

ESANSİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE CAPTOPRİL, NİTRENDİPİN VE METOPROLOL TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Atilla Şahiner*, Emrullah Başar**, Ahmet H.Köker**, Servet Çetin**

Özet: Hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu 80 hastaya rastgele aşağıdaki beş tedaviden biri uygulandı; captopril, plasebo, captopril+chlorthalidone, metoprolol ve nitrendipin. Dört haftalık tedavi sonunda ilaçla tedavi gören bütün gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncında plaseboya göre anlamlı düşme tesbit edildi ($P<0.001$). Sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşme captopril ve captopril+chlorthalidone gruplarında metoprolol ve nitrendipin grubuna göre daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonunda captopril grubundaki bir hastada geçici cilt döküntüsü, bir hastada geçici proteinüri, nitrendipin grubunda ise pretibial ödem görüldü.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, captopril, nitrendipin, metoprolol

Esansiyel hipertansiyon; kontrol altına alınmadığı takdirde serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve böbrek parankim hastalığı gibi

A randomize comparison of captopril, nitrendipine and metoprolol in essential hypertension

Summary: Eighty patients with mild to moderate hypertension were given five therapeutic agents as follows; placebo, metoprolol, nitrendipine, captopril, and captopril plus chlorthalidone. After treatment of four weeks, systolic and diastolic blood pressure fell significantly in all treated groups except placebo ($P<0.001$). The reduction in systolic and diastolic blood pressure were greater in captopril and captopril plus chlorthalidone-treated groups than metoprolol-treated group, but this results were not statistically significant ($P>0.05$). Captopril induced skin rash in one patient and transient proteinuria in another case, and nitrendipine caused peripheral edema in one patient at the end of treatment period.

Key words: Essential hypertension, captopril, metoprolol, nitrendipine

komplikasyonlara yol açar (10,21). Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda tesbit ve tedavi edilen asemptomatik hastaların çoğalmasıyla serebrovasküler ve kardiyovasküler mortalitede belirgin bir düşüş sağlanmıştır (8,11,18,20). Yine son

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

yıllarda dikkatler etkili, kullanımı kolay, yan etkisi az ve ucuz yeni ilaçların geliştirilmesi ve uygun ilacın seçilmesi üzerine yoğunlaşmıştır.

Hipertansiyon tedavisinde giderek daha selektif ve yan etkileri daha az olan ilaçlar geliştirilmektedir. Bu yeni ilaç gruplarından bir tanesi de angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleridir. 1977'den beri klinik çalışma alanına girmiş olan ACE inhibitörleri ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada'da birçok araştırma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Ülkemizde de son yıllarda günlük kullanım alanına girmiş olan ACE inhibitörlerinden kaptoprilin; kendi hasta grubumuz üzerindeki etkilerini görmek ve sık kullanılan diğer antihipertansif ilaçların etkileri ile karşılaştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı.

MATERYAL ve METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran ve istirahat sırasında diyastolik kan basıncı 90-115 mmHg olan hastalardan

hipertansiyona yol açacak primer bir hastalığı olmayan 80 kişi çalışmaya alındı. Hastalar rasgele 5 tedavi grubundan birine alındı: Plasebo, nitrendipin 20 mg, metoprolol 100 mg, captopril 2X25 mg ve captopril 2X25 mg+chlorthalidone 1X25 mg tedavilerinden biri uygulandı.

Tedaviden önce ve sonra kan basıncı, nabız ölçümleri, AKŞ, ürik asit, kreatinin ve total kolesterol değerleri ile yan etkilerden cilt döküntüleri, bronkospazm, pretibial ödem, proteinüri ve nötropeni olmak üzere objektif yan etkiler kaydedilerek değerlendirildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde tedaviden önceki ve tedaviden sonraki bulguların karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi, gruplar arasındaki farkların karşılaştırılmasında ise Kl kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51'i kadın 29'u erkektoplam 80 hastanın yaş ortalaması 55±10 idi. Gruplar arasında tedaviden önce

