

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU OLGULARDA BENAZEPRİL,
HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNE TEDAVİSİ**
**Combined therapy of benazepril and hydrochlorothiazide in
cases with essential hypertension**

Mustafa Güllülü¹, Kamil Dilek¹, Mahmut Yavuz¹, Ali Aydınlar², Sümeyye Güllülü³,
Alparslan Ersoy⁴, Mustafa Yurtkuran⁵

Özet: Bu çalışmada; 13 kadın, yedi erkek toplam 20 hafif veya orta şiddetteki esansiyel hipertansiyonlu olguda 5 mg benazepril+6.25 mg hidroklorotiyazid (Cibadrex 5/6.25) kombinasyonunun üç ay süre ile kullanımının arteriyel kan basıncı, serum glukoz, insülin, lipid metabolizması ve renal fonksiyonlara etkisi araştırıldı. Üç ay süre ile uygulanan benazepril+hidroklorotiyazid kombine tedavisi ile ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşme saptanırken, nabız dakika sayısında değişiklik gözlenmedi. Yine bu kombinasyon tedavisi ile serum açlık glukozu, insülin, ürik asit, sodyum, potasyum kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol düzeylerinde değişiklik saptanmaz iken, hematokrit ve glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) değerlerinde ise anlamlı azalma ve serum kreatinin düzeyinde anlamlı artış saptandı. Bunun dışında tedavi süresince önemli bir yan etkiye rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler : Benazepril, Hidroklorotiyazid, Esansiyel hipertansiyon

Summary: In the present study, we daily administered a combination of 5 mg Benazepril and 6.25 mg Hydrochlorothiazide for a period of three months to 20 patients with mild or moderate hypertension (7 males, 13 females), and investigated the effects of this combination on arterial blood pressure, serum glucose, insulin, lipid metabolism and renal functions. In the course of this therapy, a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure was observed whereas there was not any changes in mean pulse rate. In addition, no changes occurred in serum glucose, insulin, uric acid, sodium, potassium, cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol levels. However, significant decreases were observed in hematocrit and GFR but the serum creatinine level was increased. Moreover we did not encounter any significant side effects during the therapy.

Key Words: Benazepril, Hydrochlorothiazide, Essential hypertension

Esansiyel Hipertansiyon tedavisinde beta blokerler, tiazid grubu diüretikler ve kalsiyum kanal blokörleri ilk tercih edilecek ilaç grubunu oluşturmuşlardır. Son yıllarda Anjiotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörleri de bu grup içine alınmıştır. ACE inhibitörlerinin esansiyel hipertansiyonda yoğun olarak kullanılmalarından sonra bu grup ilaçların, özellikle diüretik tedavinin oluşturduğu hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve insülin rezistansında artış gibi metabolik yan etkilerinin olmadığı hatta bazı çalışmalarda bu

metabolik öğeler üzerine olumlu etkilerinin olduğu iddia edilmektedir(1-5).

Esansiyel Hipertansiyon tedavisinde çoğu zaman kombine tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Ancak polifarmasi gerek yan etkileri gerekse de hastada kullanım güçlüğü nedeni ile tedavide bazı sorunları da beraberinde getirmektedir.

ACE inhibitörlerinin tiazidlerle kombinasyonu hiperpotasemi riskini azaltabilir. Diyetlerinde tuz kısıtlamasına yeterince uymayan olgularda bu kombinasyon uygun görülebilir. Ancak bu tür kombinasyonların literatürde antihipertansif etkinliğinin ötesinde glukoz ve insülin metabolizmasına, lipid metabolizmasına ve renal fonksiyonlara etkisi çok açık değildir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi BURSA
Nefroloji. Doç.Dr.¹, Uzm.Dr.², Prof.Dr.³, Kardiyoloji. Doç.Dr.⁴
Uzm.Dr.⁵

