheptansiyon, sekonder hipertansiyon, gebe ve emziren kadınlar, kontrol altında olmayan diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi hastaları olanlar çalışma kapsamına alınmadılar.

Koldan kan basıncı ölçümleri tüm hastalarda oturur pozisyonda civalı sfiğmomonometre ile yapıldı. 24 saatlik kayıtlar Accutracker 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 kan basıncı kaydı yapılırken günlük normal aktivitelerini sürdürmeleri söylendi.

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

Şekil 1:Cilazapril verilen hastalara uygulanan ilaç protokolü.



BULGULAR

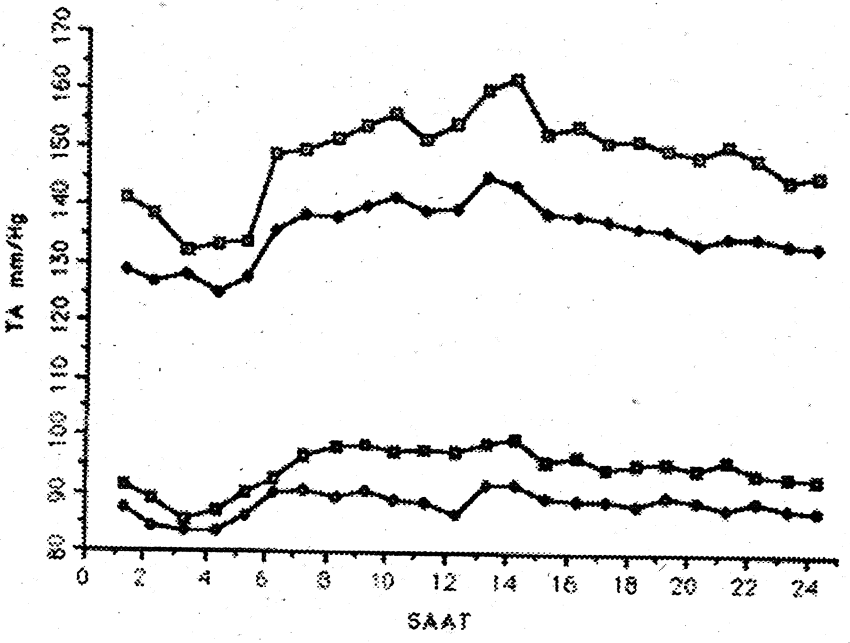
Çalışma kapsamına alınan 51 hastadan 6 tanesi ilaç protokolünün gerektirdiği kontrollere tam uyum göstermediklerinden çalışma kapsamından çıkarıldılar. İki hastada (% 4,4) yan etki nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalındı. Takip edilen 43 hastanın 15'inde doz artırımı ve diüretik eklenmesine rağmen cevap alınamadı. Cevap alınan 28 hastanın (% 65) 16'sı kadın, 12'si erkekti. Yaş ortalaması 50±9 idi.

Tedaviye cevap alınan 28 hastanın 24 saat ambulatuvar kan basıncı ortalamaları tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 147±8/93±4 ve 134±6/87±3 mmHg olarak bulundu ($p<0.001$). Bu değerler saat 07-23 için 151±4/95±2 ve 137±3/88±2 mmHg ($p<0.001$); saat 23-07 için 138±7/89±3 ve 128±4/85±3 mmHg ($p<0.01$) idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerine göre kan basıncı profilleri şekil 2 de gösterilmiştir.

Kan basıncı profilinde görülen sabah hızı yükseliş saat 23-09 saatleri arasında tesbit edilen en yüksek kan basıncı değeri ile bu saatler arasında saptanan en düşük kan basıncı değeri arasındaki farktan hesaplandı (9). Bu değerler tedavi öncesi ve sonrası için sırasıyla sistolik ve diastolik 18±8 ve 15±8; 12±5 ve 10+6 mmHg olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler birbirlerinden istatistik yönden anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0.01$).