Tablo I-Tedaviden Önce ve Tedaviden 4 Hafta Sonraki Kan Basıncı Değerleri

Ortalama Kan Basıncı(mmHg)	Plasebo	Metoprolol	Nitrendipin	Captopril	Captopril+ Chlorthalidon
Tedaviden önce					
Sistolik	177.94	178.63	178.81	178.81	178.44
Diastolik	101.88	100.44	100.94	100.63	101.94
Tedaviden sonra					
Sistolik	175.19	164.38	161.31	159.06	154.88
Diyastolik	101.13	91.51	90.00	87.56	88.38
Düşüş					
Sistolik	2.75	14.25	17.50	19.75	23.56
(±SD)	(±9.43)	(±4.71)	(±10.94)	(±9.51)	(±13.24)
P	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diyastolik	0.75	8.93	8.17	13.06	13.56
(±SD)	(±6.93)	(±4.51)	(±4.71)	(±6.52)	(±5.94)
P	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

yapılan karşılaştırmada yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, nabız sayısı ve biyokimyasal parametreler bakımdan istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her bir grup için tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında plasebo dışındaki bütün tedavi gruplarında sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşme vardı ($P < 0.001$). Plasebo grubunda ise sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşüş görülmedi ($P > 0.05$).

Tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki düşüş bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında plaseboya göre diğer tedavi gruplarındaki sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşme vardı ($P < 0.001$). Captopril ve captopril+chlorthalidone

grupları metoprolol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında sağlanan düşüşler her iki grupta da metoprolol grubuna göre anlamlı şekilde fazla bulundu ($P < 0.05$).

Nitrendipin grubu plasebo dışındaki gruplarla karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basıncında sağlanan düşüşler anlamlı derecede farklı bulunmadı ($P > 0.05$).

Captopril ve captopril+chlorthalidone grubu birbiriyle karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basıncındaki düşüşlerde anlamlı fark yoktu ($P > 0.05$).

Tedavi ile amaçlanan diyastolik kan basıncı seviyesi olan 90 mmHg'nin altındaki değerlere ulaşma bakımından tedavi gruplarında elde edilen başarı oranları Tablo II'de gösterildi. Nabız hızındaki değişiklikler Tablo III'de gösterildi.

Tablo II-Tedavi Gruplarında Diyastolik Kan Basıncına Göre Başarı Yüzdeleri

	Plasebo	Metoprolol	Nitrendipin	Captopril	Captopril+ Chlorthalidone
Amaçlanan kan basıncına ulaşan hasta sayısı	2	4	7	9	10
Toplam hasta sayısı	16	16	16	16	16
Başarı oranı (%)	12.5	25	43.8	56.3	62.5

Tablo III-Tedavi Gruplarında Nabız Sayısında Gözlenen Değişiklik

Nabız sayısı (Atım/dakika)	Plasebo	Metoprolol	Nitrendipin	Captopril	Captopril+ Chlorthalidone
Tedaviden önce	78.6	79.4	79.7	78.9	79.2
Tedaviden sonra	78.4	69.0	82.5	79.4	78.3
Fark (\pm SD)	-0.2 (\pm 4)	-10.4 (\pm 6.9)	+2.8 (\pm 5.9)	+0.5 (\pm 3.7)	-0.9 (\pm 5.2)
P	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05

Tedavi sonunda nabız sayısında sadece metoprolol grubunda anlamlı azalma vardı ($P<0.001$). Tedavi sonunda nabız sayısındaki değişiklikler bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında metoprolol grubunda nabız hızındaki değişiklik diğer grupların hepsinden anlamlı derecede fazla bulundu ($P<0.001$). Ancak nabız sayısı hiç bir hastada bradikardik değerlere düşmedi.

