

SABAH ALINAN PERİNDOPRİL/İNDAPAMİD KOMBİNASYONU, SİLAZAPRİL VEYA RİLMENİDİNİN GÜNDÜZ VE GECE DÖNEMİNDE KAN BASINCI VE KALP HIZI PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Mehmet CEYHAN, Mehmet YILDIZ, Hakan ZENGİL

ÖZ

Amaç: Ambulatuvar kan basıncı monitörleri (AKBM) hipertansiyon tipleme dışında antihipertansif tedavilerin etkinliğini değerlendirmekte kullanılırlar. Bu çalışmada, sabah uygulanan perindopril/indapamid kombinasyonu (P/İ), silazapril veya rilmenidinin AKBM ile elde edilen kan basıncı ve kalp hızı parametrelerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Metodlar: Çalışmada, Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri'ne göre evre I veya evre II olarak tanı konulmuş, beyaz önlük hipertansiyonu veya sınırdaki hipertansif olmayan, 31 esansiyel hipertansif hasta AKBM sonrasında çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar randomize olarak dağıtıldıkları üç grupta, sabah saatlerinde uygulanan silazapril (1 mg), P/İ (2 mg/0,625 mg) veya rilmenidin (1 mg) ile 10-12 hafta süreyle tedavi edildikten sonra yeniden AKBM ile değerlendirilmiş ve elde edilen veriler uygun metodlarla analiz edilmiştir.

Bulgular: Silazapril ile P/İ kombinasyonu, 24 saatlik, gündüz ve gece dönemlerindeki SKB ve DKB ortalamalarını anlamlı olarak azaltırken, rilmenidin de gece SKB ortalaması dışındaki 24 saatlik ortalama ile gündüz ve gece ortalamalarını düşürmüştür. Silazapril ve P/İ kombinasyonu kalp hızını (KH) etkilemezken, rilmenidin tedavisi sonrasında anlamlı bradikardi saptanmıştır. Miyokardiyal oksijen alımı ve kalbin üzerindeki yükün indirekt göstergesi olan hız-basınç çarpımına (HBÇ) ilişkin çeşitli lineer ve ritim parametrelerini her üç ilaç da azaltmıştır.

Sonuç: Uzun süreli kan basıncı izlenmesine olanak veren AKBM cihazları ile kişisel kan basıncı ve kalp hızı profillerinin belirlenmesi, tedavide kullanılacak ilaçların seçiminde belirleyici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ambulatuvar Kan Basınç Monitörleri, Hipertansiyon, Silazapril, Perindopril-İndapamid Kombinasyonu, Rilmenidin.

EFFECTS OF MORNING ADMINISTERED PERINDOPRIL/INDAPAMIDE COMBINATION, CILAZAPRIL, OR RILMENIDINE ON DAYTIME AND NIGHTTIME BLOOD PRESSURE AND HEART RATE PARAMETERS

ABSTRACT

Purpose: Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) devices are used to determine the circadian pattern of blood pressure as well as the efficacy of antihypertensive therapy. This study was designed to compare the effects of cilazapril, a perindopril/indapamide combination (P/I), or rilmenidine on 24-hour, daytime, and nighttime profiles of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR) parameters obtained by ABPM.

Methods: Thirty-one newly diagnosed, untreated essential hypertensive subjects who were not classified as white coat or borderline hypertension participated in the present study. The subjects were in stages I or II according to the WHO criteria. They were randomly assigned into three groups and were treated with cilazapril 1 mg (n = 10), a perindopril/indapamide combination (2 mg/0.625 mg respectively; n = 10), or rilmenidine 1 mg (n = 11) once daily in the morning for 10 or 12 weeks. The pre- and post-treatment monitor data were analyzed using appropriate methods.

Results: All three drugs caused significant reductions in 24-hour, daytime, and nighttime means of SBP and DBP, except for nighttime SBP mean by rilmenidine. Significant reductions in Mesor (rhythm adjusted mean) values of both SBP and DBP were observed by rhythm analysis of ABPM data with morning administration of cilazapril, a perindopril/indapamide combination (P/I), and rilmenidine. Linear analysis of the data revealed that cilazapril and the P/I combination did not change heart rate, but statistically significant bradycardia was observed after rilmenidine therapy. All three antihypertensives decreased several linear and rhythmic parameters of the rate-pressure product, which is regarded as an indirect measure of myocardial oxygen consumption and load on the heart.

Conclusion: All three antihypertensive drugs used in this study reduced blood pressure effectively throughout the 24 h period. The only significant difference between their effects is the bradycardia observed after four weeks of therapy with rilmenidine. Knowledge of the individual blood pressure and heart rate profiles of patients with ABPM recordings will help in more effective antihypertensive treatments with less adverse effects.

Key Words: Ambulatory, Blood pressure, Heart Rate, Rhythm, Hypertension, Cilazapril, Perindopril, Indapamide, Rilmenidine.

GİRİŞ

Hipertansiyon arteriyel kan basıncı (KB) yüksekliğiyle karakterize bir klinik durum olup tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Olguların yaklaşık %95'inde etyoloji tam olarak bilinmemektedir ve bu durum esansiyel hipertansiyon olarak adlandırılır. Esansiyel hipertansiyonda temel tedavi yöntemleri olarak ilaç-dışı yaklaşımlar ve antihipertansif ajanlar kullanılır. İlaç tedavisinin ana amacı, arteriyel basıncı en az yan etkiyle normal düzeylere indirmektir (1).