Baş dönmesi 4 olguda (% 8), baş ağrısı 4 olguda (% 8), halsizlik 2 olguda (% 4) görüldü. 7 olguda (% 16) kronik kuru öksürük meydana geldi ve iki hastamızda tedaviyi durdurmak zorunda kaldık.

Şekil 2: Tedavi öncesi ve sonrası 24 saat ambulatuvar kan basıncı takibine göre kan basıncı profilleri.



TARTIŞMA

Kan basıncının gerek normal insanlarda gerekse hipertansif hastalarda sirkadiyen bir ritim izlediği bilinmektedir. Kan basıncının en düşük bulunduğu saatler 02-04 arasındadır. Kan basıncı saat 06-09 saatleri arasında süratle yükselmeye başlar ve genellikle saat 10 dolayında en yüksek seviyeye ulaşır (1,2,7,10). Miyokard infarktüsünün, manifest ve sessiz miyokard iskemisi ataklarının, ani kardiak ölümlerin ve serebrovasküler atakların sabah saatlerinde daha fazla görülmesi kan basıncının sirkadiyen ritmine uyum göstermekte (sabah hızlı yükseliş dönemine) ve bu ritim ile izah edilmeye çalışılmaktadır (11-14). Ayrıca hipertansiflerde hedef organ hasarının hem şiddetinin hem de sıklığının gün içindeki kan basıncı dalgalanmalarının fazlalığı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (15).

Tüm bu nedenlerle, hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ilacın hastanın sirkadiyan ritmini bozmaması ve kan basıncında aşırı dalgalanmalara neden olmaması gerekmektedir. Etkinliğin 24 saat devam etmesi ve gece kan basıcının kont-

rol edilebilmesi, ancak normalde gece daha düşük olan kan basıncı seviyelerinde aşırı düşmelere neden olmaması önemli antihipertansif özelliklerdir.

Çalışmamızda olguların sirkadiyen ritminin bozulmadığı ve daha düşük seviyede olmak kaydıyla, ritmin korunduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda aşırı kan basıncı dalgalanmalarının olmadığı, gece kan basıncı düşüsünün daha mutedil kaldığı ve sabah hızlı yükseliş döneminin ortadan kalkmamakla beraber oldukça düşük bir seviyede meydana geldiği görülmüştür (Şekil 2). Cilazpril 2.5 mg 5 ve diüretik eklenmesini takiben elde ettiğimiz cevap oranlarını sırasıyla % 31, %49 olarak saptadık. Bu sonuçlar diğer çalışmalarda biraz düşük olmakla birlikte uyum göstermektedir (16). Bu düşüklük muhtemelen tedaviye cevap olarak diastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altınainmesini kabul etmemizden kaynaklanmaktadır. Ayrıca kan basıncının en yüksek değerlerini Şekil 2'den de izlenebileceği gibi saat 13-14 arasında elde ettik. Bu saatlerin ambulatuvar kan basıncı aletinin takılış saati olması, ve bu sonucun hastaların emosyonel gerilimine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Tedavi sonrası elde edilen kan basıncı profili sirkadiyen ritmin korunduğunu ve büyük dalgalanmaların olmadığını göstermektedir. Bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumludur (17). Çalışmamızda diğer çalışmalarda da az oranlarda bildirilen anjiyoödem, fasiyal ödem, ciddi hipotansiyona olgularımızda rastlamadık. Tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek derecede baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkiler diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu. İkisi erkek yedi olguda (% 16) kronik kuru öksürük meydana geldi ve iki hastamızda (% 4) bu nedenle tedaviyi kesmek zorunda kaldık. Bu sonuçlar ACE inhibitörleri ile yapılan diğer çalışmalara göre biraz daha yüksektir (16,18-20).