Açlık kan şekeri, ürik asit, kreatinin ve kolesterol seviyelerinde tedaviden önce ve sonra tesbit edilen değerler Tablo IV'de gösterildi. Açlık kan şekeri, ürik asit, kreatinin ve kolesterol seviyelerinde hiç bir grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi

($P>0.05$). Ayrıca her bir parametre için tedavi öncesi ile tedaviden sonraki değerler arasındaki fark, gruplar birbiriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Tedavi sonunda hiç bir hastada nötropeni (Nötrofil sayısı <1000), cilt döküntüsü veya bronkospazm tesbit edilmedi. Captopril grubundaki bir hastada kalitatif olarak (++) proteinüri, bir hastada makülopapüler cilt döküntüsü, nitrendipin grubundaki bir hastada pretibial ödem tesbit edildi. Diğer hasta gruplarında ise yan etki gözlenmedi. Vaka sayısı az olduğu için bu yan etkiler istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Tablo IV-Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonraki AKŞ, Ürik Asit, Kreatinin ve Total Kolesterol Değerleri

Biyokimyasal Parametre (mg/dl)	Plasebo	Metoprolol	Nitrendipin	Captopril	Captopril+ Chlorthalidone
Açlık Kan Şekeri					
Tedaviden önce	91.9	92.9	93.5	91.8	92.1
Tedaviden sonra	92.1	92.6	93.4	92.4	92.4
Fark		+0.2	-0.3	-0.1	+0.6
+0.3					
Ürik asit					
Tedaviden önce	4.8	4.6	4.6	4.8	4.6
Tedaviden sonra	5.0	4.5	4.8	4.7	4.8
Fark		+0.2	-0.1	+0.2	-0.1
+0.2					
Kreatinin					
Tedaviden önce	0.91	0.91	0.91	0.89	0.88
Tedaviden sonra	0.94	0.90	0.91	0.87	0.90
Fark		+0.03	-0.01	0	-0.02
+0.02					
Total kolesterol					
Tedaviden önce	227.4	230.2	234.3	234.4	232.9
Tedaviden sonra	230.4	238.2	240.0	230.1	229.3
Fark		+3	+8	+5.7	-4.3
-3.6					

TARTIŞMA

Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörlerinden yaygın kullanım alanı bulan ilk ilaç captoprildir. Captoprilin hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başladığı ilk dönemlerde komplikasyonlu hastalarda ve günde 400-1000 mg gibi yüksek dozlarda kullanılması nedeniyle geçici tat bozuklukları, cilt döküntüleri, nefrotik sendrom ve nötropeni gibi yan etkiler oldukça sık bildirilmiştir (2,3,5,14). Ancak daha sonraki çalışmalar captoprilin bu yan etkilerinin yüksek dozlarda ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalık veya kollagen doku hastalığı olan kişilerde ortaya çıktığını gösterdi (17). Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihipertensive Agents tarafından yapılan çalışmalarda captoprilin günlük 37.5 mg dozunda da 150 mg dozunda olduğu kadar etkili bulunduğu, tek başına tedavide hastaların %58.9-70.3'ünde amaçlanan kan basıncına ulaşıldığı bildirildi (15,16). Güneri ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise günlük 75 mg captopril dozu ile diyastolik kan basıncında ortalama 10.7 mmHg'lık düşüş sağlanmış, bu değer plaseboya göre anlamlı bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda da captopril ile tek başına günlük 50 mg dozda ortalama 13.1 mmHg'lık bir diyastolik kan basıncı düşmesi sağlanarak hastaların %56.3'ünde amaçlanan kan basıncı değerlerine ulaşıldı.

Yapılan klinik çalışmalar, tek başına verildiğinde hastaların yaklaşık %60'ında etkili olan captoprilin özellikle tiazid grubu diüretiklerle kombinasyonunun başarı oranını %80'in üzerine çıkardığını (15,16) ; ayrıca kombinasyonun, yan etki bakımından diüretiklerin tek başına kullanılmasının ortaya çıkardığı bazı sakıncaları taşımadığı gösterilmiştir. Veterans Administration tarafından yapılan çalışmalarda 37.5-150 mg arasındaki çeşitli günlük dozlarda verilen

