

## ŞİDDETLİ HİPERTANSİYONDA DİLALTI NİFEDİPİN VE KAPTOPRİL'İN KARŞILAŞTIRILMASI\*

Dr.Aykut Aykın\*\*, Dr.Cihat Dündar\*\*\*, Dr.Ercüment Ovalı\*\*,  
Dr.Cahit Kocakavak\*\*\*\*

### ÖZET

Dilaltı nifedipin ve kaptopril'in şiddetli hipertansiyonlu-  
lardaki etkilerini karşılaştırmak amacıyla yaş ortalamaları  
56±1.9 yıl olan 17 şiddetli hipertansif olguya (9 kadın,  
8 erkek) 10 mg nifedipin tablet, yaş ortalamaları 57.5± 1.7  
yıl olan 17 olguya da (11 kadın, 6 erkek) 25 mg'lık kaptop-  
ril tablet dil altı verildi. İlaç verilmeden önce (0. daki-  
ka) ve verildikten sonra 5, 15, 30 ve 60. dakikalarda kan  
basıncı, nabız ve gelişen yan etkiler kaydedildi. Uygulama  
sonrası heriki grupta hipotansif etki 5. dakikada başlayıp,  
60. dakikada maksimuma ulaşırken; 15, 30 ve 60. dakikalar-  
daki hipotansif etkiler arasında istatistiksel olarak anlam-  
lı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Test süresince nifedipin  
grubunda total yan etki sıklığı % 65 iken, bu oran kaptopril  
grubunda % 6 idi. Sonuçta, dengeli hipotansif etkisi ve  
yan etki sıklığının daha az olması nedeniyle, dilaltı kap-  
topril uygulamasının şiddetli hipertansiyonlarda başvurula-  
bilecek alternatif bir tedavi yolu olduğu sonucuna va-  
rıldı.

- 
- \* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları ve Halk Sağlığı Anabilim  
Dalları çalışmalarından.
- \*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma  
Görevlisi.
- \*\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma  
Görevlisi.
- \*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı  
Doçenti.

## SUMMARY

### COMPARISON OF SUBLINGUAL NIFEDIPINE AND CAPTOPRIL IN SEVERE HYPERTENSION

We have compared the hypotensive effects of sublingual nifedipine and captopril in 34 severe hypertensive patients. Nifedipine tablets 10 mg and captopril tablets 25 mg were administered two groups of patients. There were 17 patients (mean age  $56 \pm 1.9$ ) in nifedipine group and 17 patients (mean age  $57.5 \pm 1.7$ ) in captopril group. To determine the antihypertensive effects of both drugs, blood pressures and heart rates were measured before and 5, 15, 30 and 60 minutes after administration, and adverse effects were also noted. There was no difference between the hypotensive effects of the two drugs 0th, 5th, 15th, 30th and 60th minutes but reduction rates of the systolic and diastolic blood pressures were slightly higher in nifedipine group.

As a result, we have concluded that, sublingual captopril administration is effective and safe alternative treatment for severe hypertension.

Key words : Nifedipine, Captopril, Hypertension, Sublingual administration.

Anahtar kelimeler : Nifedipin, kaptopril, hipertansiyon, dilaltı uygulama.

Günümüzde hipertansiyon tedavisinde seçenekler giderek artarken, hipertansif kriz tedavisinde ancak yoğun bakım ünitelerinde, uzman kişi ve ekiplerin denetiminde kullanılan diazoxide, sodyum nitroprussid ve minoxidil gibi ilaçlar yaygın kullanım alanı bulamamaktadır. Bu durum, poliklinik, sağlık ocağı ve ev koşullarında kullanılabilecek yeni, hızlı ve güvenli alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Uzun süredir hipertansif kriz tedavisinde kullanılan dilaltı nifedipin, 5. dakikadan itibaren etkin kan basıncı düşüşleri sağlamasına karşın yan etkilerinin oldukça sık oluşu ve yanısıra şiddetli kalp yetmezliği veya şiddetli aort stenozu olan olgularda kullanılamaması<sup>1-5</sup>, klinik uygulamaya sınırlama getirmektedir. Son yıllardaki çeşitli çalışmalarda uzun süredir her tür hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan kaptopril'in hipertansif krizlerde dilaltı uygulanabileceği ve nifedipin ile benzer hipotansif etki sağlarken çok daha az yan etki oluştur-