Geliş tarihi: 11 Aralık 1996

Bu çalışmada 5 mg benazapril / 6.25 mg hidroklorotiyazidin tek tablette kombinasyonunun antihipertansif etkinliğinin yanında yukarıda bahsedilen parametrelere etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Yaşları 40-74 arasında değişen yaş ortalamaları 52.4 ± 7.9 olan yedi erkek ve 13 kadın toplam 20 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastaların kan basıncı ölçümleri civalı sfigmomanometre kullanımına dayalı Korotkoff tekniği ile yapıldı. Sekonder hipertansiyon nedenleri ekarte edildikten sonra esansiyel hipertansiyon tanısı konuldu. Kan basıncı kontrolü altında iki haftalık gözlem periyodundan sonra, hafif ve orta şiddetteki hipertansif olgulara 5 mg benazapril + 6.25 mg hidroklorotiyazid (Cibadrex) içeren tedavi başlandı. Üç aylık kombinasyon tedavisi sonunda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, açlık kan şekeri, açlık serum insülini, üre, kreatinin, kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol,

ürük asit, hemogram değerleri ve kreatinin klerensi tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldı.

Sonuçlar istatistiksel olarak eşleştirilmiş serilerde Student t testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Benazapril + hidroklorotiyazid tedavisiyle üçüncü ay sonunda diyastolik ve sistolik kan basıncı değerlerinin anlamlı azaldığı görüldü. Nabız dakika sayısında anlamlı bir değişiklik görülmedi (Tablo I).

Benazapril + hidroklorotiyazid tedavisinin üçüncü ayında hematokrit değeri tedavi öncesine göre anlamlı azaldı. Hemoglobin ve eritrosit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Ayrıca tedavi sonrası kreatinin klerensinin, tedavi öncesine göre anlamlı azaldığı görülür iken serum kreatinini de anlamlı olarak artmıştı. Diğer metabolik parametrelerde anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Tablo II).

Tablo I. Benazapril+Hidroklorotiazid kombinasyonunun kan basıncı ve nabız parametreleri üzerine etkisi

Parametreler	Tedavi öncesi X \pm SD	Tedavi sonrası X \pm SD	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	157 \pm 18.0	138.2 \pm 16.0	< 0.0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	96.7 \pm 11.1	87.5 \pm 7.3	< 0.0007

Tablo II. Benazepril+Hidroklorotiyazid kombinasyonunun laboratuvar parametreleri üzerine etkisi

Parametreler	Tedavi öncesi X ±SD	Tedavi sonrası X±SD	p
Hemoglobin (gr/dl)	14.5±1.3	14.1±1.8	> 0.05
Hematokrit (%)	44.3±3.4	42.0±5.5	< 0.01
Eritrosit ($\times 10^6$ /mm ³)	4.89± 0.39	4.81±0.40	> 0.05
Lökosit ($\times 10^6$ /mm ³)	6.3±1.5	6.5±1.2	> 0.05
Trombosit ($\times 10^6$ /mm ³)	2.5±0.6	2.4 ±0.3	> 0.05
Glukoz (mg/dl)	103.1±14.1	101.5± 12.7	> 0.05
İnsülin (U/ml)	14.5 ±7.4	12.9±4.3	> 0.05
Üre (mg/dl)	41.0 ±11.7	36.2± 8.7	> 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.89± 0.22	1.04 ±0.19	< 0.01
Ürik Asid (mg/dl)	3.8±0.6	3.8±1.0	> 0.05
Sodyum (mEq/L)	142.7± 3.5	142.5± 3.9	> 0.05
Potasyum (mEq/L)	4.17 ±0.29	4.16± 0.28	> 0.05
SGOT (U/L)	21.8 ±4.3	19.4 ±6.1	> 0.05
SGPT (U/L)	19.5 ±7.5	19.4± 6.1	> 0.05
Kolesterol (mg/dl)	215.5 ±27.6	225.5± 31.6	> 0.05
HDL-Kol (mg/dl)	42.3 ±8.3	43.1 ±8.5	> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	131.0± 65.1	141.2± 76.5	> 0.05
Kreatinin Klerensi (ml/dak/1.73m ²)	112.3 ±29.3	87.2 ±19.7	< 0.001

