

Esansiyel Hipertansiyon Tedavisinde İsradipin'in Yavaş Salımlı Formunun Etkinliği ve Güvenilirliği*

Jale Cordan**, Nedim Çobanoğlu**, Dilek Yeşilbursa***, Kanî Gemici***

ÖZET. Hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu 20 olguda İsradipinin yavaş salımlı formunun antihipertansif etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı. İlacın iyi tolere edildiği hafif ve orta dereceli hipertansiyon tedavisinde ilk ilaç olarak kullanılabilceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler .Esansiyel hipertansiyon .İsradipin.

The Efficacy and Reliability of Slow Release Formulation of İsradipine in the Treatment of Essential Hypertension

SUMMARY. The antihypertensive efficacy and reliability of slow release formulation of isradipine have been examined in 20 patients with mild to moderate essential hypertension. It has been proved that isradipine is well-tolerated and can be effective first-choice drug for the treatment of mild to moderate hypertension.

Key Words. Essential hypertension .İsradipine.

Sistemik hipertansiyonda etkin bir tedavinin ve kan basıncının normal düzeylerde tutulmasının hem serebrovasküler, hem de kardiovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir¹. Kalsiyum kanal blokerleri uzun yıllardır hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar etkilerini düz kas hücrelerinin eksitabl membranlarından kalsiyum hücre içine girişini bloke ederek kontraksiyon gelişmesini engelleyerek gösterirler².

Bu çalışma dihidropridin grubu yeni bir kalsiyum kanal blokeri olan isradipinin hipertansiyon tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1993-1994 yılında Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, wash-out dönemi sonunda diyastolik kan basınçları 95-114 mmHg arasında olan, olurları alınmış 20 hasta alındı. Ağır, sekonder, malign hipertansiyonu olan, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aritmi, ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyecek herhangi bir rahatsızlığı olanlar çalışmaya alınmadı. Olgular iki hafta süren wash-

out döneminden sonra günde tek doz 5 mg isradipin başlanarak 12 hafta süre ile takip edildiler. Çalışma başlangıcından 8 hafta sonra diyastolik kan basıncı 95 mmHg'nın üzerinde olan olgular çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan olguların genel fizik muayeneleri yapıldı, ayakta ve oturur pozisyonda sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve kalp atım hızı ölçümleri, üç ölçüm ortalaması alınarak saptandı. Çalışma başında ve sonunda rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler yapıldı, ayrıca EKG çekildi ve lipid metabolizmasındaki değişimler incelendi. Çalışma süresince ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. Çalışma sonunda etkinlik "1 = Mükemmel (oturur pozisyonda DKB₉₀ mmHg); 2= İyi (DKB wash-out sonu değerinden en az 10 mmHg daha düşük); 3 = Etkisiz (DKB wash-out sonu değerinden 10 mmHg'dan daha az düştü veya yükseldi) ve güvenilirlik ise; "1- Mükemmel (Yan etki yok veya hafif geçici yan etki); 2 = İyi (Hafif yan etki, hekim sorduğunda hatırlamıyor); 3= Orta (rahatsız edici yan etki, hasta doğrudan yakınıyor); 4- Kötü (şiddetli yan etki, tedavi kesiliyor)" olarak değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme Wilcoxon eşlendirilmiş serilerde sıra testine göre yapılmıştır.

Bulgular

Olgularımızın yaş, boy ve kilo ortalamaları sırasıyla 47.2 ± 8.9, 168.7 ± 9.9 cm ve 83.2 ± 13.5 kg olarak saptandı.

* III. Hipertansiyon ve Ateroskleroz Kongresi'nde (24-27 Ekim 1994-Antalya) tebliğ edilmiştir.

** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD

*** Araş. Gör. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD

Geliş Tarihi : 9.11.1994

Kabul Tarihi: 27.1.1997

Wash-out sonu oturur pozisyonda nabız 89.5 ± 8.7 atım/dk iken, çalışmanın 4. Haftasında 85.2 ± 7.5 atım/dk, 8. Haftasında 83.7 ± 4.5 ve 12. haftasında ise 84.1 ± 5.4 atım/dk olarak ölçüldü. Benzer şekilde wash-out sonu 4., 8. ve 12. haftalarda ayakta ölçülen atım sayıları sırasıyla 89.7 ± 8 , 85.6 ± 7.2 , 85.5 ± 5.2 atım/dk olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Wash-out sonu oturur pozisyonda sistolik ve diyastolik kan basıncı $158.3/100.3$ mmHg, 4. haftada $137/87.5$ mmHg, 8. haftada $133.3/86.4$ ve 12. haftada $134.7/85.5$ olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Ayakta ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları wash-out sonu $159.1/102.6$ mmHg, 4. Haftada $143.1/92.4$ mmHg, 8. haftada $135.4/87.1$ mmHg, 12. haftada $136.7/86.5$ mmHg olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen kan basınç değerleri ve anlamlılıkları Tablo I ve II ile Grafik I ve II'de gösterilmiştir.