captopril ve 50 mg günlük dozda verilen hydrocholorothiazid kombinasyonu ile 7 haftalık tedavi sonunda hastaların %82-95.5 'inde kan basıncı başarılı bir şekilde kontrol altına alınmıştır. Almanyadaki çok merkezli bir çalışmada, 25 mg captopril+25 mg hydrocholorothiazid'in günde 2 kez verildiği hastalarda 4 haftada sağlanan diyastolik kan basıncı düşüşü 16.9 mmHg, başarı oranı %57.3; 10 haftada sağlanan diyastolik kan basıncı düşüşü 19.8 mmHg, başarı oranı %83.3 bulunmuştur (9). Çalışmamızda günde 2X25 mg captopril ile, bir tiazid grubu diüretik olan chlorthalidone 1X25 mg dozda kombine edildiğinde 4 haftanın sonunda elde edilen diyastolik kan basıncı düşüşü 13.56 mmHg, sağlanan başarı oranı ise %62.5 bulundu. Bu değerler plaseboya göre ($P<0.001$) ve metoprolola göre ($P<0.05$) anlamlı bulunmasına rağmen, captoprilin tek başına verilmesine göre anlamlı bir fark göstermemektedir. Bu durumun literatür bilgileri ile uyuşmamasının nedeni hydrocholorothiazid ile chlorthalidone arasındaki fark olabilir.

Nugent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metoprolol ile bir ACE inhibitörü olan enalapril karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sistolik kan basıncı düşmelerinde enalaprilin lehine anlamlı fark tesbit edilmiş ($P<0.05$), diyastolik kan basıncındaki düşüşlerde ise her iki ajan arasında fark bulunmamıştır (13). Çalışmamızda hem captopril hem de captopril+chlorthalidone grubunda; metoprolol grubuna göre hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı düşme tesbit ettik ($P<0.05$). Ancak bu istatistiksel anlamlılığın yüksek derecede olmaması çalışmamızdaki tedavi gruplarının farklı oluşu ve çaprazlama yapılmaması kesin bir yorum yapmayı güçleştirmektedir. Yine de captoprili ve captopril+chlorthalidone kombinasyonunu antihipertansif tedavide metoprolole göre daha üstün bulduğumuzu söyleyebiliriz.

Gennari ve ark. nitrendipin ile ACE inhibitörlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında 30 hastayı 10'ar kişilik üç gruba ayırarak bu gruplara nitrendipine, captopril ve enalapril tedavilerini uygulamışlardır. Dört haftalık tedavi sonunda bütün gruplarda sistolik ve diyastolik kan basınçları anlamlı şekilde düşmüş, sistolik kan basıncı düşüşlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, diyastolik kan basıncı düşüşü nitrendipine grubunda captopril grubuna göre ($P<0.05$) ve enalapril grubuna göre ($P<0.01$) anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Tedavi başarısı nitrendipine grubunda %80, captopril grubunda %60, enalapril grubunda %70 bulunmuştur (6). Bu sonuçların çalışmamızla uyum göstermeyen yönlerini değerlendirirken diğer çalışmadaki hasta gruplarının çalışmamızdakine göre daha küçük olduğunun dikkate alınması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızda captopril ile tek başına ve chlorthalidone kombinasyonu ile 4 haftalık tedavi sonunda nabız sayısında anlamlı değişiklik gözlemedik. Bu da daha önce yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir (1,7,16). Metoprolol grubunda ise nabız hızının tedavinin başlangıcına göre ve diğer tedavi gruplarına göre anlamlı şekilde azalması ($P<0.001$) bu konudaki klasik bilgilere ve literatür verilerine uymaktadır (4).

Çalışmamızda captopril grubunda kan glukoz, ürik asit, kreatinin ve total kolesterolünde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark görülmedi. Bu da daha önce pek çok çalışmayla tesbit edilmiş olan sonuçlara uymaktadır (12,18,19). Captopril+chlorthalidone grubumuzda da benzer sonuçlar alınması; tiazid grubu diüretiklerle captopril birlikte kullanıldığında, bu diüretikler tek başına kullanıldığı zaman görülen hiperkolesterolemi, hiperlipisemi, hiperürisemi

gibi yan etkilerin görülmediğine ilişkin literatür verilerine uymaktadır (9,16).