TARTIŞMA

Literatürde ACE inhibitörü + hidroklorotiyazid kombinasyonunun antihipertansif etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Pordy ve ark. silazaprile ek olarak 12.5 ila 25 mg hidroklorotiyazid ilavesi ile diyastolik kan basıncında 3-9 mmHg düzeyinde ek bir düşüş sağlandığını ve kan basıncının normale dönüş oranını % 13-27 artırdığını göstermişlerdir(6). Fogan ve ark. hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonlu olgularda benazepril + hidroklorotiyazid kombinasyonunun antihipertansif etkinliğini plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada göstermişlerdir(7). Bu kombinasyonun tek başına benazepril veya hidroklorotiyazid kullanımına göre ek olarak antihipertansif etki gösterdiğini açıklamışlardır. Benzer bulguları Francillon ve ark., Balfour ve ark.'da rapor etmişlerdir(8,9). Bizde çalışmamızda üç aylık benazepril +

hidroklorotiyazid tedavisi ile sistolik ve diastolik kan basıncında tedavi öncesi değerlere göre çok anlamlı bir düşme saptarken (sırasıyla , $p < 0.0001$ ve $p < 0.001$) nabız/dakika sayısı değerlerinde ise herhangi bir değişiklik gözlemedik.

Çalışmamızda üç aylık benazepril + hidroklorotiazid tedavisi sonunda ortalama eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit değerlerinde azalma saptadık. Ancak sadece hematokrit değerlerindeki düşüş anlamlıydı ($p < 0.01$). Literatürde bazı çalışmalarda ACE inhibitörü kullanımının endojen eritropoetin konsantrasyonunu azalttığı ancak mekanizmasının tam açık olmadığı (10,11), yine bazı çalışmalarda polisitemik renal transplantlı olgularda bu grup ilaçların polisitemiyi giderebildiği iddia edilmektedir (12,13). Bizim bulgularımızın ve bu literatür bulgularının aksine Trefor ve ark, silazapril ile hidroklorotiyazid kullandıkları

esansiyel hipertansiyonlu sekiz olguda; silazapril tedavisinin hematokrit ve eritrosit sayılarını etkilemediğini, hidroklorotiyazid tedavisi ile hematokrit ve eritrosit sayısında artış olduğunu bildirdiler(14).

Son yıllarda esansiyel hipertansiyonun patogeneğinde ve hipertansiyonun oluşturduğu metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların çoğunda insülin rezistansının sorumlu olabileceğinin gösterilmesinden sonra antihipertansif ilaçların glukoz ve insülin metabolizmasına etkileri daha da önem kazanmıştır. Tiyazid grubu diüretiklerin insülin sensitivitesini azalttığı, ACE inhibitörlerinin ise birçok çalışmada insülin rezistansını azalttığı veya olumsuz yönde etkilemediği glukoz ve insülin klemp teknikleri kullanılarak gösterilmiştir(2,4). Gambardella ve ark. nın çalışmasında hidroklorotiyazid grubu diüretiklerin insülin rezistansı üzerine olumsuz etkilerinin kaptopril kombinasyonu ile nötralize edilebildiği gösterilmiştir(3).

Biz de çalışmamızda benazepril + hidroklorotiyazid tedavisinin serum açlık kan glukozu ve bazal insülin düzeylerini etkilemediğini gözledik. Olgularımızı bu yönden oral glukoz tolerans testi (OGTT), İntravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT) veya insülin klemp teknikleriyle izlememimize rağmen, en azından hidroklorotiyazidin tek başına kullanıldığında glukoz ve insülin metabolizmasına olan olumsuz etkisinin benazepril ile nötralize edildiği kanaatine vardık.

ACE inhibitörleri ve hidroklorotiyazidin ayrı ayrı kullanımlarının lipid profiline etkileri farklılıklar göstermektedir. Trefor ve ark. hem silazapril ve hem de hidroklorotiyazid tedavisinin ayrı ayrı total-kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini etkilemediğini ve her iki grubun karşılaştırılmasında da lipid parametrelerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır(14). Mallini

ve ark. da sadece enalapril alan gruba göre enalapril+hidroklorotiyazid alan hasta grubunda serum trigliserid düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır(15). HDL-kolesterol, total-kolesterol düzeylerini ise farklı bulmamışlardır. Biz de üç aylık benazepril + hidroklorotiyazid tedavisinde olguların lipid profilinde anlamlı değişiklik gözlemedik.

