

Ağır Hipertansiyonda Kaptopril ile Monoterapi

Durmuş ŞENDAĞ
Hikmet ŞENDAĞ
Melih AKTAN

MONOTHERAPY WITH CAPTOPRIL IN
SEVERE HYPERTENSION

Kartal Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği

Geliş Tarihi: 25 Aralık 1989
Kabul Tarihi: 23 Ocak 1990

ÖZET

Bu çalışmada ağır hipertansiyonu olan 18 hastada tek ilaç olarak kaptoprilin kan basıncı ve serum lipid seviyelerine olan etkileri incelenmiştir. Kaptopril ile kan basıncında yeterli ve anlamlı düşmeler gözlenmiş, kan lipid profilinde aterosjenik bir değişiklik oluşmamıştır. Hipertansiyon tedavisinde betablokerlerden sonraki aşama ilacı olarak kabul edilen kaptoprilin tek başına etkili bir antihipertansif olduğu ve yan etkilerinin azlığı dolayısıyla uzun süreli hipertansiyon tedavisinde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler Hipertansiyon, Kaptopril, Kan lipidleri.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi, C.8, S.4,1990,348-352

SUMMARY

Monotherapy with captopril in patients with severe hypertension: In this study, we investigated the effect of captopril, as a monotherapeutic agent, on blood pressure and serum lipid levels in patients with severe hypertension. During the study, any side effect of the drug reported previously in medical literature, has not been observed. Blood pressures reduced statistically significantly and serum lipid levels remained at the same levels. Having been used as first step therapeutic agent in severe essential hypertension, captopril may be used in those patients with severe hypertension as a single drug.

Key Words: Hypertension, captopril, serum lipid levels.

T J Research Med Sri, V.8, N.4,1990,348-352

GİRİŞ

Esansiyel hipertansiyon tüm toplumlarda yaygın olarak karşımıza çıkan ve yaptığı komplikasyonlarla önem kazanan ciddi bir sağlık sorunudur. Çoğu hastalarda da antihipertansif tedavi hayat boyu sürdürülmek zorundadır. Kan basıncını düşüren ilaçlar, özellikle ağır hipertansiyonlarda kombine olarak verilmektedir (1,3,16).

Ateroskleroza hızlandıran faktörler arasında hipertansiyon ve hiperlipidemiler bulunmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (diüretikler ve betablokerler gibi) hipertansiyonu azalatarak aterosenez üzerinde olumlu tesirler meydana getirirlerken, diğer taraftan da kandaki lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkiler meydana getirmektedirler (4,14,26,27). Bu nedenle antihiper-

tansiflerin lipid profili üzerine yaptığı etkiler giderek daha çok dikkat çekici olmakta ve lipidler üzerine olumsuz etkileri olmayan antihipertansifler tercih edilmektedir (4,15,28,29).

Bir konverting enzim inhibitörü olan kaptopril hipertansiyon tedavisinde kombine, acil durumlarda dil altı, hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonlarda tek ajan olarak çeşitli şekillerde kullanılmıştır (10,13,30,31). Ancak ağır hipertansiyonlu hastalarda tek ilaç olarak kullanım deneyleri sınırlıdır (32). Ayrıca kaptoprilin serum lipid düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisi de henüz bildirilmemiştir (6).

Bütün bu sebeplerden dolayı maksima kan basıncı en düşüğü 210 mmHg, en yükseği 270 mmHg ve minima tansiyon değeri en düşük 115 mmHg, en yükseği 140 mmHg olan bir hasta

Tablo 1. Hipertansif Vakaların Cinsi ve Yaş Ortalamaları

Cinsiyet	Yaş	Ortalama yaş	Sayı
Kadın	37-63	53	10
Erkek	41-72	56	8

grubunda kaptoprilin tek ilaç olarak ağır hipertansiyon tedavisindeki yerini incelemek ve lipid profilini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, hipertansiyon dışında bir başka hastalığı, hipertansiyona bağlı göz bozukluğu, periferik vasküler bozukluk, serebral veya renal herhangi bir komplikasyonu gelişmemiş ve herhangi bir ilaç kullanmayan csansiel hipertansiyonla toplam 18 hasta alınmıştır. Hastaların 8 tanesi erkek 10'u kadındır (Tablo 1). Hipertansif vakaların hastalık süreleri 7 vakada ortalama 2 yıllık, 5 vakada 3 yıllık, 2 vakada 15 yıllık ve 4 vaka ise kan basınçlarının ilk defa yükseldiğini bildirmişlerdir.

