

Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Angiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörü, Kalsiyum Kanal Blokeri Kombinasyonunun ACE İnhibitörü, Hidroklorotiyazid Kombinasyonu İle Karşılaştırılması

Mustafa Güllülü*, Alpaslan Ersoy**, Sümeyye Güllülü***, Kamil Dilek*, Mahmut Yavuz*,
Yüksel Karakoç****, Bülent Ediz*****, Mustafa Yurtkuran*****

ÖZET. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunu ACE inhibitörü, hidroklorotiyazid kombinasyonu ile karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık. Bir aylık tedavisiz takip döneminden sonra, 28 olguya (19 kadın, 9 erkek) 5 mg/gün benazepril + 10 mg/gün nitrendipin kombinasyonu (Grup I), 20 olguya (13 kadın, 7 erkek) 5 mg/gün benazepril + 6.25 mg/gün hidroklorotiyazid (Grup-II) kombinasyonu, 3 ay süreyle verildi. Tedavi öncesi ve sonrası, her iki grupta arteriyel kan basıncı, nabız dakika sayısı, serum açlık glukoz, insülin, serum elektrolitler ve lipid parametreleri ile renal fonksiyonlar belirlendi.

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası, kalp atım hızı, serum üre, ürik asid, glukoz, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında da bu parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası farklılık yoktu. Her iki kombinasyonun da arteriyel kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğünü, ancak ACE inhibitörü + Hidroklorotiazid kombinasyonunun renal fonksiyonları klinik olarak aşikar olmasa da olumsuz olarak etkilediğini, buna karşın kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü kombinasyonunun renal fonksiyonları etkilemediğini ve insülin rezistansı üzerine olumlu etkileri olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler .Esansiyel Hipertansiyon .Benazepril .Nitrendipin .Hidroklorotiyazid.

The Comparison of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor and Calcium Channel Blocker Combination With ACE Inhibitor and Hydrochlorothiazide Combination on Cases With Essential Hypertension

SUMMARY. We planned this study to compare the effectiveness of combinations of hydrochlorothiazide and calcium channel blocker with ACE inhibitor on cases with essential hypertension. Following a one month follow-up without medication, 28 cases (19 female, 9 male) received benazepril 5 mg/day and nitrendipine 10 mg/day and 20 case (13 female, 7 male) received benazepril 5 mg/day and hydrochlorothiazide 6.25 mg/day for three months. The blood pressure, heart rate, serum fasting glucose level, serum insulin, electrolyte and lipid levels and renal functions of both groups were assessed before and after treatment.

No significant change was determined when the posttreatment heart rate, serum urea, uric acid, glucose, cholesterol, triglyceride, sodium and potassium levels of each group were compared to pretreatment values within the groups. There was also no significant change between the pretreatment and posttreatment values of each group. We observed that both combinations lowered the arterial blood pressure effectively but ACE inhibitor and hydrochlorothiazide combination affected the renal functions negatively even if it was not clinically prominent, on the other hand calcium channel blocker and ACE inhibitor combination did not affect renal function and had a positive effect on insulin resistance.

Key Words. Essential Hypertension .Benazepril .Nitrendipine .Hydrochlorothiazide.

Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, esansiyel hipertansiyon tedavisinde monoterapi ve kombine tedavide kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri

sıklıkla diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri ve β -blokerler ile kombine edilmektedir. Literatüre baktığımızda ACE inhibitörlerinin hem diüretiklerle,

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD
** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD
*** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD
**** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Romatoloji BD
***** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyoistatistik ABD
***** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD

hem de kalsiyum kanal blokerleriyle kombinasyonunda antihipertansif etkinliğinin arttığı bildirilmiştir. Ancak bu kombinasyon tedavilerinin, glukoz, lipid metabolizması ve renal fonksiyonlar üzerine etkileri açısından birbirlerine üstünlükleri ayrıntılı bir şekilde incelenmemiştir.

İşte bu nedenle ACE inhibitörü benazepril ve kalsiyum kanal blokeri nitrendipin kombinasyonu ile benazepril ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun arteriyel kan basıncı, serum glukoz, lipid düzeyleri ve renal fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Esansiyel hipertansiyon tanısı konulan hafif ve orta şiddetteki hipertansif 48 olgu çalışma kapsamına alındı. 1 aylık tedavisiz bir dönemden sonra vakalar rastgele gruplandırılarak 28 olgudan oluşan I. Gruba 5 mg benazepril ve 10 mg nitrendipin kombinasyonu oral tek dozda, 20 olgudan oluşan II. Gruba 5 mg benazepril ve 6.25 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu yine oral tek dozda verildi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablo: I- Grupların Demografik Özellikleri

