

Primer Hipertansiyonlu Hastalarda Trandolaprilin Tek Başına ve Verapamil ile Birlikte Kullanımının İdrar Protein Atılımı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Alparslan ERSOY*, Turgut KAÇAN**, Selen BALOĞLU KAÇAN**,
Serhat KORKMAZ**, Tarık ÇUBUKÇUOĞLU**, Oğuzhan Sıtkı DİZDAR**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda her iki ilaç grubu kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu çalışmada primer hipertansiyonlu hastalarda trandolapril ve trandolapril + verapamil kombinasyonunun antihipertansif ve antiproteinürik etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışmaya 29 hipertansif hasta alındı. Hafif veya orta derecede hipertansif olup önceden herhangi bir antihipertansif tedavi kullanmayan olgular seçildi. Olgular rastgele iki gruba ayrıldılar. Birinci grupta 15 hasta 2 mg/gün trandolapril, 2. grupta 14 hasta 2 mg/gün trandolapril + 180 mg/gün verapamil kombinasyonunu 3 ay süreyle aldılar. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan basınçları, renal fonksiyonları, günlük protein atımları ve kreatinin klirensleri değerlendirildi. Her iki grupta da kan basınçları anlamlı olarak düştü. Ancak değerlendirilen diğer parametrelerde tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Ayrıca her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak her iki tedavi protokolünün kısa dönemde idrar protein atılımını etkilemediği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Primer hipertansiyon. Trandolapril. Verapamil. Proteinüri.

The Comparison of Effect of Trandolapril Alone and Combined With Verapamil on Urinary Protein Excretion in Patients With Primary Hypertension

ABSTRACT

Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers are the most frequently used antihypertensive agents. Both drug groups are combined recently. In this study we compared the antihypertensive and antiproteinuric efficacies of trandolapril and trandolapril plus verapamil combination in primary hypertensive patients. Twenty nine hypertensive patients were included in the study. These patients were mildly or moderately hypertensive and were not using antihypertensive medication before the study. They were randomly divided into two groups. 15 patients in the 1st group received trandolapril 2 mg/day and 14 patients in the 2nd group 2 mg/day trandolapril plus 180 mg/day verapamil combination for 3 months. Renal functions, daily proteinuria excretions and creatinine clearances were evaluated before and after treatment. The blood pressures decreased significantly in both groups, but there was no change in the other parameters studied. Additionally, there was no significant difference between values of both groups before and after the treatment. As a result, it was concluded that both protocols did not affect urinary protein excretion in short term usage.

Key Words: Primary hypertension. Trandolapril. Verapamil. Proteinuria.

Geliş Tarihi: 28.12.2009
Kabul Tarihi: 12.02.2010

Dr. Alparslan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
16059 Görükle/BURSA
Tel.: 0224 2951413
Fax: 0224 2951444
e-mail: alpersoy@uludag.edu.tr

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) hipertansiyon (HT) tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda ACEİ ve KKB içeren kombine kullanıma sunulmuştur¹. Kan basıncı kontrolünün ötesinde yararlı vasküler etkileri nedeniyle bu ilaçların birlikte kullanımı sinerjistik hemodinamik bir profil sağlar. KKB'leri büyük damarları ve rezistans arterleri dilate eder. ACEİ'leri ise renin angiotensin sistemini inhibe ederler ve sempatik aktiviteyi azaltırlar. Birlikte kullanılmaları ayrıca antiproliferatif, antitrombotik ve

antiaterojenik özellikler sergiler². Son araştırmalar ACEİ ve KKB'lerinin birlikte kullanımının diyabetik nefropatili hastalarda proteinüriyi tek başına kullanılmalarına göre daha fazla azalttıklarını göstermişlerdir³. Bu çalışmada primer (esansiyel) HT'lu hastalarda ACEİ trandolapril tedavisinin tek başına ve nondihidropiridin (DHP) KKB verapamil ile birlikte kullanımının antihipertansif, antiproteinürik etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart – Ekim 1999 tarihleri arasında Ulu- dağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran yeni primer HT tanısı alan ve aşikar proteinürisi olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri: 18 yaşın üzerinde olmak, primer hipertansif olmak (sistolik kan basıncı -SKB: ≥ 140 mm Hg, diyastolik kan basıncı -DKB: ≥ 90 mm Hg), idrar analizinde proteinürisi negatif olmak, herhangi bir antihipertansif ilaç tedavisi kullanmamaktır. Çalışma dışında bırakılma kriterleri: ciddi HT (SKB ≥ 180 mm Hg, DKB ≥ 110 mm Hg), ACEİ ve KKB'lerine karşı aşırı duyarlılık ve allerji öyküsü, hiperpotasemi, renal arter stenozu, koroner arter hastalığı, malabsorbsiyon, sürrenal hastalığı, tiroid disfonksiyonu, karaciğer veya böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) varlığı, aktif üriner infeksiyon ve psikolojik hastalıklar idi. Sekonder hipertansif olgular tanı anında kan şekeri, klinik şüphe durumunda hormon tetkikleri ve böbrek-böbrek üstü bezi ultrasonografisi yapılarak dışlandı.