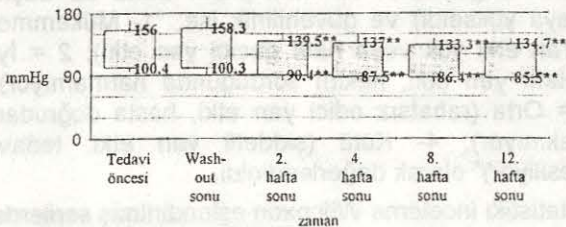
Tablo I- İsradipin öncesi ve sonrası arter basıncı değişiklikleri

	Otururken	Ayakta
Başlangıç	156 / 100.4	157.3 / 102.6
Wash-out sonu	158.3 / 100.3	159.1 / 102.6
2. Hafta	139.5 / 90.4	143.1 / 92.4
4. Hafta	137 / 87.5	138.4 / 88.4
8. Hafta	133.3 / 86.4	135.4 / 87.1
12. Hafta	134.7 / 85.5	136.7 / 86.5

Tablo II- İsradipin öncesi ve sonrası nabız değişiklikleri

	Otururken	Ayakta
Başlangıç	89.7 ± 7.4	89.4 ± 8.2
Wash-out sonu	89.5 ± 8.7	89.7 ± 8
2. Hafta	85.7 ± 7.9	86.2 ± 7.4
4. Hafta	85.2 ± 7.5	85.6 ± 7.2
8. Hafta	83.7 ± 4.5	85.5 ± 5.2
12. Hafta	84.1 ± 5.4	85.6 ± 6.3

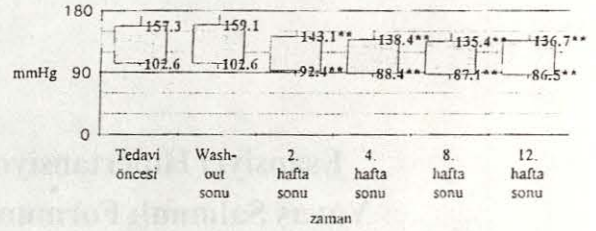
Oturur pozisyonda SKB ve DKB değişimi



Grafik 1

Çalışma öncesi ve çalışmanın 12. haftasında yapılan EKG ve laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir sapmaya rastlanılmadı. HDL ve total kolesterol ve trigliserid parametreleri incelendiğinde 43.4 mg/dl olan HDL kolesterolün 44.3 mg/dl'ye yükseldiği, total kolesterolün 228.9 mg/dl'den

Ayakta dururken SKB ve DKB değişimi



Wilcoxon eşlendirilmiş serilerde sıra testine göre *** = $p < 0.0001$; istatistiksel inceleme wash-out sonu değerlerine göre yapılmıştır.

Grafik 2

223.5 mg/dl'ye, trigliseridin ise 193.2 mg/dl'den 172 mg/dl'ye düştüğü, ancak değişimin anlamsız olduğu izlendi (Tablo III).

Tablo III- İsradipin Öncesi ve Sonrası Kan Lipidleri Değişiklikleri

	Kolesterol	Trigliserid	HDL
Başlangıç	228.9	193.2	43.4
12. Hafta	223.5	172	44.3

Çalışma süresince yapılan yan etki değerlendirmesinde iki olguda flushing izlenmiş bu nedenle bir olgu çalışma dışı bırakılmış, üç olguda tedavinin başlangıcında geçici baş ağrısı görülmüştür, bunların dışında ilaca bağlı istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Tedavi sonunda yapılan etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmesinde elde edilen sonuçlar Tablo IV ve V'de gösterilmiştir.

Tablo IV- Kapsamlı Güvenilirlik

	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
Hasta Sayısı	11	6	2	1

Tablo V- Kapsamlı Etkinlik

	Mükemmel	İyi	Etkisiz
Hasta Sayısı	14	5	1

Tartışma

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür³. Hipertansiyonun önde gelen hemodinamik bozukluğu artmış periferik damar direncinin arteriyel vazokonstrüksiyona neden olmasıdır⁴. Bu nedenle arteriyel kan basıncını düşürmek için artmış periferik vasküler direncini düşürmek tedavinin amacıdır. Kalsiyum kanal blokerleri depolarize durumdaki düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek etki gösteren farmakolojik ajanlardır. Bu etki sonucunda düz kas kontraksiyonunun azalması periferik vazodilatasyona neden olur⁵.