duğu bildirilmektedir<sup>2,4-11</sup>. Yapılan az sayıda çalışmada kaptopril'in hipotansif etkisinin başlangıcı hakkında farklı süreler bildirilmekle birlikte<sup>2,5</sup>, etkinliği ve yan etki sıklığının çok daha az olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada, şiddetli hipertansif olgularda dilaltı nifedipin ve kaptopril'in etkinlikleri ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine yüksek tansiyon, başağrısı, epistaksis ve angina pectoris gibi nedenlerle başvuran ve sistolik kan basıncı 195 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 115 mmHg ve üzerinde olan 34 olgu alındı. Dilaltı nifedipin verilen 17 olgunun 9'u (% 53) kadın, 8'i (% 47) erkek ve yaş ortalamaları  $56 \pm 1.9$  yıl; kaptopril verilen 17 olgunun ise 11'i (% 65) kadın, 6'sı (% 35) erkek ve yaş ortalamaları  $57.5 \pm 1.7$  yıl idi. Tüm olgularda kan basınçları sakin ortamda, oturur pozisyonda, sağ kol brakial arter düzeyinden, Korotkoff seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak ölçüldü. Kan basıncı ve nabız ölçümleri 5 dakika ara ile iki kez tekrarlandı ve ölçülen değerlerin ortalamaları esas alındı. Hiçbir olgu çalışma sırasında aç değildi ve tüm olgular önceden çeşitli antihipertansifler almaktaydı. Kan basıncı ve nabız kayıtlarını takiben rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba ayrılan olgulara 10 mg nifedipin tablet veya 25 mg kaptopril tabletlerden biri verildi. Olguların tabletleri dilaltına yerleştirmeleri ve eridikten sonra tükürüklerini yutmaları sağlandı. Dilaltı ilaç alımını takiben 5, 15, 30 ve 60. dakikalarda kan basıncı ve nabız ölçümleri tekrarlandı, gözlenen yan etkiler kaydedildi. Ölçülen değerler ortalama  $\pm$  standard sapma (SD) olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için eşler arası önem kontrolü ve Student-t testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 34 olgudan, dilaltı nifedipin verilen 17 olgunun 9'u (% 53) kadın, 8'i (% 47) erkek olup, yaş ortalamaları  $56 \pm 1.9$  yıl; kaptopril verilen 17 olgunun ise 11'i (% 65) kadın, 6'sı (% 35) erkek olup yaş ortalamaları  $57.5 \pm 1.7$  yıl idi.

Tablo I ve Tablo II'de nifedipin ve kaptopril verilen olguların

0, 5, 15, 30 ve 60. dakikalardaki kan basıncı ve nabız değerlerinin ortalamaları sunulmuştur.

Tablo I. Dilaltı Nifedipin Verilen Olguların Kan Basıncı ve Nabız Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Kümülatif Fark (mmHg)		Düşme Yüzdesi		Nabız
			Sis.	Dias.	Sis.	Dias.	
0	201±15.2	121±7.4	-	-	-	-	84±13.2
5	188±15.3*	109±11.5**	13	12	6.5	9.9	87±11.4
15	174±15.1**	97±10.2**	27	24	13.4	19.8	89±11.1
30	164±22.3**	94±11.6**	37	27	18.4	22.3	89±12.4
60	153±24.1**	91±8.6**	48	30	23.9	24.8	88±11.2

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Tablo II. Dilaltı Kaptopril Verilen Olguların Kan Basıncı ve Nabız Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.

Zaman (dk)	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Kümülatif Fark (mmHg)		Düşme Yüzdesi		Nabız
			Sis.	Dias.	Sis.	Dias.	
0	199±11.3	122±11.6	-	-	-	-	±9.7
5	188±25.5*	112±17.2*	11	10	5.5	8.2	81±9.2
15	178±28.5**	106±21.1**	21	16	10.5	13.1	80±9.1
30	171±26.4**	103±21.3**	28	19	14.1	15.6	81±9.2
60	156±23.5**	93±19.5**	43	29	21.6	23.8	81±9.4