Dünya Sağlık Teşkilatının şiddetli hipertansiyon değeri olarak bildirdiği minimal kan basıncı 104 mmHg üzerindeki değerler olarak hastalarımızın en düşük minima kan basıncı 115mmHg ve en yüksekini ise 140mmHg idi (17). 18 hastanın maksima kan basınçları değeri ise 113.7 mmHg'dır. Bu değerler, hastalar servise yatırılarak 3 gün boyunca herhangi bir ilaç verilmeyerek elde edilen bazal kan basıncı değerleridir. 3 gün geçtikten sonra hastaların yatar durumda 15 dakika aralıklarla sabah aç karnına sağ koldan brakial arter üzerinden 3 defa aynı kişi tarafından kan basınçları alınarak üçünün ortalama değeri bazal kan basınçları olarak kabul edildi. Civalı tansiyon aleti kullanılan bu ölçümlerde diyastolik kan basıncı değeri olarak Korotkof Seslerinin 5. fazı alındı (9,18). Tedavi başlamadan önce bütün hastaların total lipid, kolesterol, trigliserit, HDL-Kolesterol, Ldl-Kolesterol, kan glukozu, üre, kreatinin değerleri Gemstar-Otoanalizörü ile ölçüldü. Hastalarda ayrıca şüphe edilen herhangi bir hastalık bulgusu var ise bunun için gerekli tetkikler yapılarak bu tür vakalarda başka bir sistemik

hastalık çıkanlar çalışmanın kapsamına alınmadılar. Çalışma grubundaki hastalara ayrıca Flein-Fotometre ile kan sodyum, potasyum, klorür değerleri ölçüldü. Hastaların tüm idrar tetkikleri, idrarda albümin varlığı, tam kan sayımları bakıldı. EKG, akciğer filmleri ve direk ürüner sistem filmleri çekildi. Hastaların ağırlıkları tesbit edilerek ideal kilo = 15 kg dışındakiler çalışma kapsamına alınmadılar.

Tedavisiz geçen 3 günün sonunda hastalara günlük 2-4 gm lık tuz kısıtlaması ile birlikte monoterapiye geçildi. İlaç olarak kaptopril, minima kan basıncı 104-119 mmHg arasındakilere 25 mg, 120 mmHg ve üzeri değere sahip olanlara 50 mg olarak oral tedavi başlandı. İlaç günde iki doz halinde ve yemeklerden 1 saat önce verildi. Hastaların kan basınçları en az günde iki defa ölçülerek etkili antihipertansif elde edilene kadar hastanede tutuldular. Kan basınçlarında yeterli düşme sağlanamayan vakalarda üçüncü gün sonunda verilen günlük ilaç dozlarında 12.5 mg ile 25 mg arasında artışlar yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların çalışma süresinde kan basınçları kontrol altına almana kadar hastanede tutuldukları için tedaviye uyumda herhangi bir problemleri olmadı.

Tedavinin doz ayarlamalarının yapıldığı 3. ve 9. günlerinde başlangıçta yapılan tüm tetkikler tekrarlandı. Kan basınçları kontrol altına alınan hastalar taburcu edilerek en az 50 mg ve en çok da 100 mg kaptopril alırken 1 ay ara ile ayaktan toplam 9 ay takip altında tutuldular. Tedavi başlangıcında toplam 28 olan hasta sayısının tedavi sırasında gerek tedaviye uyum sağlayamayanlar ve gerekse de ayaktan takibe uymayanlar olması nedeniyle 10 hasta çalışmanın kapsamı dışında tutularak kalan 18 hastanın tedavi sonu kan basınçları ve kan lipid parametreleri sonuçları Student-t Testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedaviye uyumsuzluğun başlıca sebepleri, hastanede kaçak tuz veya tuzlu diyet alınmaları, hastane dışında tedavi ile birlikteyken alkol kullanımı ve hastaların kendiliklerinden bir başka antihipertansif ilacı da birlikte veya aralıklı kullanmalarıydı.