Bu kriterlere uygun 29 ardışık hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesi tümü çalışma hakkında bilgilendirildi. Detaylı tıbbi öyküleri alınarak kapsamlı fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. SKB ve DKB'ları hasta oturur durumda ve 10 dakika dinlendikten sonra, sağ koldan uygun manşon boyutuyla civalı sfigmomanometre kullanılarak ölçüldü. Ayrıca hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri ağırlık (kg) / boy (m^2) formülü ile hesaplandı. Tüm hastaların elektrokardiyogram ve akciğer grafileri değerlendirildi.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldılar. Grup I'deki 15 hastaya 2 mg/gün trandolapril, Grup II'deki 14 hastaya 2 mg/gün trandolapril + 180 mg/gün verapamil kombinasyonu 3 ay süreyle uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Hastaların 24 saatlik idrar örneklerinden kreatinin ve albumin ölçümü yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal analizler (serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, albumin) için en az sekiz saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. 24 saatlik idrar kreatinin klirensi hesaplandı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler sırasıyla

Sysmex 2000 ve otoanalizör (Technicon Dax cihazı) ile ölçüldü. 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri (MAU) düzeyleri radioimmunoassay albumin double antibody metoduyla ticari bir kit ile ölçüldü (değer: 20-200 μ g/dak).

Araştırmanın verileri SPSS Windows 13.0 paket programına girildi. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nominal verilerde Fisher kesin kare testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri için $p < 0.05$ alındı.

Bulgular

Her iki gruptaki hastaların karakteristikleri Tablo I'de verildi. Grupların cinsiyet dağılımları, yaşları ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası incelenen parametrelerindeki değişiklikler Tablo II'de gösterildi. Her iki grubun tedavi öncesi bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Gerek trandolapril gerekse trandolapril + verapamil tedavileri SKB ve DKB'larını anlamlı olarak azalttı. Trandolapril alan grupta ortalama serum üre değerleri tedavi sonrası anlamlı olarak artmakla birlikte ($p < 0.05$), bu artış normal sınırlar içinde kaldı. Serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerlerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Grup I ve Grup II'deki hastaların antihipertansif tedavi sonrası serum albumin ve 24 saatlik idrarda protein atılımı anlamlı derecede değişmedi. Sadece 5 MAU'lu (grup I'de 3, grup II'de 2) hasta olduğu için ayrı bir analiz yapılamadı. Her iki grubun tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplarda kan basıncı ve idrar protein atılımı mutlak değişim değerleri benzerdi ($p > 0.05$). Çalışma süresince her iki ilaca bağlı tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki (kuru öksürük, hiperpotasemi, konstipasyon vb.) gözlenmedi.

Tablo I- Her iki gruptaki hastaların karakteristikleri*

Değişken	Grup I Trandolapril (n=15)	Grup II Trandolapril + Verapamil (n=14)
Yaş, yıl	49 \pm 9	54 \pm 9
Cinsiyet, E/K	2/13	5/9
VKİ, kg/m ²	27.0 \pm 3.3	28.2 \pm 4.2

* $p > 0.05$, diğer grup ile karşılaştırıldı. E: erkek, K: kadın, VKİ: vücut kitle indeksi

Primer Hipertansiyonda Trandolapril ve Verapamil

Tablo II- Gruplardaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası incelenen parametrelerindeki değişiklikler

Değişken	Grup I Trandolapril (n=15)		Grup II Trandolapril + Verapamil (n=14)	
	T.Ö	TS	T.Ö	T.S
SKB, mm Hg	159 ± 15	138 ± 10*	162 ± 7	144 ± 11**
DKB, mm Hg	98 ± 5.6	84 ± 4.9*	105 ± 4.9	87 ± 7.5*
NS, vuru/dk	82 ± 8	84 ± 4	84 ± 6	80 ± 8
Üre, mg/dL	26 ± 9	32 ± 10**	33 ± 6	36 ± 9
Kreatinin, mg/dL	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.8 ± 1
CrCl, mL/dk	100 ± 12	83 ± 12	76 ± 23	85 ± 23
Albumin, g/dL	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.1
UAE, µg/dak	13.2 ± 7.5	14.6 ± 9.6	10.4 ± 8.3	13.2 ± 6.9

* p<0.01, ** p<0.05, grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldı. T.Ö: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NS: Nabız sayısı, CrCl: Kreatinin klirensi UAE: İdrar albumin atılımı. Grupların T.Ö ve TS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tartışma