	GRUP-I (n= 28)	GRUP-II (n= 20)
Cinsiyet (K/E)	19/9	13/7
Yaş Ortalaması (yıl)	51.7 ± 8.8	52.4 ± 7.9
Hastalık Yaşı (yıl)	7.2 ± 5.3	5.3 ± 5.4
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.9 ± 3.6	28.4 ± 3.1

Tedavi her iki grupta da 3 ay süre ile verildi. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grupta arteriyel kan basıncı, nabız dakika sayısı, serum açlık glikoz, insülin, serum elektrolitler ve lipid düzeyleri (serum kolesterol, trigliserid) ile renal fonksiyonlar (serum üre, kreatinin, ürik asid) belirlendi. Kan basınçları hasta on dakika dinlendirildikten sonra beş dakika arayla yapılan iki ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Kreatinin klirensi 24 saatlik idrar biriktirilerek bakıldı. Serum insülin radyoimmünassay (Medical System DPC, Los Angeles, CA) yöntemiyle bakıldı.

Sonuçlar istatistiksel olarak; tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi, gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise student-t testi ile yapıldı.

Bulgular

Her iki grupta da tedavi ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşüş olmuştur. Ancak gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ve nabız dakika sayısı tedavi öncesi ve sonrası

birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

Tablo: II- Grupların Kan Basınçları ve Nabız Dakika Sayıları

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	GRUP-I	GRUP-II	GRUP-I	GRUP-II
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	155.5±20.5	157.0±18.0a	139.4±18.4b	138.1±16.3c e
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	101.7±10.8	96.7±11.1a	90.8±11.0c	87.5±7.3b e
Nabız Dakika Sayısı	80.2±8.3	79.9±5.6a	82.9±9.5d	82.1±6.0d e

a p > 0.05, Gruplar arası tedavi öncesi karşılaştırıldı.
b p < 0.001, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.
c p < 0.0001, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.
d p > 0.05, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.
e p > 0.05, Gruplar arası tedavi sonrası karşılaştırıldı.

Her iki grubun tedavi öncesi serum açlık insülin ve glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında insülin düzeyleri Grup-I'de, Grup-II'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Ancak tedavi sonrası bu anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0.05). Grup-I'de tedavi sonrası serum insülin düzeyi, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış bulundu (p< 0.05). Grup-II'de ise tedavi öncesi ve sonrası insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05). Ayrıca her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası serum trigliserid, kolesterol, sodyum ve potasyum değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p> 0.005). Bu üç aylık süre zarfında vakaların vücut kitle indekslerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tablo: III- Grupların Serum Açlık Glukoz, İnsülin ve Lipid Parametreleri

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	GRUP-I	GRUP-II	GRUP-I	GRUP-II
Glukoz (mg/dl)	99.5±9.4	103.1±14.1a	95.8±13.5c	101.5±12.7c e
İnsülin (µU/ml)	20.6±8.0	14.5±7.3b	15.2±8.3d	12.9±4.3c e
Kolesterol (mg/dl)	232.3±42.4	215.5±27.6a	221.2±36.1c	225.5±31.6c e
Trigliserid (mg/dl)	151.0±72.5	131.0±65.1a	165.3±81.2c	141.2±76.5c e
Sodyum (mEq/L)	142.6±4.4	142.7±3.5a	140.8±3.6c	142.5±3.9c e
Potasyum (mEq/L)	4.2±0.48	4.1±0.29a	4.2±0.26c	4.1±0.28c e

a p > 0.05, Gruplar arası tedavi öncesi karşılaştırıldı.
b p < 0.05, Gruplar arası tedavi öncesi karşılaştırıldı.
c p > 0.05, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.
d p < 0.001, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.
e p > 0.05, Gruplar arası tedavi sonrası karşılaştırıldı.

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası serum üre, ürik asid, sodyum ve potasyum düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında da bu parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası farklılık yoktu (p> 0.05). Grup-II'deki olguların tedavi sonrası serum kreatinin düzeylerinde, tedavi öncesine ve Grup I'in tedavi sonrası değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p< 0.01). Yine Grup II'deki olguların tedavi sonrası kreatinin klirensi değerlerinde, tedavi öncesine ve Grup I'in tedavi sonrası

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0.05$)

Tablo: IV- Grupların Renal Fonksiyonları

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	GRUP-I	GRUP-II	GRUP-I	GRUP-II
Üre (mg/dl)	35.5±10.8	41.0±11.7a	35.0±9.0b	36.0±8.7b.c
Kreatinin (mg/dl)	0.84±0.26	0.89±0.22a	0.84±0.22b	1.04±0.19d.f
Ürik Asid (mg/dl)	4.1±1.3	3.8±0.6a	4.3±0.9b	3.8±1.0b.c
Kreatinin Klerens (ml/dk)	111±53.7	112.3±29.3a	103.5±26.4b	87.2±19.7e.g

a p > 0.05, Gruplar arası tedavi öncesi karşılaştırıldı
 b p > 0.05, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
 c p > 0.05, Gruplar arası tedavi sonrası karşılaştırıldı
 d p < 0.01, Gruplar arası tedavi sonrası karşılaştırıldı
 e p < 0.05, Gruplar arası tedavi sonrası karşılaştırıldı
 f p < 0.01, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
 g p < 0.001, Grup içi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı

Tartışma

Esansiyel hipertansiyon toplumda oldukça sık rastlanılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir¹. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde beta blokerler, tiazid grubu diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri ilk tercih edilecek ilaç grubunu oluşturmaktadırlar. Tedavide çoğu zaman kombine tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Ancak, kombine tedavi gerek yan etkileri gerekse de hastada kullanım güçlüğü nedeniyle tedavide bazı sorunları da beraberinde getirebilmektedir.

ACE inhibitörlerinin etkisi, monoterapi şeklinde uygulanmaları durumunda diğer antihipertansif ilaçlar kadar güçlü olmaktadır. Hafif ile orta düzeyde hipertansif hastalarda günde bir kez verilen 5 mg'lik benazepril dozu, arteriyel basıncı düşürmektedir². Kombine tedavi gereken hastalarda ise, ACE inhibitörlerinin özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerle kombinasyonuna sıkça başvurulmaktadır. ACE inhibitörlerinin diğer sınıflarla birlikte kullanımı antihipertansif etkilerini arttırmaktadır. ACE inhibitörlerinin, bir kalsiyum kanal blokeri olan nitrendipin ve bir diüretik olan hidroklorotiazid ile kombinasyonlarının antihipertansif etkinliği çift-kör çalışmalarla gösterilmiştir^{3,4}.

Biz de çalışmamızda her iki grupta da kullanılan kombinasyonların, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında tedavi öncesi değerlere göre çok anlamlı düşme yaptığını saptadık ($p < 0.001$ ve $p < 0.0001$) (Tablo II). Fakat her iki grubun antihipertansif etkinliğini karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptamadık. Nabız dakika sayısı değerlerinde ise tedavi öncesine göre ve gruplar arasında herhangi bir değişiklik gözlemedik.

Antihipertansif ilaçların etkinliği kadar, bu kombinasyonların metabolik ve kardiyak komplikasyonlara yol açmaması da önemlidir. Son yıllarda esansiyel hipertansiyon patogenezinde ve oluşturduğu metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların çoğundan insülin rezistansının sorumlu olabileceği bildirilmiştir⁵. Bu nedenle de, seçilecek antihipertansif tedavinin insülin rezistansının azaltıcı, en azından insülin sensitivitesini olumsuz etkilemeyen kombinasyon olması gerekir.

Tiazid grubu diüretiklerin insülin sensitivitesini azalttığı, ACE inhibitörlerinin ise birçok çalışmada insülin rezistansını azalttığı veya olumsuz yönde etkilemediği insülin klemp teknikleri kullanılarak gösterilmiştir^{5,6}. Diğer yandan kalsiyum kanal blokerlerinin glukoz metabolizması ve insülin salınımına etkileri tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı insülin salınımı ve glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediğini bildirirken özellikle dihidropiridin grubu ile çalışan diğer bir grup araştırmacı da kalsiyum antagonistlerinin glukoz metabolizmasını etkilemediğini bildirmektedirler⁷⁻⁹.

Bizim çalışmamızda ACE inhibitörü + nitrendipin verilen grupta açlık serum insülin düzeyinde anlamlı azalma olurken serum glukoz düzeylerinin değişmediği saptanmıştır. Olgularımızı, oral glukoz tolerans testi, intravenöz glukoz tolerans testi veya insülin klemp teknikleriyle izlemememize rağmen, ACE inhibitörü ve nitrendipin kombinasyonu ile serum glukoz düzeyi değişmeden, insülin düzeyindeki azalma bu kombinasyonun insülin rezistansı üzerine olumlu etkisi olarak yorumlanabilir. Diğer grupta ise serum açlık glukozu ve bazal insülin düzeylerinde değişiklik gözlenmedi. Burada ise ACE inhibitörlerinin, tiazidlerin insülin rezistansı üzerine olumsuz etkisini nötrleştirdiği şeklinde yorum yapılabilir.

