

Esansiyel Hipertansiyonla Hastalarda Kilazapril'in Sol Ventrikül Parametreleri, Serum ACE Düzeyi ve Kan Basıncına Etkisi

TEC T OFCILAZAPRIL ON LEFT VENTRICULAR PARAMETERS, SERUM
JE LEVEL AND BLOOD PRESSURE IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS

Ergün SARAÇOĞLU, Nurettin ÖZCAN, Yavuz BAYKAL,
snan SAĞLAM, Arif YÖNEM, Ahmet UYGUN, Fikri KOCABALKAN

VTA İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA

ÖZET

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü olan tazapril ile üç aylık bir tedaviden önce ve sonra hafif ve ta dereceli esansiyel hipertansiyonlu, yaş ortalamaları, 14 ±10 yıl olan, 33 hasta (14 erkek, 19 kadın) 'da serum CE düzeyi, kan basıncı ve ekokardiyografik paramet-iler incelendi. Üç ay süreyle 2.5 mg veya 5 mg silazapril irildi. Tüm hastaların haftalık kan basıncı kontrolleri ya-ıldı. Serum ACE düzeyi ve ekokardiyografik paramet-iler tedaviden önce ve üçüncü ay sonunda değer-mdirildi.

Çalışmaya alınan olguların tedavi öncesi değerleri, istolikkkan basıncı 178±13 mmHg, diyastolik kan basıncı 02±6.1 mmHg., serum ACE düzeyi 60±11.2 Ü/L, sol entrikül kitle indeksi (SVKI) 139.2±14.4 gr/m², ejeksyon •aksiyonu (EF) %0.58±0.04 bulundu. Üç ay uygulanan ilazapril tedavisinden sonra serum ACE düzeyinin 5.6±4.9'a, sol ventrikül kitle indeksinin 104.8±8.1'e, sis-Dİlkkkan basıncının 133.4±7.2 mmHg'ya, diastolikkkan ba-tmanın 82.7±2.8 mmHg'ya düştüğünü ve ejeksyon frak-siyonunun ise 0.61 ±0.3'e yükseldiğini tesbit ettik.

Sonuç olarak, üç aylık silazapril tedavisi ile serum lCE düzeyinde anlamlı düşme, sol ventrikül kitle indek-iinde ve arteryelkan basıncında anlamlı azalma saptandı.

Vnahtar Kelimeler: Sol ventrikül kitle indeksi,
Hipertansiyon, Silazapril

r Klin Kardiyoloji 1996, 9:101-104

SUMMARY

Blood pressure, serum angiotension converting en-zyme (ACE) level and echocardiography parameters were studied in patients with mild and moderate essential hypertension before and after administration of ACE inhibitor cilazapril for 3 months. Cilazapril 2.5 or 5 mg was given to patients for 3 months. The blood pressure was measured weekly for .3 months. Echocardiography was performed before and 3 months after therapy.

The study was carried out in patients who had systo-lic blood pressure 178±13 mmHg, diastolic blood pres-sure 102±6.1 mmHg., serum ACE level 60.4±11.1 U/L, left ventricular mass index (LVMI) 139.2±14.4 gr/m², ejection fraction 0.58±0.04.

The serum ACE level, left ventricular mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and ejection fraction after cilazapril treatment were 15.6±4.9 U/L, 104.8±8.1 gr/m² 133.4±7.2 mmHg, 82.7±2.8 mmHg and 0.61 ±0.3, respectively.

As a result, we found significantly decreased serum ACE level, left ventricular mass index and blood pressure after a three months cilazapril treatment.

Keywords: Hypertension, Cilazapril,
Left ventricular mass index

T Klin J Cardiol 1996, 9:101-104

AMAÇ

Arteryel hipertansiyon; kardiyovasküler hasta-lıkların morbidite ve mortalitesinin artışında hiperinsüli-

Geliş Tarihi: 20.4.1995

Yazışma Adresi: Dr.B.Ergün SARAÇOĞLU
GATA İç Hastalıkları BD
06010 Etlik-ANKARA

T Klin J Cardiol 1996, 9

nemi, obezite ve artmış lipid düzeyine göre daha önemli rol oynar. Mo'leküler biyoloji ve genetikte mo-derne araştırma tekniklerinin geliştirilmesi ile "esansiyel" hipertansiyon kavramını değiştirecek yeni bilgiler elde edilmiştir. Hipertansiyona adaptasyon sonucu gelişen sol ventrikül hipertrofi (SVH)'si, aritmi, koroner kalb hastalığı ve ani ölüm bakımından risk faktörüdür (1). Hi-pertansiyon patofizyolojisinin açıklanmasında sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) geniş olarak araştırılmıştır (2,3).