Malini ve ark. 20 mg benazepril ile hidroklorotiyazidi kombine ettiğinde serum potasyumunda hafif artış bulurken kreatinin değerlerinde değişme bulmamışlardır(15). Çalışmamızda benazepril + hidroklorotiyazid kombine tedavisi ile, olgularımızda normal sınırlar içinde kalmakla birlikte serum kreatininde anlamlı artış ve kreatinin klerensinde azalma saptadık. Serum elektrolitlerinde ise herhangi bir değişiklik gözlemedik. Ancak bazı çalışmalarda özellikle zeminde bir renal hastalığı bulunan esansiyel hipertansiyonlu olgularda ACE inhibitörlerinin renal fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği de bildirilmektedir(16). Yine tiyazid grubu diüretiklerin de tek başına esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldıklarında serum kreatinin, üre ve ürik asid düzeylerinde artış ve kreatinin klerensinde azalma yapabilecekleri bilinmektedir (17). Bu nedenle benazepril + hidroklorotiyazid kombine tedavisinde ACE inhibitörlerinin intraglomeruler basıncı düşürerek filtrasyon fraksiyonunu azaltması ve tiyazid grubu diüretiklerin ise kronik hipovolemi ile CFR' ı azaltması yoluyla, serum kreatinin ve GFR değerlerini minimalde olsa anlamlı derecede olumsuz etkilemesi beklenebilen bir sonuçtur.

Sonuç olarak esansiyel hipertansiyonlu olgularda benazepril+hidroklorotiyazid kombinasyonunun anlamlı antihipertansif etkisinin yanında, glukoz ve lipid metabolizmalarını olumsuz yönde etkilemediği buna karşın hematokrit düzeylerinde azalma ve renal fonksiyonlarda hafif de olsa gerileme yapabildiği ve uzun süreli tedavilerde bu etkilerin yakın izlenmesi gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNCV) Arch Intern Med 1993; 153: 154-182.
2. Prichard BNC, Smith CCT, Sen S, Betteridge DJ. Hypertension and insulin resistance. J Cardiovasc. Pharmacol 1992; 20: 77-84.
3. Gambardella S, Frontoni S, Pellegrinotti M et al. Carbonhydrate metabolism in hypertension: Influence of treatment. J Cardiovasc. Pharmacol 1993; 22: 87-97.
4. Santoro D, Galvan AQ, Natali A, et al. Some metabolic aspect of essential hypertension and its treatment. Am J Med 1993; 94 (Suppl. 4A): 32-38.
5. Weidmann P, deCourten M, Böhlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. J Hypertension 1993; 11: 27-38.
6. Pordy RC. Cilazapril plus hydrochlorothiazide improved efficacy without reduced safety in mild to moderate hypertension. A Double-blind placebo-controlled multicenter study of factorial design. Cardiology 1994; 85: 311-322.
7. Fogan T, DeSilvo J, Whalen J. Double-blind comparison of once-daily benazepril, hydrochlorothiazide and placebo in mild to moderate hypertension. (Abst) Am J Hypertension. (USA) 1989; 2: 78.
8. Francillon A, Heintzmann F, Serrurier D. Efficacy of benazepril after failure of the first antihypertensive treatment. Therapie France 1994; 49: 95-99.
9. Balfour JA, Goa KL. Benazepril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure. Drugs 1991; 42: 511-539.
10. Griffing GT, Melby JC: Enalapril and the white cell count and haematocrit (Letter). Lancet 1982; 1: 1361.
11. Onoyama K, Sonai T, Matomura K, Fijishima. Worsening of anemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid. J Cardiovas. Pharmacol 1989; 13: 27-30.
12. Graston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. Ann Intern Med 1991; 115: 954-955.
13. Rell K, Kozlak K, Jarzyo I, Lao M, Gaciong Z. Correction of posttransplant erythrocytosis with enalapril. Transplantation 1994; 57: 1063.
14. Trefor OM. Multicenter study group. Efficacy of cilazapril compared with hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Am J Med 1989; 87: 6B, 415.
15. Mallini PL, Strocci E, Ricci C, Ambrosioni E. Indapamide or hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Cur Therapeutic Res 1994; 55: 932-937.
16. MacNab M, Mallows S. Safety profile of benazepril in essential hypertension. Clin Cardiol 1991; 14: 33-37.
17. Morgan TO. Efficacy of cilazapril compared with hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Am J Med 1989; 87: 37-41.