Kalsiyum kanal blokerleri dahil diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında isradipinin hipertansiyon tedavisinde eşit etkinlik veya daha yüksek etkinlik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^{6,7,8}. Isradipin ileri derecede arterioselektif bir kalsiyum kanal blokeridir⁹. Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda kan basıncını istenilen seviyeye düşürmektedir¹⁰. Çalışmamızda wash-out sonu oturur pozisyonda SKB ve DKB değerleri sırasıyla 158.3 ± 16 ve 100.3 ± 9.4 mmHg olarak bulunmuştur. Bu değerler kademeli olarak düşerek 3 aylık tedavi sonunda ortalama SKB ve DKB değerleri oturur pozisyonda 134.7 ± 8.8 ve 85.5 ± 5.7 mmHg olarak saptanmıştır. İlaç kullanım süresi boyunca kalp atım hızında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Albert, Shepord ve Mayer ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da aynı sonuçlar gözlenmiştir^{10,11,12}. Refleks taşikardi gelişmemesi sinoatrial düğüm üzerindeki düzenleyici etkisinden kaynaklanmaktadır¹³.

Arteriyel tansiyon üzerindeki etkileri dışında lipid metabolizması¹⁴, trombosit agregasyonu¹⁵, sol ventrikül hipertrofisi¹⁶ ve böbrek fonksiyonları¹⁷ üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır. British Isradipin Hipertansiyon Grubunun yaptıkları çalışmada serum HDL kolesterol seviyesini yükselterek lipid profilini düzelttiği bildirilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda da tedavi süresince lipid parametrelerinde anlamlı olmamakla birlikte düzelleme gözlenmiştir.

Yan etkileri incelendiğinde iki olguda flushing gözlenmiş ve üç olguda geçici baş ağrısı gözlenmiş, başka bir yan etkiye rastlanmamıştır. Flushing görülen bir olgu tedavinin 2. Haftasında bu yan etkiden dolayı çalışmayı yarıda bırakmıştır. Çalışmamızda sadece iki olguda yan etki gözlenmesi ilacın güvenilirliğine ait önemli bir bulgudur.

Sonuç olarak yeni bir kalsiyum kanal blokeri olan isradipinin hipertansiyon tedavisinde ilk basamak ilaç olarak etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Prof. Dr. Jale CORDAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD
Tel: 442 84 00
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Moser M: The case for treating mild hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 7:9102-9108, 1985.
2. Khan MG: Manual of Cardiac Drug Therapy. Baillie Tindal Co, 1991, pp 1-15.
3. Austin E, Duyle AE: Hypertension and vascular disease. Am J Hypertens 4:1035-1065, 1991.
4. Laragh JH: The biomedical regulation in blood pressure, in Suffer RL (ed): Biomedical Regulation of Blood Pressure: New York: John Wiley and Sons, 1989, pp 394-410.
5. Braunwald E: Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Eng J Med 307:1618-1627, 1982.
6. Isradipine in hypertension study group. A multicenter evaluation of the safety and efficacy of isradipine and atenolol in the treatment of hypertension. Am J Med 86(Suppl 4A):119-123, 1989.
7. Melzel D, Barger KJ, Weidinger G: Ca antagonists as first-line antihypertensive agents: A placebo-controlled comparative trial of isradipine and nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 15(Suppl 1):70-74, 1990.
8. Vermculen A, Wester A, Willemse PPA: Comparison of isradipine and diltiazem in the treatment of essential hypertension. Am J Med 84(Suppl 3B):42-45, 1988.
9. Fitton A, Benfield P: Isradipine a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs. 40:31-74, 1990.
10. Shephard AM, Carr AA, Davidow M: Efficacy and safety of isradipine in hypertension. J Clin Pharmacol 13:580-585, 1989.
11. Albert A, Carr AA, Prisont LM: The new calcium antagonist isradipine. Effect on blood pressure and the left ventricle in black hypertensive patients. Am J Hypertens 4:1405-1435, 1991.
12. Mayer O, Polivkova H, Pottenborn J: Isradipine in the treatment of hypertension. Some additional effects observed during a one-year study. Am J Hypertens 4:1405-1435, 1991.
13. Nelson E, Pool J, Taylor A: Antihypertensive activity of isradipine in humans: A new dihydropyridine calcium antagonist. Clin Pharmacol Ther 40:496-497, 1986.
14. Lacourciere Y: Beneficial effects of the calcium antagonist isradipine on apolipoproteins in hypertensive patients. Am J Hypertens 4:1685-1715, 1991.
15. Nyrop M: Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. Am J Hypertens 6:263-269, 1988.
16. Shulman SP, Weiss JL, Becker LC: The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. New Engl J Med 322:1350-1356, 1990.
17. Wittenberg C: Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension. Am J Hypertens 4:1913-1933, 1991.
18. The British Isradipine Hypertension Group. Evaluation of the safety and efficacy of isradipine in elderly patients with essential hypertension. Am J Med 86:110-114, 1986.