101

Son yılda kullanılan antihipertansiflerin yüksek kan basıncını düşürürken sol ventrikül hipertrofinde de gerileme yapabileceği gösterilmiştir. Ancak bazı ilaçlar, kan basıncını düşürmelerine karşın SVH'de gerileme yapmamaları, hatta bazılarının hipertrofiyi arttırmaları, konuyu daha ilginç hale getirmiştir. Antihipertansif ilaçlar, hipertansiyonun komplikasyonlarına etkileri, biyoyararlılıkları ve yan etkileri bakımından farklılıklar gösterirler (4,5). Son yıllarda anjiyotensin II'nin doğrudan veya dolaylı olarak kalbin sempatik aktivitesinin arttırdığı ve miyositlerde protein sentezini uyararak kardiyak hipertrofiye neden olduğu bildirilmektedir (2). ACE inhibitörleri anjiyotensin II sentezini durdurarak bu güçlü hipertrofik etkiyi engeller (6). ACE inhibitörlerinin, kan başındaki azalmaya bağlı olmaksızın kardiyak hipertrofiyi azalttıkları gösterilmiştir (7). Ayrıca sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda ACE inhibitörlerinin tedavinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışma, yeni bir ACE inhibitörü olan silazaprilin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, sol ventrikül kitlesi, serum ACE düzeyi, ejeksiyon fraksiyonu ve kan basıncı üzerine olan etkileri ve bu parametrelerdeki değişiklikleri araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma 1995 yılında, GATA iç Hastalıkları ABD Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan kalp, böbrek veya diğer organların hasarına ait semptom ve bulguları olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 33 hasta (15 erkek, 18 kadın) alındı. Hastaların yaşları 34 ile 69 yıl arasında (50.4±10 yıl) idi. Klinik olarak saptanmış hipertansiyon süresi 1-20 yıl (7±5.9 yıl) idi. Hastaların hiç biri daha önceden ACE inhibitörü ilaç kullanmıyordu. Diğer hipertansif ilaçları alan hastaların ise ilaçları 14 gün önceden kesildi. Silazapril, hastaların arteriyel kan basınçlarına göre tek doz olarak 2.5 veya 5 mg verildi.

Hastalar yaklaşık 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah 8.30'da 10 dakika istirahat ettirildi, oturur pozisyonda sağ koldan arteriyel kan basınçları ölçüldü. ACE ve diğer biyokimyasal tetkikleri için 15 cc. venöz kan alındı. 45 dakika oda ısısında bekletilip serum ayrıldıktan sonra çalışmaya kadar 20°C'de bekletildi. Aynı gün hastaların boy ve kiloları kaydedilerek ekokardiyografik ölçümler Hewlett Packard Sonos 1000 ekokardiyografi cihazı ile, 2.5 MHz, transduser ile yapıldı. B-Mode ekokardiyografik ölçümler "The American Society of Echocardiography" tarafından önerilen şekilde yapıldı (8). Parasternal uzun eksen görünümünde sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSÇ), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (SDK), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK) ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu bu ölçümler sonucu belirlendi. Sol ventrikül kitlesi (SVK) - 1.04 [(SVDÇ + SVADK + SDK)³ - (SVDÇ)³] - 13.6 formülünden hesaplandı.

SVK'yi vücut yüzeyine bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) hesaplanmıştır. SVKI, erkekte >131 gr/m², kadında >110 gr/m² değerleri SVH sınırı olarak kabul edildi (8).