BULGULAR

Tedavinin üçüncü gününde hastaların büyük bölümünde arteryel kan basınçlarında belirgin düşüşler gözlemlendi (Tablo 2). Tedavi öncesi

Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Kan Basıncı Değeri Ortalamaları

	Tedavi öncesi (mmHg)	Tedavinin 3. günü (mmHg)	Tedavinin 9. günü (mmHg)	Tedavinin 3. ayı (mmHg)
Sistolik	230 = 32.5	174 = 21.6	151 = 31	152 = 21.6
Diastolik	113 = 23.3	97 = 10.0	85 = 8.3	86 = 9.6

Tablo 3. Tedavi Öncesi ve Soması Lipid Değeri Ortalaması

	Tedavi öncesi (mmHg)	Tedavinin 3. günü (mmHg)	Tedavinin 9. günü (mmHg)
Total lipid	824 = 357	795 = 205	830 = 260
Total kolesterol	209 = 62	213 = 54	204 = 66
HDL-Kolesterol	58 = 33	56 = 34	57 = 30
LDL-Kolesterol	117 = 56	128 = 11	123 = 80
Trigliserid	151 = 62	153 = 85	136 = 79

230 = 32.25 mmHg olan ortalama sistolik basınçlarda 3. günde 56 mmHg ide, 113.27 mmHg olan diyastolik kan basınçları ortalamasında 16mmHg lık düşüş tesbit edildi ve bu azalmalar istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlıydı (P 0.001).

Total lipidlerde hafif bir düşme, diğer kan lipidlerinde hafif bir artma gözlemleniyse de bunun istatistiksel yönden bir anlamlılığı yoktu. Kan sodyum düzeyinde hafif bir artma tedavinin 9. günü meydana geldi ve bu değer istatistiksel yönden anlamlıydı (P 0.05). Diğer kan elektrolit düzeylerinde ise istatistiksel yönden anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi.

Kaptoprd tedavisinin 9. günü kan basınçlarındaki düşüşler oldukça belirgin hale geldi. Tedavi öncesine göre sistolik kan basıncı değerlerinde ortalama 60.26 mmHg ve diyastolik 42 mmHg kadar azaldı. Keza bu düşüşler de istatistiksel bakımdan deri derecede anlamlı idi (P 0.001).

Hastaların ayaktan takiplerinde aylık kan kontrollerinde hiçbir hastada kaptopril durumu artmak veya başka bir antihipertansif de tedavinin desteklenmesine ihtiyaç duyulmadı. Çalışmanın başlangıcından itibaren halen 9 ay geçmiş durum-

Tablo 4. Kaptopril Tedavisi Öncesi ve Sonu Kan, Üre ve Elektrolit Değeri

	Tedavi öncesi (mmHg)	Tedavinin 3. günü (mmHg)	Tedavinin 9. günü (mmHg)	Tedavinin 3. ayı (mmHg)
Üre mg/dl	14 = 1.6	15 = 2.0	16 = 1.2	15 = 1.8
Sodyum mEq/lt	129 = 9.2	130 = 10.2	132 = 7.6	134 = 4.7
Potasyum mEq/lt	3.6 = 2.1	3.8 = 1.2	3.9 = 0.8	3.7 = 1.3
Klor mEq/lt	86 = 10.2	93 = 8.7	89 = 7.8	88 = 2
Glukoz mg/dl	96 = 10.2	98 = 7.3	101 = 2.4	100 = 9.2