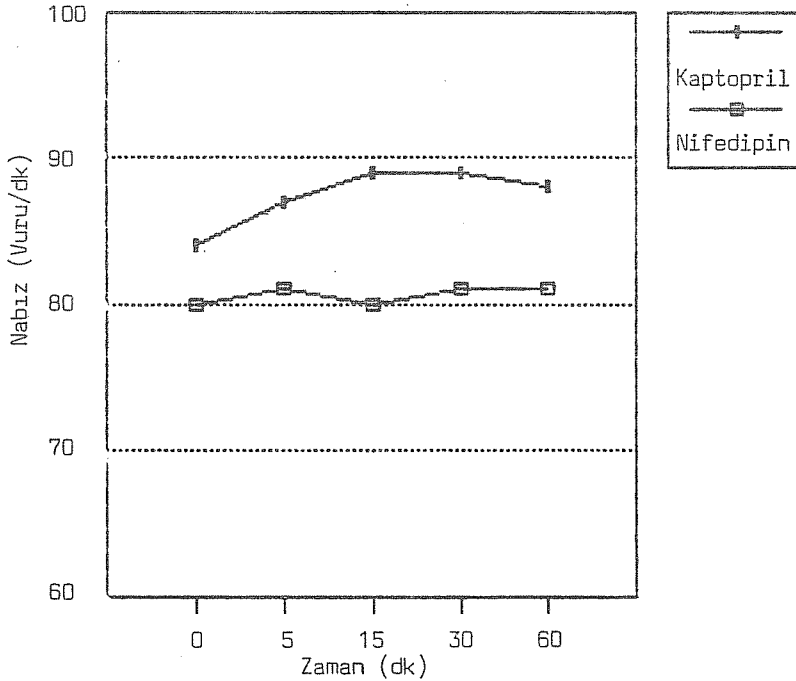
\* p<0.05 \*\* p<0.01

Her iki gruptaki olguların test öncesi (0. dk) nabız ve kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Gerek nifedipin ve gerekse kaptopril grubunda kan basıncı düşüşünün 5. dakikada başlayıp, 60. dakikaya dek giderek arttığı ve 60. dakikada maksimuma eriştiği gözlemlendi. 5, 15, 30 ve 60. dakikalardaki kan basıncı değerleri incelendiğinde, nifedipin grubunda hipotansif etki hafifçe daha fazla olmakla birlikte aradaki fark

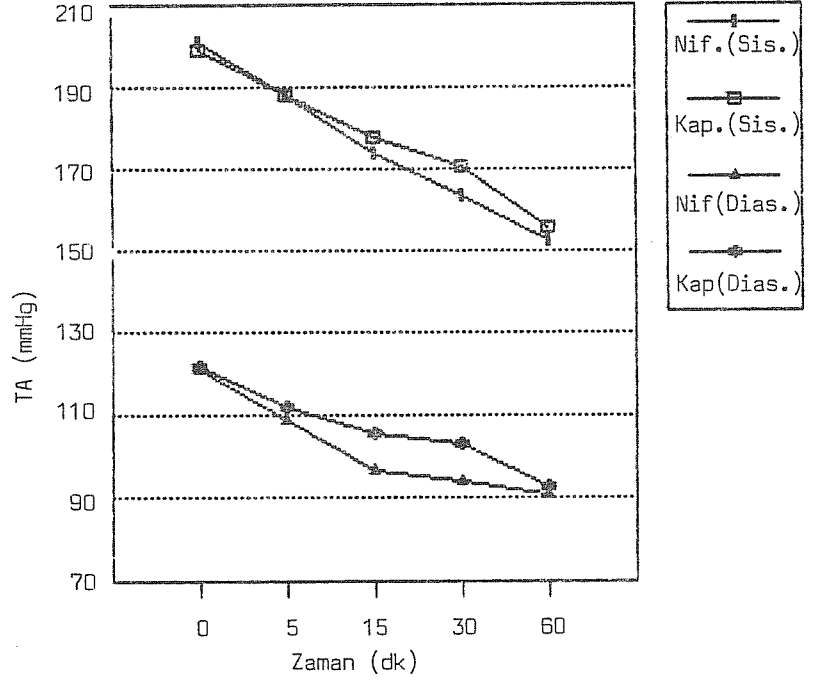
anlamli değildi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1). İki gruptaki nabız değerleri karşılaştırıldığında ise nifedipin grubunda hafifçe daha yüksek olduğu, 15. ve 30. dakikalarda kaptopril grubuna göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görüldü ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2). Her iki grupta test süresince başlangıç nabız değerlerine göre anlamlı bir nabız artışı saptanamadı ( $p > 0.05$ ). Kaptopril grubunda 3 olguda (% 17) kan basıncı düşüşü sağlanamadı. Nifedipin verilen olgularda total yan etki insidansı % 65, kaptopril verilenlerde ise % 6 idi. Gelişen yan etkilerin dağılımı Tablo III'de görülmektedir.