3 aylık silazapril tedavisinden sonra serum ACE ve diğer parametreler tekrar ölçüldü ve ekokardiyografik incelemeleri tekrar yapıldı. Hastaların kontrolleri ilk ay haftada bir, 2-3'ncü ayda iki haftada bir yapıldı. Kan basıncı yüksekliğine göre ilaç dozu artırıldı. Her kontrolde ilaca bağlı yan etkiler dikkatli bir şekilde sorgulandı.

Serum ACE düzeyi, Sigma Diagnostics Inc'den temin edilen ACE kit (katalog No: 305-10) ile değerlendirildi.

Çalışmada ele alınan tüm parametreler, ortalama + standart sapma (X±SD) ile ifade edildi. Veriler istatistikî yönden Student's t-testi ve Mann-Whitney testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta 35 hasta alındı. Bir hastanın ilaç alımını mütakiben nörotik ödem tarif etmesi ve bir hastada 5 mg silazapril + diüretik kullanılmasına rağmen kan basıncında istenilen düzelme sağlanamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve çalışma 33 hasta ile yapıldı.

Çalışmamızda üç aylık silazapril tedavisi sırasında yan etki olarak, iki hastada (%8) öksürük, birinde (%3) ağızda tat bozukluğu ve ikisinde (%8) gastrointestinal yakınmalar görüldü. Ancak bunların hiçbiri ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde olmamıştır.

Tedavi öncesi ortalama 178.2±13.0 mmHg. olan sistolik kan basıncı (SKB), üç aylık silazapril tedavisinden sonra 133.4±7.2 mmHg'ya düştü (p<0.01). Tedavi öncesi 102.6±6.1 mmHg. olan diastolik kan basıncı (DKB), üç aylık tedavi sonrasında 81.7±2.8 mmHg'ya düştü (p<0.01). SKB ve DKB'de üç aylık silazapril tedavisinden sonra istatistikî olarak anlamlı bir azalma saptandı (Tablo 1).

Tedaviye başlamadan önce septum kalınlığı (SDK) 1.17±0.2 cm. iken üç aylık tedaviden sonra 1.07±0.2 cm. olarak tesbit edildi, aradaki fark istatistikî olarak anlamlıydı (p<0.01). Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK) ise tedavi öncesi 1±0.3 cm. iken tedavi sonrası 0.9±0.2 cm. tesbit edildi (p<0.01). Sol ventrikül kitle indeksi ise tedavi öncesi, 139.2±14.4 g/m² iken, tedavi sonrası 104.8±8.1 g/m² olarak tesbit edildi. Aradaki fark istatistikî olarak anlamlı idi (p<0.05).

Çalışmaya alınan hastalardan, tedavi öncesi 19 kadın hastanın 14 (%73.6)'ünde, 14 erkek hastanın 10 (%71.4)'unda SVH tesbit ettik. 3 aylık silazapril tedavisine rağmen kadın hastaların 2 (%10.5)'inde, erkek hastaların 2(%14)'inde SVH vardı.

Silazapril tedavisine başlamadan önce hastaların serum ACE düzeyleri ortalama olarak 60.4±11.2 Ü/L,

10 1. Tedaviden önce ve sonra serum ACE düzeyi, basıncı ve ekokardiyografik ölçüm bulguları.

İmetreler	Tedavi öncesi	Tedaviden 3 ay sonrası	P değeri
ı (mmHg)	178.2±13	133.4±7.20	<0.01
l (mmHg)	102.6±6.1	81.7±2.80	<0.01
jm ACE (Ü/L)	60.4±11.2	15.6±4.95	<0.01
)Ç(cm)	4.2±0.3	3.7±0.4	<0.05
iÇ(cm)	3.0±0.5	2.9±0.4	<0.05
C(cm)	1.17±0.2	1.07±0.22	<0.01
kDK (cm)	1.0±0.26	0.9±0.2	<0.01
a (gr/m ²)	139.2±14.4	104.8±8.1	<0.05
%)	0.58±0.04	0.61±0.03	<0.05

aylık tedaviden sonra İse 15.6±4.9 Ü/L tesbit edilmiş olup, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (p<0.01).

Ejeksiyon fraksiyonu başlangıçta ortalama 18±0.04 İken tedaviden sonra 0.61±0.03 olarak tesbit edilmiş olup bu fark İstatistiki olarak anlamlı İdi (p<0.05).

