

Cilazapril'in Kan Basıncı, Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Dr. Ayhan USAL, Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Bu çalışmada, ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişmiş hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu hastalarda cilazapril'in uzun süreli kullanımının kan basıncı, SVH, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla, yaşları 42-64 (ortalama 56 ± 4) arasında değişen 10 erkek, 16 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalara günde tek doz 2.5-5 mg cilazapril başlandı. Tedaviden önce ve tedavinin 1,2,3,4,5 ve 6. aylarında hastaların kan basınçları ölçüldü, nabız vuruları sayıldı, tedaviden önce ve tedavinin 1,2,3 ve 6. aylarında EKG, telegrafi ve kan biyokimyasalları incelendi, M-mode, 2D ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı.

Hastaların 17'sinde (% 64) kan basıncı kontrolü için günde 5 mg cilazapril gerekti. Tedavi sonunda sistolik ve diyastolik kan basınçlarında önemli düşme gözlemlendi ($p < 0.05$). Kalp hızında önemli değişiklik olmadı. Tedavi ile sol ventrikül kitle indeksinde önemli azalma meydana geldi (önce: 173 ± 24 , sonra: 136 ± 18 grm^2 , $p < 0.01$). Cilazapril, diyastolik fonksiyon parametrelerini olumlu yönde etkiledi; izovolumetrik relaksasyon zamanı (IRZ) ile E dalgası deselerasyon zamanı (DZ) değerlerinde istatistiksel olarak önemli azalma ve E:A oranında önemli artış saptandı ($p < 0.05$). EKG'de ve laboratuvar değerlerinde değişiklik olmadı. Yedi (% 27) hastada öksürük (3), çarpıntı (2) ve yüzde ödem (2) gibi yan etkiler görüldü, bunlardan 2 (% 7) hastada ilaç kesilmesi gerekti.

Sonuç olarak, SVH gelişmiş hafif ve orta dereceli hipertansiyonda cilazapril ile etkin kan basıncı kontrolü yanında SVH'nde gerileme ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında önemli düzelmeye sağlandığı, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değişmediği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Cilazapril, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diyastolik fonksiyon

Cilazapril (Ro 31-2848), thiol ve sülfidril grubu içermeyen yeni bir anjiyotensin değiştirici enzim (ACE) inhibitörüdür (1). Cilazapril'in günde tek doz kullanımda hafif ve orta dereceli, ağır, esansiyel hi-

pertansiyonda, yaşlı ve genç hipertansiflerde, konjestif kalp yetmezliği, diyabeti veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin kan basıncı kontrolü sağladığı, total periferik direnci düşürerek iyi bir antihipertansif etki gösterdiği ve 24-72 saat süreyle etkili olduğu gösterilmiştir (1,2,3). Lipolitik ve proteolitik enzimlerin aktivitesini bozmadan ACE için yüksek spesifisite ve sensitivite gösterir, otonomik fonksiyonları etkilemez, natriüretik ve diüretik etkileri vardır (2,4).

Uzun süreli kullanımda akut tedaviden daha etkili bir kan basıncı (KB) kontrolü sağladığı bildirilmektedir (1). Monoterapide veya diğer antihipertansiflerle kombine edilerek kullanılabilir (1). Koroner, karotid, renal ve mezenterik arterlerde hipertansiyona eşlik eden vasküler hipertrofiyi geriletmediği gösterilmiştir (5,6).

Hipertansiyonda, duvar geriliminin normal sınırlarda tutulması için sol ventrikül (SV) kontraktıl elemanlarında artış olur, duvar kalınlığı artar ve konstantrik tipte SV hipertrofisi (SVH) gelişir (7,8). Bunun yanında, hipertansiyonu olan hastalarda SV diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının bozulabileceği, bunlardan diyastolik fonksiyon bozukluğunun hipertansiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (8). Yapılan çalışmalarda, cilazapril'in hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolü yanında gelişmiş kardiyak hipertrofiyi geriletmediği, bozulmuş SV diyastolik fonksiyonlarında düzelmeye meydana getirdiği gösterilmiştir (6,9,10,11,12).

Bu çalışmada ekokardiyografik olarak SVH gelişmiş, hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda cilazapril'in uzun süreli kullanımının KB, SVH ve SV fonksiyonları üzerine olan etkileri araştırıldı.