dadır ve hastalar 1-2 aylık aralarla kontrollanna gelmektedirler. Hastaların bu takiplerinde kan elektrolit ve lipid düzeyleri de ölçülmektedir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Hipertansiyon tedavisinde son 10 yıldır giderek artan biçimde kullanılmakta olan kaptopril, etkili bir antihipertansif ilaçtır (4,26). Hafif ve orta derecede hipertansif olgularda güvenli ve etkili bir ilaç olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (21,26). Mahendır S.Kochar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada günde 2 kez olarak verilmiş ve yeterli antihipertansif etki gözlenmiştir (18). Bizim vakalarımız ağır hipertansiyon olguları olduğu ve beraberinde başkaca bir antihipertansif almadıkları halde sadece kaptopril ve tuz kısıtlaması ile ve günde 2 kez uygulama ile yeterli kan basıncı düşmeleri sağlanmıştır (5,7,22,25,27). Kan basıncındaki bu düşüş tedavinin başladığı ilk günlerde daha belirgindir ve tedavi sürdükçe tansiyon daha da düşmektedir (11,26,33). Diüretik, beta-bloker veya metildopa de yapdan monoterapide ise daha çok hafif veya orta derecedeki hipertansiyonlarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (2,20,33,37). Orta ve ağır hipertansiyonlarda kaptoprd Ue cevap alınmadığı zaman diüretik eklenmesinin çok başarılı sonuçlar getirdiğide bildirilmektedir (20,21,23,39).

Kaptopril özellikle böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır (24,32,33,34). İlaç ayrıca nötropeyi, cilt döküntüleri gibi yan etkleri mevcuttur (6,8,23,35,36). Ancak bu yan etkiler ve bunların yaşamın kalitesi üzerine olan olumsuz et-

kileri, ilacın günde 100'mgr'ın altında kullanıldığı hastalarda oldukça düşüktür (6,18,21,36,38,40). Çalışmamızda toplam 2 vakada gastro-intestinal iritasyon belirtileri görüldü ve bu diyet tedbirleri ile kayboldu.

Başta diüretikler ve betablokerler olmak üzere olumsuz etkileri yapmakta ve bilhassa aterosjen kolesterol fraksiyonlarında artışa yol açmaktadır (8,22). Kaptoprilin ise lipidler üzerine olumsuz bir etki yapmadığı bundan önce bildirilmiştir (18,25). Bizim çalışmamızda kaptoprilin kısa süreli tedavide, lipid profili üzerine olumlu ya da olumsuz bir etki yapmadığını tesbit ettik. Bu durum ilacın güvenilirliğini daha da arttırmaktadır (2,12,24,33,39). Ayrıca uzun süreli kullanımda da

lipid profili üzerine etki yapmadığı bildirilmiştir (6,19). Fakat konumun daha kesinlik kazanması için kontrollü ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaptoprilin kan sodyum değerinde değişikliğe sebep olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda da hafif derecede bir sodyum artmasına sebep olduğu görüldü (37,40).

Sonuç olarak, hipertansiyonun basamak tedavisinde birinci basamak ilacı olarak kullanılan kaptopril ağır hipertansiyonlu hastalarda, kendi basma etkili bir antihipertansif olarak kullanılabilir ve kullanım özellikle lipid profili açısından emniyetlidir.