TARTIŞMA

Hipertansif hastalarda sıkça görülen sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak ölüm için hala önemli bir risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisinin basınç yükünden doğrudan olarak, anjiyotensin II'nin bir büyüme faktörü olması nedeniyle etkisiyle de oluştuğu bilinmektedir (6).

Antihipertansif ilaçlar, kan basıncını düşürmesi yanında sol ventrikül hipertrofisini geriletmesi gibi olumlu etkiler gösterirler. Bazı antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürmelerine rağmen hipertrofiyi azaltıcı etkisinin olmadığı bildirilmektedir (4,7).

Yapılan bir çalışmada, hipertrofinin, ilk sekiz haftanın %10'dan fazla, birinci yılda %25, üçüncü yılda 40'tan fazla azaldığı gösterilmiştir (9). Bir diğer çalışmada da, sol ventrikül kitlesinin kaptopril tedavisi ile 14, enalapril ile %30, lisinopril ile %12 oranında azaldığı tesbit edilmiştir (10). Bir çalışmada da, ACE inhibitörlerinin, kalsiyum antagonistlerine, beta blokerlere ve diüretiklere oranla sol ventrikül kitlesini daha fazla azalttığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızda üç aylık bir silazapril tedavisinden sonra SVKI'de %21.3'lük bir azalma tesbit ettik.

Silazaprilin SVH'de meydana getirdiği gerilemeyi, erkek ve kadın cinsiyetleri üzerindeki etkisi yönünden değerlendirildiğimizde ilacın, cinsiyet farkı olmaksızın etkili olduğunu tesbit ettik (p>0.05). 19 kadın hastanın 4'ünde, 14 erkek hastanın 12'sinde sol ventrikül hipertrofisinde azalma tesbit edildi. Ayrıca kadın ve erkek

hastaları kendi grupları içinde, hipertansiyon süresi bakımından 1-10 yıl İle 10 yıldan fazla olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildiğimizde, silazaprilin iki gruba etkisi arasında anlamlı fark saptamadık (p<0.05).

Haberbosch ve arkadaşlarının (3) silazapril İle yaptıkları bir çalışmada tedavinin 6. ayı sonunda ortalama kan basıncında 24±2 mmHg, SDK'da 0.07±0.09 cm. ve SVADK'da 0.7±0.1 cm azalma saptanırken, 1 yıl sonunda İse bu azalma kan basıncında 23±1 mmHg, SDK'da 0.18±0.04 cm ve SVADK'da 0.13±0.4 cm olmuştur. Diğer bir çalışmada uzun süreli silazapril tedavisi uygulanan hipertansif hastalarda sol ventrikül arka duvar ve septum kalınlığının belirgin ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (12). Sağkan ve arkadaşları (13) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 8 haftalık silazapril tedavisinden sonra kan basıncında, septum kalınlığında anlamlı azalmalar ve ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artma tesbit etmişlerdir.

Grandi ve arkadaşları da (14) ACE inhibitörleri İle yapılan bir tedaviden sadece 4 hafta sonra SVK'da %12'lik bir azalma olduğunu İleri sürmüşlerdir. Koçar ve arkadaşları (15) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, 8 haftalık tedaviden sonra, M mode ekokardiyografi İle SVKI'de, nifendipinle %3.8, atenolol İle %16.7, kaptopril İle %27.5 oranında azalma tesbit etmişlerdir. ACE inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı İle dokudaki anjiyotensin konvertan enzim inhibisyonuna bağlı olarak hipertrofiye gerileme, kalp fonksiyonlarında düzelme, koroner rezervinde artma ve ritim bozukluklarında azalma olduğu gösterilmiştir (7,8,12). Çalışmamızda, üç aylık tedaviden sonra SVDÇ, SVADK, sol ventrikül kitle indeksinde, ejeksiyon fraksiyonunda ve serum ACE düzeyinde anlamlı değişiklikler gözledik.