Özetle, günde tek doz cilazaprilin oldukça iyi tolere edildiği, 24 saat boyunca kan basıncını kontrol altında tuttuğu saptanmış ve bu özellikleri ile hipertansiyon tedavisinde etkili ve kullanışlı bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY:

CILAZAPRİL: EVAULATİON OF CLINICAL EFFICACY WITH 24 HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

Clizapril is a relatively new angiotensin converting enzyme inhibitor. Fourty-five patients with mild to moderate hypertension were studied between January 1992 and august 1992 using 24 hour blood pressure monitoring device. Patient were given incereasing doses of cilazapril (2.5 and 5mg) and if nescessary diuretic. Ambulatory pressures were monitored at base line and at the end of 4 weeks of treatment in the case of responders. Responder rate for 2.5 mg, 5 mg cilazapril and cilazapril 5mg plus diuretic were 31 %, 49 %, and 65% respectively. Pre and post treatment mean arterial pressures were 147±8/93±4 and 134±6 85±3 mmHg, respectively ($p<0.001$). Treatment with cilazapril was stopped because of side effects in two cases.

In summary, once daily cilazapril is relatively effective in controlling mild to moderate hypertension and well tolareted.

KAYNAKLAR

1- Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. Lancet 1: 795, 1978.

2- Sirgo MA, Pharm D, Mills RJ, De Quatturo V: Effects of antihypertensive agents on circadian blood pressure and heart rate patterns. Arch Intern Med 148: 2547, 1988

3- Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Canson RC: Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man J Clin Endocrinol Metab 60:1210, 1985

4- Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert MD, et al: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: Comparison of values in normal and hplertensive subjects. JAMA 247: 992, 1982

5- Drayer JIM, Weker MA, Hoege WJ: Whole-day BP monitoring in ambulatory normotensive men. Arch Intern Med 145: 271, 1985

6- Wacker B, Rutschman B, Nussberger J, Brunner H-R: Evaluation of antihypertensive therapy: Discrepancies between office and ambulatory recordedblood pressure, J Hy pertens 9 (Suppl 3): 53, 1991

7- Whelton A: Application of ambulatory blood pressure monitoring to clinical therapeutic decisions in hypertension J Hypertens 9 (Suppl 1): 21, 1991

8- Zackariah PK, Krier JD: Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 9 (Suppl 1): 7, 1991

9- Schrader J, Schoel G, Buhr-Schinner H, et al: Comparison of the antihypertensive efficiency of nitrendipine, metoprolol, mepindolol and enalapril using ambulatory 24- hour blood pressure monitoring. Am J Cardiol 66: 967, 1990

10- Parati G, Pomidossi G, Albina F et al: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ demage in hypertension. J Hypertens 5: 93, 1987

11- Muller JE, Stone PH, et al: Circadian variation in the frequencey of onset of acute myocardial infarction. N Eng J Med 313: 1315, 1985

12- Muller JE, Ludmen PL, Willich SN, et al: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 75: 131, 1987

13- Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Et al: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. Neurosurgery 17: 901, 1985

14- Nademanee K, Intarachot V, et al: Circadian variation in occurence of transient overt and silent myocardial ischamia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men. Circulation 60: 494, 1987

15-Perloff D, Sokolow M: The representative blood pressure usefulness of office, basal, home and ambulatory readings. Cardiovasc Med 3: 655, 1978

16- Savas T, Schneeweiss A: Cilazapril: an overview of its efficacy and safety in hypertension. Cardiology 80: 34, 1992

17- Lacaurciere, Y, Poirier, L, Provencher P, Pyzyle M: Antihypertensive effects of cilazapril, 2.5 and 5 mg once daily versus placebo on ambulatory blood pressure following single and repeat dose administration J Cardiovasc Phormocol 18: 219, 1991

18- Weber MA: Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Med 84 (Suppl 4A): 16, 1988

19- Coulter DM, Edwards IR: Cough associated with captopril and enalapril. Br Med J 294: 1521, 1987.

20- Irvin JD, Viav JM: Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. Am J Med 81: 46, 1986