Antihipertansiflerin önemli metabolik özelliklerinden biri de lipid metabolizması üzerine olan etkileridir. ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin lipid metabolizması üzerine genelde olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmektedir¹⁰. Tiazid grubu diüretiklerin etkileri tartışmalıdır. Bazı yayınlarda tiazidlerin lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği bildirilirken¹¹, Trefor O. ve ark.¹², hem silazapril ve hem de hidroklorotiazid tedavisinin ayrı ayrı total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini etkilemediğini ve her iki grubun da lipid parametrelerinde değişiklik yapmadığını bildirdiler. Bizde çalışmamızda, her iki grupta da lipid parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemedik. Çalışmamızda araştırdığımız diğer bir husus da bu iki kombinasyonun serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileriydi. Konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda Luft F. ve ark.¹³, Dilek ve ark.¹⁴ ve Stoepel K. ve ark.¹⁵, nitrendipinin böbrek fonksiyonları ve serum elektrolitlerini değiştirmediğini bildirirken, Glorioso N. ve ark.¹⁶, nitrendipin, kaptopril ve kaptopril + nitrendipin kombinasyonunun hipertansif hastalarda serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir. Diğer yandan, Mallini P.L. ve ark.¹⁷, benazepril + hidroklorotiazid kombine ettiklerinde serum potasyumunda hafif artış bulurken kreatinin değerlerinde değişme bulmamışlardır. Tiazid grubu diüretiklerin tek başına esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldıklarında, serum kreatinin, üre ve ürik asid düzeylerinde artış ve kreatinin klerensinde azalma yapabilecekleri bilinmektedir¹. Biz çalışmamızda, böbrek fonksiyonlarının klinik olarak önemli düzeyde olmasa da, ACE inhibitörü + hidroklorotiazid alan grupta olumsuz olarak

etkilendiğini, kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü alan grupta ise böbrek fonksiyonlarının etkilendiğini tespit ettik.

Sonuç olarak antihipertansif tedavide ACE inhibitörlerinin, kalsiyum kanal blokerleriyle kombinasyonunun kan basıncını düşürmesinin yanı sıra, insülin rezistansı üzerine olumlu etkisi, renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olmaması nedeniyle hipervolemiye bağlı olmayan hipertansiflerde, diüretiklerle kombinasyonuna göre daha iyi bir seçim olabileceği kanaatine varılmıştır.

Doç. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD
Tel: 442 80 30
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

- Özcan R: Sistemik arteriyel hipertansiyon ve hipertansif kalp hastalığı. Kalp Hastalıkları. İstanbul: Sanal Matbaacılık, 1983, s: 581-598.
- Balfour JA, Goa KL: Benazepril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 42: 511-539, 1992.
- Lang R: Effective in low doses and in combination. *Monchener medizinische Wochen SC. Hft, Second International Nitrendipine Symposium, Lisbon, 1988.*
- Fogen T, DerSilva J, Whalen J: Double-blind comparison of once-daily benazepril, hydrochlorothiazide and placebo in mild to moderate hypertension (abst. of paper) *Am J Hypertension (USA)* 2: 78 A, 1989.
- Prichard BNC, Smith CCT, Sen S et al: Hypertension and insülin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl): 77-84, 1992.
- Santoro D, Balvan AO, Natah et al: Some metabolic aspect of essential hypertension and its treatment. *Am J Med* 94 (Suppl. 4A): 32-38, 1995.
- Vanov S, Taylor R: The safety of nitrendipine in the treatment of essential hypertension. *Angiology* 39: 113-122, 1998.
- Trost NB, Weidmann P: Effects of nitrendipine and other calcium antagonists on glucose metabolism in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 6: 986-995, 1984.
- Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR: Influence of diuretics, calcium antagonists and alpha-blockers on insulin sensitivity and glucose tolerance in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol (US)* 10 (Suppl 11): S. 49-S.53, 1992.
- Salvetti A, Argenio GF, Bropi G et al: Management of hypertension and metabolic disorders in metabolic aspects of hypertension ed Kaplan NM. Science press London. 1994. p 6. 1-6. 19.
- Anderson OK, Gudbrandsson T, Jamerson K: Metabolic adverse effect on thiazide diuretics: The importance of normokalemia. *J Intern Med.* 229 (Suppl 2), 89-96, 1991.
- Trefor OM: Multicenter Study Group, Efficacy of cilazapril compared with hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Med.* 87 (Suppl 6B): 415, 1989.
- Luft CF, Aronoff RG, Sloan SR: Effects on sodium homeostasis the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system in humans. *Hypertension* 7: 438-442, 1985.
- Dilek K, Güllülü M, Yavuz M, Yurtkuran M: Esansiyel hipertansiyonlu olgularda nitrendipinin tek doz ve kronik kullanımının arteriyel kan basıncı, plazma renin aktivitesi ve glomeruler filtrasyon hızına etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1(19): 75-82, 1992.
- Stoepel K, Decci K, Casing C et al: Safety aspects of long-term nitrendipine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6: 1063-6, 1984.
- Glorioso N, Manunta P, Troffa C et al: Effects of nitrendipine on blood pressure, renin-angiotensin system and kidney function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 12 (Suppl 4): S. 142-145, 1988.
- Mallini PL, Strocci E, Ricci C et al: Indapamide or hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Curr Therapeutic Res* 55 (8): 932-937, 1994.