MATERYEL ve METOD

WHO sınıflandırmasına göre hafif (2) ve orta derecede (24) hipertansiyonu olan ve ekokardiyografik olarak SVH tespit edilen 42-64 (ortalama 56 ± 4) yaşları arasındaki 10 erkek, 16 kadın toplam 26 hasta çalışmaya alındı. Hipertansiyon süreleri 3-14 (ortalama 8.6 ± 5.4) yıl arasında değişiyordu. Yeni miyokard infarktüsü, ciddi aritmileri, konjestif kalp yetmezliği, regüle olmayan diyabetes mellitusu, hematolojik bozukluğu, serebrovasküler, psikiyatrik, otoimmün veya renal hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadılar (1). Hastaların kullanmakta olduğu tüm ilaçlar kesildi, bir haftalık plasebo periyodundan sonra günde tek doz 2.5 mg cilazapril başlandı, tedavinin 1. ayında tedaviye yeterli cevap alınmaması durumunda tedaviye günde tek doz 5 mg cilazapril ile devam edildi (Şekil 1).

Tedaviye yeterli cevap yükselmiş diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve altına düşmesi olarak kabul edildi. DKB'nda 10 mmHg ve daha fazla düşme ise tedaviye kısmi cevap olarak değerlendirildi. Tedaviden önce ve tedavinin 1,2,3,4,5, ve 6. aylarında hastaların fizik muayeneleri yapıldı, yarım saat dinlenmeden sonra sistolik kan basınçları (SKB) ve DKB'ları yatarken, sağ koldan sfigmomanometre ile kaydedildi, nabız vuruları sayıldı (Şekil 1). Tedaviden önce ve tedavinin 1,2,3 ve 6. aylarında hastaların elektrokardiyogramları, telekardiyogramları ve ekokardiyogramları değerlendirildi, kan biyokimyası (kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT, total lipid, kolesterol, trigliserid düzeyleri) incelendi, hematokrit ve beyaz küre sayımları yapıldı. Her kontrolde subjektif ve objektif yan etkiler kaydedildi.

Hastaların 2D, M-mode ve renkli akım Doppler ekokardiyografik incelemeleri Toshiba .SSH-160A ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz transdüser kullanılarak, EKG (standart derivasyon II) ile eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. İki boyutlu eko incelemeleri standart parasternal uzun eksen ve kısa eksen ve apikal iki boşluk ve apikal dört boşluk pozisyonlarında yapıldı, 2D eko yardımı ile önce mitral kapak bulunduktan sonra M-mode ekoya geçildi. Septum kalınlığı (SK), SV arka duvarın kalınlığı (ADK), SV sistol sonu (SVSSB) ve diyastol sonu boyutu (SVDSB), sol atriyum (SA) boyutu fraksiyonel kısalma

(fK) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin tanımladığı şekilde M-mode ekodan tespit edildi (13). SV kitlesi (SVK), Devereux ve Reichek tarafından tanımlanan aşağıdaki formüle göre hesaplandı (14).

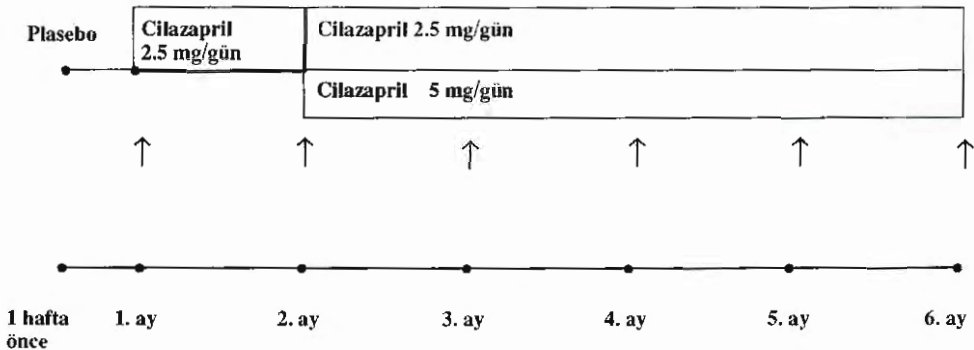
$$SVK (g): 1.04 (SVDSB+ADK+SK)^3 - (SVDSB)^3 - 13.6 g$$