Tablo III. Nifedipin ve Kaptopril Gruplarında Görülen Yan Etki Sıklılığının Dağılımı.

Yan Etki	Nifedipin Grubu (n = 17)		Kaptopril Grubu (n = 17)	
	Sayı	%	Sayı	%
Başığrısı	7	41	1	6
Bulantı	5	29	-	-
Flaşing	3	18	-	-
Çarpıntı	1	6	-	-
Baş dönmesi	1	6	-	-



Şekil 1. Kaptopril ve Nifedipin Grubunda Nabız Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.



Şekil 2. Kaptopril ve Nifedipin Grubunda TA Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı.

## TARTIŞMA

Hipertansif krizlerin tedavisinde gerek kullanım kolaylığı ve gerekse etkisinin çabuk başlaması nedeniyle dilaltı nifedipin uygulaması uzun zamandır kullanılmaktadır. Buna karşın şiddetli kalp yetmezliği, aort stenozu veya nifedipin intoleransı olan olgularda kontrendike oluşu ve yüksek yan etki sıklığı, nifedipin'in dilaltı kullanımını kısıtlamaktadır<sup>4,6-9,12</sup>. Son yıllarda hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde çok geniş kullanım alanı bulan angiotensin konverting enzim inhibitörü kaptopril'in<sup>13-18</sup>, dilaltı kullanımına ilişkin çeşitli çalışmalar bildirilmiş ve özellikle nifedipin'in kontrendike olduğu olgularda önerilmiştir<sup>2,4-11</sup>. Bu çalışmalarda dilaltı nifedipin'in hipotansif etkisinin kaptopril'e göre daha erken başladığı, hipotansif etkinliklerinin benzer olduğu<sup>4-6,12</sup>, ancak yan etki sıklığının nifedipin grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>2,4-6,12</sup>. Dilaltı nifedipin uygulaması ile en sık görülen yan etkiler refleks taşikardi, flaşing ve başağrısı iken bu yan etkilerin kaptopril alanlarda gözlenmediği ve hatta kaptopril'in sempatik etkinliği azaltarak taşı-

kardi oluşumunu önlediği bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Kaptopril'in dilaltı uygulama ile, oral uygulamaya göre daha erken hipotansif etki gösterip göstermediği henüz yeterince açık değildir; bazı yazarlar her iki kullanım biçimi arasında etki zamanının fark göstermediğini bildirirken<sup>19</sup>, bazı yazarlar dilaltı kullanımın çok daha hızlı etki gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>6,7,10,11</sup>.

Çalışmamızda 60. dakika sonunda nifedipin verilen grupta 10 (% 59) olguda, kaptopril grubunda ise 9 (% 53) olguda diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin altına indirilirken, kaptopril grubundaki 3 (% 17) olguda kan basıncında değişiklik gözlenmedi. Nifedipin grubunda hafifçe daha fazla olmak üzere heriki grupta hipotansif etkinin 5. dakikadan itibaren başladığı ve etkinin 60. dakikaya dek giderek arttığı ve 60. dakikada maksimuma ulaştığı saptandı. Heriki ilacın hipotansif etkinlikleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Tüm bu bulguların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu saptanmıştır<sup>2,5-11</sup>.