Captopril ile yapılan klinik çalışmalar bütün olarak değerlendirildiğinde bildirilen yan etkilerden cilt döküntülerinin %3.7, proteinürinin %0.6, angioödem %0.1, nötropenin %0.01-0.04 arasında görüldüğü hesaplanmıştır (17). Bizim çalışmamızda da captopril grubunda bir hastada cilt döküntüsü (%6), bir hastada proteinüri (%6) ortaya çıktı. Ancak vaka sayısı az olduğundan bu yan etkiler istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı. Her iki yan etki tedavi kesildikten sonra düzeldi. Captopril+chlorthalidone grubunda ise bu yan etkilerden hiç biri gözlenmedi.

Sonuç olarak ACE inhibitörü ilaçlardan biri olan captoprilin hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tek başına veya diüretikle birlikte düşük dozda kullanılması ile kan basıncında %56-62.5 oranında başarı elde edilmektedir. Bu etki metoprolola göre daha iyi, nitrendipine ise benzer seviyede bulunmuştur. Captopril ile tek başına veya diüretikle kombine olarak yapılan düşük dozda tedavi sonucunda ciddi ve kalıcı bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Kaynaklar

- 1-Catalano M, Libretti A. Captopril for the treatment of patients with hypertension and peripheral vascular disease. *Angiology* 36:293-296, 1985.
- 2-Editorial . Captopril associated neutropenia. *Arch Intern Med* 143:659-660, 1983.
- 3-Forslund T, Borgmarstars H, Fyhrquist F: Captopril-associated leucopenia confirmed by rechallenge in patient with renal failure (letter). *Lancet* 1;166,

1981.

4-Frewin DB, Lloyd BL, MacDonald GJ, et al. A general-practice study of the efficacy and tolerability of metoprolol in mild essential hypertension. **Med J Aust** 148:31-35, 1988.

5-Froehlich ED, Cooper RA, Lewis EJ: Review of the overall experience of captopril in hypertension. **Arch Intern Med** 144:1441-1444, 1984.

6-Gennari C, Nami R, Bianchini C, et al: Nitredipine and the angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol Suppl** 9:245-251, 1987.

7-Güneri S, Akkoç N, Özer AM, ve ark. Hafif ve orta dereceden hipertansiyon tedavisinde kaptopril. **Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi** 16:72-74, 1988.

8-Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in mild hypertension. **N Engl J Med** 307:976-980, 1982.

9-Lederle RM. Captopril and hydrochlorothiazide in the fixed combination multicenter trial. **J Cardiovasc Pharmacol** 7:62-69, 1985.

10-Leitschuh M, Chobanian A. Vascular changes in clinical hypertension. **Med Clin North Am** 71 :803-812, 1987.

11-Mason DT, Chan MC, Lee G. Antihypertensive therapy and the concept of total cardiovascular protection. **Am J Cardiol** 60:29E-32E, 1987

12-Nakamura H. Effects of antihypertensive drugs on plasma lipids. **Am J Cardiol** 60:24E-28E, 1987

13-Nugent LW, Miola SR, Walker JF. A comparison of enalapril and metoprolol as initial therapy for mild to moderate hypertension. **J Clin Pharmacol** 27:461-467, 1987

14-Report from the Captopril Collaborative Study Group: does captopril cause renal damage in hypertensive patients? **Lancet** 1;988-990, 1982

15-Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Captopril: evaluation of low doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild-to-moderate hypertension. **Clin Sci** 63(Suppl 8):443-445, 1982.

16-Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril for the treatment for the treatment of mild-to-moderate hypertension. **Arch Intern Med** 144:1947-1953, 1984.

17-Weber MA: Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. **Am J Med** 84(Suppl 4A):16-23, 1988.

18-Weinberger MH. Cardiovascular risk factors and antihypertensive therapy. **Am J Med** 84(Suppl 4A):24-29, 1988.

19-Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. **Hypertension** 5 (Suppl III): 132-138, 1983

20-Whelton PK: Declining mortality from hypertension and stroke. **Southern Med J** 75;33-38,1982.

21-Williams GH, Braunwald E: Hypertensive vascular disease. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson SD(eds): **Harrison Principles of Internal Medicine**. Mc Graw-Hill, Ljubljana 1987, pp1024-1037.