KAYNAKLAR

1. Abaoğlu C. Hipertansiyon tedavisi. Türk Tıp Derneği Dergisi, 49:87-92,1983.
2. Anonymous. Principles of antihypertensive treatment. Lancet, 2(8518): 1075-1076,1986.
3. Bauer J.H. Rule of angiotensin converting enzyme inhibitor in essential and renal hypertension. Effects of Captopril and enalapril on renin-angiotensin-aldosterone, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition. Am J. Med. 20:43-51,1984.
4. Catalano M, Libretti A. Captopril for the treatment of patients with hypertension and peripheral vascular disease. Angio. J. Vase. Disease. 6-may, 293,1985.
5. Colovita R.O, Gaudio K.M, Siegel N.J. Reversible reduction in renal function during treatment with Captopril. Pediatrics, 71:5,839-840,1983.
6. Costa F.V. et al. Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with Captopril. Am.J.Med. 84:159-161,1988.
7. Croog S.H. et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N.Eng. J.Med. 314:1657-1664,1986.
8. Demirelli S.A, Bulur H, Demiroğlu G.Çeşitli antihipertansiflerin kan lipidleri üzerine etkisi (Tercüme). Therapie Roche. 37:1659-1665,1987.
9. Dohl L.K. Salt and hypertension. AmJ.Clin. Nutrition. 25: 231-244,1972.
10. Dolery C.T, Davies D.S. Centrally acting drugs in antihypertensive therapy. BrJ.Clin. Pharm. 10:5s-12s, 1980.
11. Edwards C.R.W, Padfield P.C. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future. Lancet, 1(8419): 30-34,1985.
12. Farrow P.R, Wikinson R. Reversible renal failure during treatment with Captopril. Brith. Med. J. 23:1680,1979.
13. Gross F. Antihypertensive therapy: Modern concepts, future aspects in research. Triangle 23:25-32,1984.
14. Heell R.C, Brogden R.N, Speight T.M. Captopril: A preliminary review its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 20:409-452,1980.
15. Hollenberg N.K. Renal response to angiotensin converting enzyme inhibition. Am. J. Cardiol. 49:1425-1429,1982.
16. Jarrot B. et al. Pharmacokinetic properties of Captopril after acute and chronic administration to hypertensive subjects. Am.J. Cardiol. 49:1547-1549,1982.
17. Jhetam D, Milne S. Malignant hypertension-a clinical approach. Med. Digest 10-5-16,1984.
18. Kochar M.S. et al. Treatment of essential hypertension with a twice-daily dose of Captopril. Ther. Res. 35: 905-912, 1984.
19. Mantyla R, et al. Impairment of Captopril bioavailability by concomitant food and antacid intake. Int. J. Clin. Pharmacol. 22:11, 626-629,1984.
20. McKinstry D.N. Review of clinical studies of hypertensive patients treated with Captopril. Med. J. Aust. 2:32-37,1979.
21. Ohman P.A. Long-term follow-up of patients with essential hypertension treated with Captopril. Act. Med. Scand. 216(1): 53-56,1984.
22. Pacher M, Medina M, Yushak M. Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting enzyme inhibition. Annal. int. Med. 100: 782-789,1984.
23. Palla R, Marchitella M.E., Sassano P, Salvetti A. Effect of Captopril on renal function in patient with essential hypertension. AmJ.Cardiol. 49:21,1577-1579,1982.
24. Pearson R. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The Pharmacol. J.29:235-236,1987.

25. Pessina A.C. Effects of Captopril on renal function in hypertensive patients. *Am J. Cardiol.* 49:1572-1573,1982.
26. Romankiewicz J.A. et al. Captopril: An update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. *Drugs* 25:6-40,1983.
27. Roodemaker M, Conic C, Lindsay B.A, Flopen A.D, Patfield D.L. Low dose, twice dailly Captopril and frusemide: Safe, effective and flexible third line treatment regime for hypertension. *J. Human Hypertan.* 3:173-177, 1989.
28. Schoenberger J.A Emerging benefits of angiotensin converting enzyme inhibitions versus other antihypertansive agents. *Am J. Med.* 84:30-35,1988.
29. Scholtysik G. Pharmacology of guanfacine. *Br J. Clin. Pharm.* 10:21s-24s, 1980.
30. Silman A J, Lockie C, Mitchell P, Humpherson P. Evaluation of the effectiveness of a low sodium diet in the treatment of mild to moderate hypertension. *Lancet* 1:1179-1181,1983.
31. Thomas J. A C E Inhibitors. *Aust. J. Pharmacy* 68: 551-556, 1987.
32. Tschollar W. et al. Sublingual Captopril in hypertensive crisis (letter). *Lancet* 2:34-35,1985.
33. Weinberger N.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) in treatment of resistant hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27:283,1980.
34. Williams G. Quality of life and its impact on hypertensive patients. *Am J. Med.* 82: 98-105,1987.
35. Woods D.M, Farrow F.R, Wilkinson R. Reversile renal failure during treatment with Captopril. *British Med J.* 2:1146-1147,1979.
36. Vissen A. et al. Drug treatment of high blood pressure in the community-experience in eastern Finland, *J. Human Hypertension* 3:165-171,1989.
37. Vitter W.A. Future trends in the treatment of hypertansion. *Medicographia* 5:37-39,1983.
38. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agets. Low-dose Captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Arch Intern. Med.* 144:1947-1953,1984.
39. Yodfat Y. et al. Captopril as a replacement for multiple therapy in hypertension. *J. Hyperten.* 3:155-158,1985.
40. Zwifler A J. et ai. Efficacy of an oral angiotensin converting enzyme inhibitor (Captopril) in severe hypertantion. *Clin. Research* 27:320,1979.