Francis ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada, ACE düzeyindeki azalmanın silazaprilin serum pik konsantrasyonu İle ilişkili olduğunu göstermişler, İlk doz sonrası 24'cü ve 72'ci saatte serum ACE düzeyindeki azalmanın %69-70 ve %31-48 arasında değiştiğini saptamışlardır. Biz çalışmamızda günde tek doz verilen silazaprilin son dozundan 24 saat sonra serum ACE düzeyindeki azalmayı %75 olarak tesbit ettik.

ACE inhibitörleri, hafif ve orta derecedeki hipertansiyonun monoterapisinde kullanılabilen ve yan etkileri nispeten az olan ilaçlardır. Çalışmamızda üç aylık silazapril monoterapisi sırasında yan etki olarak, iki hastada (%8) öksürük, birinde (%3) ağızda tat bozukluğu ve ikisinde (%8) gastrointestinal yakınmalar olduğunu tesbit ettik. Literatürde bu yan etki oranları sırasıyla %7-13, %0.10-15 ve %1-5 olarak bildirilmektedir (10,17,18).

Sonuç olarak; silazaprilin hafif ve orta derecedeki esansiyel hipertansiyonun tedavisinde güvenle kullanılabileceğini, özellikle hipertansiyona bağlı gelişen SVH'üni cinsiyet ve hipertansiyon süresine bağlı olmaksızın azalttığını tesbit ettik.

KAYNAKLAR

1. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms. A Textbook of Cardiovascular Medicine (ed) 4th edition. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Co 1992; 817-46.
2. Frolich ED. Cardiac Hypertrophy in Hypertension. N Engl J Med 1992; 317:831-3.
3. Haberbosch W, DeSimone R, Dietz R, Waas W, Tillmanns H, Kühler W. Improvement of diastolic filling in hypertensive patients treated with **Cilazapril**. J Cardiovasc Pharm 1991; 17(Suppl 2):159-62.
4. Edwards CRW, Padfield PL Angiotensin converting enzyme inhibitors, Past, Present and Bright Future. Lancet 1985; 30-4.
5. Tarazi RC, Frolich ED. Is Reversal of Cardiac hypertrophy a desirable goal of antihypertensive therapy circulation. 1987; 113(75).
6. Barry JM, Richard AP. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors in hypertension, Arch-Intern Med 1994; 154:513-23.
7. Nova S, Abrignani MG, Gorda M. Cardiovascular Structural Changes in Hypertension. Euro Heart J 1991; 12(Suppl G):47-53.
8. Casale PN. Value of Echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive man. Am Int Med 1986; 105:173.
9. Sanchez RA, Marco E, Gilbert HB. Natriuretic effect and changes in renal hemodynamics induced by enalapril in essential hypertension: A Double blind study. Br Med J 1987; 294:531-4.
10. Motz W, Strauer BE. Therapeutic effect on left ventricular hypertrophy by different antihypertensive drugs. Clin Invest 1992; 70:87-92.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
12. Dahlöf B, Penned K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5:95-110.
13. Sağkan O, Yeşildağ O, demircan C, Örnek E, Yalçıntaş Ü. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda silazaprilin sol ventrikül kitlesi ve diastolik fonksiyonlar üzerine etkisi. T Klin Kardioloji 1993; 6(Supl 2):48-52.
14. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, Casadei B, Narchesi E. Fı nardi' E. Effect of enalapril of left ventricular mass and performance in essential hypertension Am J Cardiol 1989; 63:1093-97.
15. Koçar İH, Kocabalkan F, Karaeren H, Unsal A. Sol ventrikül kitle indeksinin ve bunun antihipertansif ilaç tedavisiyle regresyonunun M mode ekokardiyografi ile incelenmesi. GATA Bülteni 1989; 32:357-72.
16. Francis RJ, Brown AN, Kler L, et al. Pharmacokinetics of the converting enzyme inhibitor cilazapril in normal volunteers and the relationship to enzyme inhibition, development of a mathematical model: J. Cardiovasc Pharm 1987; 9:32-8.
17. Ajayi AA, Elliot HL, McCulloch M, Hughes DM, Reid JL. Pharmacodynamics and doseresponse relationship of cilazapril in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1986; 21:82.
18. Schelen S, Motz W, Wenter J, Strauer BF, Transient myocardial ischemia in hypertensive heart Disease. Am J Cardiol 1990;65(14):51-5.