SVK'nin erkek hastalarda 177 g, kadın hastalarda 118 g'dan fazla olması SVH olarak kabul edildi (14). SVK değeri vücut düzeyine bölünerek SV kitle indeksi (SVKİ) bulundu. Pulse-wave Doppler incelemede, transmitral akım hızları hasta ekspiryum durumundayken, mitral kapak uçları hedef nokta seçilerek, Doppler dalgasının yönü kan akımına paralel olacak şekilde ayarlanarak, apikal dört boşluk görüntülerinden yapıldı ve SV diyastolik fonksiyonlarını incelemek için mitral akım örneklerinde erken diyastolik akım (E dalgası, cm/sn), geç diyastolik akım (A dalgası, cm/sn) zirve akım hızları ve bunların birbirine oranı (E:A oranı), E dalgasının ekselasyon ve deselasyon zamanları (AZ, DZ, msn) tespit edildi (15). EKG'de Q dalgasının başlangıcından M-mode ekoda aort kapanmasına kadar geçen sürenin (Q A2), Q dalgasının başlangıcından mitral kapak açılmasına kadar geçen süreden (Q MVO) çıkarılması ile izovolumik relaksasyon zamanı (IRZ, msn) hesaplandı.

İstatistiksel analizde, başlangıç değerleri ile tedavinin 1,2,3,4,5 ve 6. aylarında elde edilen değerler Student's test ile karşılaştırıldı, $p < 0.05$ olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedaviden sonraki 1,2,3,4,5 ve 6. ay ortalama sistolik ve diyastolik KB'larında tedavi öncesi değerlere göre önemli azalma gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 2). Hastaların 17'sinde (% 64) kan basıncı kontrolü için günde 5 mg cilazapril gerekti. Tedavinin 1. ayında çalışmaya alınan 26 hastanın 9'unda (% 34) kan basıncı normale döndü, 15 (% 58) hastada kısmi



Şekil 1. Cilazapril ile tedavi protokolü. Oklar hastaların değerlendirilme periyodlarını göstermektedir.

Tablo 2. Cilazapril'in kalp hızı ve kan basıncına etkisi

	Tedaviden önce	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay
Sistolik KB (mmHg)	162±6	145±10*	139±6*	138±6*	138±6*	136±7*	132±9*
Diastolik KB (mmHg)	108±4	95±8*	87±7*	83±4	83±4	82±4	82±4*
Kalp hızı (vuru/dak.)	84±7 (AD)	86±8 (AD)	82±6 (AD)	84±6 (AD)	81±5 (AD)	83±7 (AD)	81±5 (AD)

* AD $p < 0.05$ $p > 0.05$

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Hasta sayısı	26
Yaş	42-64 (56±4)
Cins	10 E, 16 K
Hipertansiyon derecesi	
Hafif	2
Orta	24
Hipertansiyon süresi (yıl)	8.6±5.4
Ağırlık (kg)	64.5±10.2
Boy (cm)	158.0±9.4
Vücut yüzeyi (m ²)	1.64±0.18

Tablo 3. Cilazapril ile tedavi sonuçları

	Tam düzelme	Kısmi düzelme	Etkisiz	İlaç kesme
1. ay	9 (% 34)	15 (% 58)	2 (% 8)	2 (% 8)
2. ay	21 (% 87.5)	3 (% 12.5)	--	--
3. ay	24 (% 100)	--	--	--
6. ay	22 (% 92)	2 (% 8)	--	--

Tablo 4. Cilazapril ile EKG bulguları

	Tedaviden önce	6. ay
QRS (msn)	0.08±0.01	0.08±0.01*
QTd (msn)	0.40±0.02	0.38±0.02*
PR (msn)	0.18±0.08	0.19±0.02*

* $p > 0.05$

düzelme sağlandı. İki (% 8) hastada tedaviye cevap alınmadı. Öksürük ve çarpıntı nedeniyle 1. ay sonunda 2 hastada tedaviye son verildi. Tedavinin 2. ayında 21 (% 87.5) hastada, 3. ayda ise hastaların tümünde KB'nda yeterli düzelme meydana geldi, 6. ayda hastaların 2'sinde KB değerlerinde yeniden yükselme gözlemlendi (Tablo 3). Kalp hızında önemli değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKG'lerinde değişiklik olmadı, PR, QRS ve QTd ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli fark

Tablo 5. Ekokardiyografik bulgular

	Tedaviden önce	6. ay	
SK (mm)	12.0±1.1	10.7±0.9	*
ADK (mm)	11.6±0.8	10.2±0.7	*
SVSSB (mm)	35.5±3.6	33.7±5.1	AD
SVDSB (mm)	48.0±5.2	44.2±4.1	AD
SVK (g)	275±27	228±22	*
SVKİ (g/m ²)	135±24	110±18	*
EF (%)	46±18	48±12	AD
FK (%)	36±5	33±4	AD
PEP/LVET	0.36±0.09	0.33±0.10	AD
IRT (msn)	121.6±4.8	107.3±6.4	**
DT (msn)	283±16	189±11	**
E vel. (cm/sn)	0.67±0.08	0.81±0.06	**
E vel. (cm/sn)	0.76±0.05	0.56±0.07	**
E/A	0.90±0.08	1.39±0.4	**