Olguların nabız izlemelerine bakıldığında başlangıçta heriki grup arasında anlamlı bir farklılık yok iken, 15 ve 30. dakikalarda aradaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu durum nifedipinin hipotansif etkisinin akut olarak ortaya çıkması sonucu gelişen, refleks taşikardi sonucu olabilir. Heriki grupta 0. dakika ile karşılaştırıldığında test süresince anlamlı bir nabız değişikliği gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Gruplardaki yan etki sıklıkları incelendiğinde nifedipin grubunda; baş ağrısı % 41 (7), bulantı % 29 (5), flaşing % 18 (3), çarpıntı % 6 (1) ve baş dönmesi % 6 (1) oranında görüldü, total yan etki sıklığı % 65 (11) idi. Kaptopril grubunda ise sadece 1 olguda (% 6) baş ağrısı görülürken diğer yan etkilerin hiçbiri gözlenmedi. Heriki grup ilaç ile ilgili literatürde değişik yan etki sıklıkları bildirilmekle birlikte, kaptopril'e bağlı yan etki sıklığının çok daha az olduğu ve tek doz kullanım nedeniyle kronik kullanımda ortaya çıkan nötrojeni, proteinüri ve fonksiyonel böbrek yetmezliği gibi yan etkilerin görülmediği bildirilmiştir<sup>2,4-6,12</sup>. Çalışmamızda elde edilen yan etki sıklıkları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, hipertansif kriz veya şiddetli hipertansiyonlu hastalarda dilaltı nifedipin alımıyla daha hızlı bir kan basıncı düşüşü olmakla birlikte, yan etki sıklığı çok daha fazla olduğundan, dilaltı kaptopril uygulamasının ucuz, güvenli ve etkin bir alternatif tedavi olabileceği görüşüne varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Kaplan NM. Systemic hypertension: Therapy In: Braunwald E (ed) **Heart Disease**. 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders Comp, 877-878, 1988.
2. Müniboğlu Karcıer S, Özder A, Çatırlı S, Fıratlı İ, Kılınç AR, Öztürk C, Demiroğlu C. Hipertansif krizlerde dilaltı nifedipin ve captopril uygulaması. **Türk Kard Dern Arş** 16: 219-222, 1988.
3. Frishman WH, Stroh JA, Greenberg S, Suarez T, Karp H, Peled H. Calcium channel blockers in systemic hypertension. **Med Clin North Am** 72: 449-499, 1988.
4. Pujadas R, Jane J, Fornas C, Gago MJ. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in hypertensive crisis. **Arch Med** 147: 175-176, 1987.
5. Saltık AH. Hipertansiyon Tedavisinde Dilaltı Nifedipin, Captopril ve Placebo Kullanımı ile Sonuçlarının Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, SSK Göztepe Hastanesi, İstanbul, 1987.
6. Hauger-Klevene JH: Comparison of sublingual captopril and nifedipine. **Lancet** 1: 219, 1986.
7. Hauger-Klevene JH. Captopril in hypertensive crisis. **Lancet** 2: 732-733, 1985.
8. Coronel F, Horcajo P, Alvarez MJ, Torrente J, Rentero R: Sublingual captopril in hypertensive attacks in patients on hemodialysis. **Nephron** 49: 339-340, 1988.
9. Polonia JJ, Monteiro A, Esteves A, Cuhna ME, Santos ML, Coutinho J, Coelho JL, Brandao FA, Cerqueira-Gomes M. Influence of sublingual captopril on plasma catecholamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion. **Am J Med** 84(Suppl 3A): 148-151, 1988.
10. Tschollar W, Belz GG. Sublingual captopril in hypertensive crisis (Letter). **Lancet** 2: 34-35, 1985.
11. Hauger-Klevene JH. Effect of a single dose of sublingual captopril in hypertensive patients. **Eur J Clin Pharm** 30: 379-380, 1986.
12. Opie LH, Jennings A. Sublingual captopril versus nifedipine in hypertensive crisis. **Lancet** 2: 555, 1985.



13. Rotmensch HH, Vlases PH, Ferguson RK. Angiotensin - converting enzyme inhibitors. *Med Clin North Am* 72 : 399-426, 1988.
14. Weinberger MH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Clin North Am* 71: 979-990, 1987.
15. Edwards CRW, Padfield PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future. *Lancet* 1: 30-34, 1985.
16. Froclich ED, Cooper RA, Lewis EJ. Review of the overall experience of captopril in hypertension. *Arch Intern Med* 144: 1441-1445, 1984.
17. Di Bianco R. Angiotensin converting enzyme inhibitor. *Postgrad Med* 78: 229-249, 1985.
18. Rubin B, Antonaccio MJ. Captopril. In Scriabine A (ed): *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*. Raven Press, New York, 1980, 21-40.
19. Dessi-Fulgheri P, Bandiera F, Rabattu S, Cocco F, Madeddu P, Oppes M, Tonolo GC, Glorioso N, Rappelli A. Comparison of sublingual and oral captopril in hypertension. *Clin Exper Theory and Pract* 9: 593-597, 1987.