Proteinüri böbrek hastalıklarının önemli bir bulgusudur. HT ve proteinüri böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynar^{1,4}. Kan basıncının düşürülmesi böbrek hastalarında hem idrar protein atılımını hem de nefropatinin ilerlemesini önleyebilir^{1,5}. Meta analiz sonuçları ACEİ'lerinin, KKB'leri de dahil diğer antihipertansiflere benzer oranda kan basıncını düşürdüğünü, ama antiproteinürik etkinlikte daha üstün olduğunu göstermektedir^{6,7}. ACEİ'leri intraglomerüler basıncı azaltmak suretiyle kan basıncından bağımsız olarak proteinüriyi azaltırlar. Maksimal hemodinamik ve antiproteinürik etkileri tedaviden en az 4 hafta sonra başlamaktadır^{8,9}. NonDHP KKB'lerinin hemodinamik etkisi tedaviden 4 hafta sonra başlarken proteinürik etkisinin başlangıcı bilinmemektedir. NonDHP KKB'leri, proteinüriyi hem tek başına hem de ACEİ veya angiotensin reseptör blokerleri ile birlikte kullanıldıklarında DHP KKB'lerinden daha fazla azaltırlar⁵. Bu her iki grubun glomerüler selektivitesi ile açıklanmaktadır. Çalışmamız trandolaprilin tek başına ya da verapamil ile beraber kullanımının kan basınçlarını benzer oranda düşürmekle birlikte, kreatinin klirensini ve MAU düzeylerini anlamlı değiştirmediklerini gösterdi. Nondiyabetik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada verapamil grubunda ortalama kan basıncı değişmeden proteinüri anlamlı olarak azalmış, trandolapril ile trandolapril + verapamil gruplarında ise ortalama kan basıncı belirgin olarak azalmıştır¹⁰. Bu araştırmacılar glomerüler filtrasyon oranının değişmediğini, ama efektif renal plazma akımının arttığını ve filtrasyon fraksiyonunun azaldığını bildir-

mişlerdir. Bu bulguların aksine PROCOPA çalışmasında nondiyabetik böbrek hastalarında 4 farklı antihipertansif tedavi yaklaşımının kan basıncı ve proteinüri üzerine etkileri araştırılmıştır¹¹. 6 ay sonunda atenolol grubunda %6.2, verapamil (240 mg) grubunda %1.4, trandolapril (2 mg) grubunda %41 ve kombine (2 mg trandolapril + 180 mg verapamil) tedavinin kullanıldığı grupta ise proteinüride %48.5 oranında azalma bildirilmiştir. Bu çalışma trandolapril ve verapamil birlikte kullanıldığında antiproteinürik etkinin en fazla olduğunu göstermiştir. Bakris ve ark.^{3,3}da, 37 tip 2 diyabetik nefropatili hastada benzer bulgular elde ettiler. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) çalışması tip 2 diyabetli ve normal idrar albumin atımlı hipertansif hastalarda MAU'nin önlenmesinde trandolapril ve verapamilin tek başına ve birlikte kullanımının etkinliğini incelemiştir. Bu çalışma nonDHP KKB ile kombinasyonun ACE inhibitörünün yararlı etkisini artırmadığını göstermiştir¹². International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) ve Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) çalışmaları ACE inhibitörleri ile nonDHP veya DHP KKB'lerinin birlikte kullanımının tek başına kullanımına göre daha etkin kan basıncı düşüşü ile kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermişlerdir^{13,14}. Kronik böbrek yetmezliğinin son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemesinde sempatik aktivasyon katkıda bulunur. Çalışmalarda nonDHP KKB'lerinin, DHP KKB'lerinden farklı olarak sempatik aktiviteyi güçlü bir şekilde azalttığı gösterilmiştir¹⁵. Endotel disfonksiyonun bir belirteci olan MAU, primer HT'lu hastalarda %8-40 oranında bildirilmektedir¹⁶. Derici ve ark.¹⁷ üç aylık 180 mg verapamil + 2 mg trandolapril tedavisi sonrası 41 primer HT'lu (sadece 7'si mikroalbuminürik) hastalarında idrar protein atılımında anlamlı azalma bildirdiler. MAU'lu hasta sayısının düşük olması çalışmamızın da sonuçlarını kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, bu çalışmada trandolaprilin tek başına ya da nonDHP KKB verapamil ile birlikte kullanımının primer hipertansif hastalarda kısa dönemde gerek antihipertansif gerekse antiproteinürik etkilerinin birbirinden farklı olmadığı kanaatine vardık. Ancak bu gözlemimizin daha geniş hasta gruplarında doğrulanması için başka araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Tuncel E, Güçlü M. Diyabet ve nefropati. İçinde: Imamoğlu S (Ed). Diabetes Mellitus 2006. İstanbul: Elif Ofset, 2006:295-309.
2. Ruschitzka FT, Noll G, Lüscher TF. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31(Suppl 2):S5-16.

3. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283-9.
4. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004;58:432-35.
5. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991-2002.
6. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure lowering agents: A metaanalysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
7. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term Effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155:1073-80.
8. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:579-84.
9. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-50.
10. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:98-104.
11. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002;20:729-37.
12. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S90-7.
13. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1329-40.
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
15. Sica D. Calcium channel blockers and the kidney. *Clin Cornerstone* 2004;6:39-52.
16. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Contrib Nephrol* 1996;119:103-9.
17. Derici U, Sindel S, Arinsoy T, et al. Effects of verapamil slow release plus trandolapril combination therapy on essential hypertension. *Curr Ther Res* 2003;64:10-20.