* $P < 0.01$ ** $P < 0.05$ AD $P > 0.05$

Tablo 6. Cilazapril tedavisi sırasında görülen yan etkiler

Hasta sayısı	26
Yan etki	7 (% 27)
Öksürük	3 (% 11)
Çarpıntı	2 (% 8)
Yüzde ödem	2 (% 8)

bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4). Laboratuvar değerlerinde önemli değişiklik saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlendirme sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak Tablo 5'te sunulmuştur. Cilazapril ile tedavi sonunda SK, ADK, SVK ve SVKİ'nde önemli azalma tespit edildi ($p < 0.01$). SVSSB ve SVDSB'nda istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma gözlemlendi. Cilazapril ile 6 aylık antihipertansif tedaviden sonra, sol ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri olarak alınan EF ve FS değerlerinde önemli değişiklik olmadı. Diastolik fonksiyon parametreleri olan E:A oranında ve E dalgası zirve akım hızında istatistiksel olarak önemli artış, A dalgası zirve akım

hızı, DZ ve IRZ'nda ise azalma meydana geldi ($p<0.05$). Yedi (% 27) hastada öksürük (3), çarpıntı (2) ve yüzde ödem (2) gibi yan etkiler görüldü, bunlardan 1 hastada öksürük ve 1 hastada çarpıntı olmak üzere 2 (% 7) hastada ilaç kesilmesi gerekti (Tablo 6).

TARTIŞMA

Hipertansiyonda artmış basınç yükü ve duvar gerilimi nedeniyle sıklıkla konsantrik SVH gelişir, SV kompliyansı azalır ve bunun sonucu olarak genellikle sistolik fonksiyon henüz bozulmadan SV diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (8). Hipertansif hastalarda, normotensif kişilere kıyasla diyastolik fonksiyon parametrelerinden E:A oranının azalmış, DT'nın artmış olduğu bildirilmektedir (16). Bu nedenlerle, ideal bir antihipertansif ilacın etkin KB kontrolü yanında SVH'ni geriletmesi ve SV fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir (9).

Çalışmamızın sonuçları, günde tek doz 2.5-5 mg cilazapril uzun süreli kullanımda kalp hızını etkilemeden sistolik ve diyastolik KB'larını etkin bir şekilde düşürdüğünü, SK ve ADK'nı azalttığını ve buna bağlı olarak SVK'nde azalma meydana getirdiğini göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da cilazapril'in kalp hızında önemli değişiklik yapmadan 24 saat süreyle etkin kan basıncı kontrolü sağladığı, bu etkisini total periferik direnci düşürerek meydana getirdiği gösterilmiştir (3,17).

Clozel ve ark. (6) yaptığı deneysel çalışma ile Sanchez ve ark. (11) ekokardiyografik çalışmasında (n=30) cilazapril ile tedaviden sonra SVK'nde önemli azalma olduğu gösterilmiştir. Cilazapril ile artmış arteriyel direncin düşmesi hipertrofinin gerilemesinden sorumlu görülmektedir (11). SVH'nin kronik basınç yükü ve duvar gerilimine bir cevap olarak meydana geldiği, bu mekanik faktörlerin protein sentezini de hızlandırdığı, ayrıca miyokardın kollajen içeriğinde de artışa neden olduğu ileri sürülmüştür.

Bunun yanında, kardiyak hipertrofi gelişiminde proto-onkojenlerin de rol oynadığını, anjiyotensin II (Ang II) gibi vazoaaktif peptid hormonların bu proto-onkojenleri harekete geçiren faktörler olabileceğini

bildiren çalışmalar da vardır (7,8). ACE inhibitörleri ile sağlanan hipertrofi gerilemesinin Ang II sentezinin inhibisyonunun etkisiyle olabileceği tartışmalıdır, bu etki ACE inhibitörlerinin bradikinin metabolizması veya diğer sistemler üzerine olan etkilerine bağlı olabilir (9).

Marmor ve ark. (9) (n=8), Haberbosch ve ark. (12) (n=10), Schneeweiss ve ark. (10) (n=20) yaptıkları klinik çalışmalarda günde 5 mg cilazapril'in uzun süreli kullanımının bozulmuş diyastolik SV fonksiyonunu düzelttiğini göstermişlerdir. Bu etki muhtemelen ön-yükteki azalmaya ve SVH'deki gerilemeye bağlıdır (7,9,18). Kardiyak hipertrofinin neden olduğu SV kompliyans azalmasına bağlı olarak atriyal boşalmanın uzamasının A dalgası zirve akım hızında artmaya neden olduğu, bunun sonucu E:A oranı azaldığı, bunun yanısıra sarkoplazmik retikulumun kalsiyum alımında (reuptake'inde) azalma sonucu relaksasyonun bozulduğu ileri sürülmektedir (7). Korelasyon analizlerinde E:A oranı, DZ ve IRZ ile SVK arasında önemli ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (8,10). Bu çalışmanın sonuçları da cilazapril'in, SVH'nde gerilemeye paralel olarak diyastolik fonksiyon parametreleri olan E dalgası zirve akım hızı, A dalgası zirve akım hızı, E:A oranı, DZ ve IRZ'nı olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

SV diyastolik fonksiyonu genellikle sistolik fonksiyondan çok önce bozulmaktadır (16). Yapılan çalışmalarda cilazapril ile antihipertansif tedaviden sonra ortalama EF ve FS değerlerinde istatistiksel olarak önemli artış tespit edilememiştir (9,10). Çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla benzerlik içindedir.

Cilazapril ile ciltte döküntü, yüzde ödem, öksürük, ortostatik hipotansiyon, serum kreatinin düzeyinde artış gibi yan etkiler görülmüştür (1). Çalışmamızda 7 (% 27) hastada hafif ve geçici yan etkiler meydana gelmiş, yalnızca 2 (% 7) hastada yan etki nedeniyle tedaviye son verilmiştir.

Sonuç olarak, günde tek doz verilen cilazapril'in hafif ve orta dereceli hipertansiyonu olan hastalarda etkin bir kan basıncı kontrolü sağladığı, sol ventrikül, sol ventrikül hipertrofinde gerileme oluşturduğu, sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde önemli düzelme meydana getirdiği ve iyi tolere edildiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Szucs T:** Cilazapril. A review. *Drugs* 41 (Suppl 1):18, 1991
2. **Waterfall JF:** A review of the preclinical cardiovascular pharmacology of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 27:139S, 1989
3. **Kobrin I, Üntzel P, Viskoper R, et al:** Antihypertensive duration of action of cilazaprilin patients with mild to moderate essential hypertension. *Drugs* 41 (Suppl 1):31, 1991
4. **Elliott HL, Ajayi AA, Reid JL:** The influence of cilazapril on indices of autonomic function in normotensives and hypertensives. *Br J Clin Pharmacol* 27:303S, 1989
5. **Clozel JP, Shun H, Hefti F:** Decrease of vascular hypertrophy in four different types of arteries in spontaneously hypertensive rats. *Am J Med* 87(6B):92S, 1989
6. **Clozel JP, Khun H, Hefti F:** Effect of chronic ACE inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertens* 7(4):267, 1989
7. **Paul M, Ganten D:** The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: The role of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (Suppl 5):S51, 1992
8. **Fagard R:** Hypertensive heart disease: Pathophysiology and prognostic consequences. *J Cardiovasc Pharmacol* 19(Suppl 5):S59, 1992
9. **Marmor A, Green T, Krakuer J, et al:** A single dose of cilazapril improves diastolic function in hypertensive patients. *Am J Med* 87(6B):61S, 1989
10. **Schneeweiss A, Green T, Krakuer J:** The effect of cilazapril on systolic and diastolic cardiac function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 3(4):251, 1989
11. **Sanchez RA, Traballi CA, Marco EJ, et al:** Long term evaluation of cilazapril in severe hypertension. Assessment of left ventricular function. *Am J Med* 87 (6B):56, 1989
12. **Haberboshch W, De Simone R, Dietz R, et al:** Improvement of diastolic filling in hypertensive patients treated with cilazapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 17(Suppl 2):S159, 1991
13. **Kücherer HF, Kuebler WW:** Diagnosis of left ventricular hypertrophy by echocardiography. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (Suppl 5):S81, 1992
14. **Devereux RB, Reichek N:** Echocardiography of left ventricular mass in man. *Circulation* 55:613, 1977
15. **Quinones MA:** How to assess diastolic function by doppler echocardiography. E. Braunwald (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company Publ., p. (update) 351, 1988
16. **Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al:** Prevalence and cardiac determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 11:679, 1990
17. **Morgan TO:** Efficacy of cilazapril compared with hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Med* 87(6B):37S, 1989
18. **Rosenthal J:** Systolic and diastolic cardiac function in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (Suppl 5):S112, 1992