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri (AKBM) 24 saat veya daha uzun süre boyunca kan basıncını ve kalp hızını (KH) kaydedebilen hafif ve taşınabilir aletlerdir. İntra-arteriyel ölçümlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda AKBM'nin güvenilir ölçümler yaptığı gösterilmiştir (2). AKBM ölçümlerinin ofis KB'ye göre hipertansif hedef organ hasarıyla daha fazla korelasyon gösterdiği belirlenmiş olup esansiyel hipertansiyonlularda prognoz değerlendirilmesinde önemli oldukları belirtilmektedir (3).

Kardiyovasküler sistem (KVS) fonksiyonlarının sirkadyen ritimler gösterdikleri saptanmıştır (4). Hem normotansif hem de hipertansif kişilerde sabah erken saatlerde sistolik (SKB) ve diyastolik kan basınçları (DKB) ile kalp hızında belirgin yükselme görülmektedir. Bu durumun, parasempatik sistemin gece dinlenme periyodunda, sempatik sistemin ise gündüz saatlerinde daha aktif olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (5, 6, 7).

Kardiyovasküler fonksiyonlardaki zamansal organizasyonun daha iyi anlaşılması, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir etken olarak giderek önem kazanmaktadır. İlaça gereksinimin fazla olduğu sırada yeterli miktarda ilacın etki yerinde bulundurulması veya ilacın en az yan etki gösterdiği saatlerde uygulanması esasına dayanan yaklaşım "kronot tedavi" olarak adlandırılır. Hipertansiyonun kronotedavisindeki iki önemli nokta; a) antihipertansif ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin uygulama zamanına bağlı olarak değişebilmesi ve b) kardiyovasküler fonksiyonların ilaca duyarlılığının gün içinde farklı olabilmesidir (4). Ayrıca, KB ve KH ritimlerindeki sabah ve akşam değişiklikleri kardiyovasküler olayların (KVO) ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (8). AKBM ile silazapril ve P/İ'nin de aralarında bulunduğu çeşitli antihipertansiflerin 24 saatlik KB profiline etkilerini gözlemlemiş olan bir çok çalışma mevcuttur (4, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Bu yapılan çalışmalarda 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki ortalamalar veya Hız-Basınç Çarpımı (HBÇ) genelde ayrı ayrı incelenmiştir. Rilmenidin ile ilgili bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu çalışmada günde tek doz alınan üç farklı antihipertansif tedavinin (perindopril ve indapamid kombinasyonu, silazapril ve rilmenidin) AKBM ile elde edilen KB ve KH parametrelerine etkileri hem lineer hem de ritim analizi kullanılarak karşılaştırılmış ve ayrı ayrı etkinlik değerlendirmeleri yapılmıştır.

OLGULAR VE METODLAR

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) Ankara Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan her üç hipertansif tedavinin AKBM ile izlenmesine ilişkin olarak ayrı ayrı SSK Ankara Eğitim Hastanesi Etik Kurulundan izin alınmıştır. İlaç seçimi ve uygulama etkinliğinin izlenmesi SSK Ankara Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniği tarafından yapılmıştır.

1. Olgular:

Çalışmanın işleme kriterleri aşağıda sıralanmıştır: a) aynı hafta içinde, farklı günlerde en az iki kere civalı manometre ile ölçülen ofis KB ölçümleri SKB \geq 140 ve/veya DKB \geq 90 mmHg (16) olması, b) kardiyovasküler ve/veya nörolojik olay öyküsü bulunmaması, c) başka bir sistemik hastalık öyküsü bulunmaması, d) yeni tanı almış ve son bir ay içinde KB'yi etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması, e) fizik muayene, kan ve idrar biyokimya testleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi sonucu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) evrendirme kriterlerinden (17) Evre I veya II'ye uyması.

2. Çalışma Protokolü:

Tedavi öncesi gerekli test ve analizler yapıldıktan sonra hastalara 24 saat boyunca kan basıncı monitörleri (Model 90207, Spacelabs, Inc. Redmond, Washington) uygulanmıştır. Her hastanın dominant olmayan koluna uygun boyutta manşon takılarak AKBM monitörüne bağlanmıştır. Monitörler saat 06:00-24:00 arasında her 20 dakikada, saat 24:00-06:00 arasında ise her 30 dakikada bir olacak şekilde ölçüm yapmaya programlanmıştır. Hastalara günlük rutin yaşamlarını kısıtlamamaları, ama ölçüm başlayınca mümkünse hareketsiz durmaları veya manşonlu kollarını ölçüm sırasında kullanmaması önerilmiştir. İlk AKBM kaydından sonra her hasta grubunda farklı bir antihipertansif ilaç olacak şekilde, sabahları tek doz 2 mg perindopril/0.625 mg indapamid kombinasyonu, 1 mg silazapril veya 1 mg rilmenidin tedavisine başlanmıştır. Hastaların 10-12 haftalık tedavileri süresince ilaç dozlarının yeterli olup olmadıkları, belirli aralarla yapılan manuel KB ölçümleri ile izlenmiştir. Dozun yetersiz olduğu anlaşılan rilmenidin alan iki olguda doz 2 mg/gün'e çıkarılmıştır. Tedavi sonunda hastalara yeniden 24 saat AKBM uygulanmıştır. Hastalardan, AKBM takıldığı günlerde uykuya yatma ve kalkma saatlerini kaydederek kliniğe iletmeleri istenmiştir.

3. Veri Analizi:

Aletlerin hafızasında depolanmış bilgi bir program (Ambulatory Blood Pressure Report Management System softwa-

re; Spacelabs, Inc. Redmond, Washington, version 1.0308) aracılığıyla bilgisayara aktarılmış ve daha sonra başka bir program (ABPM-FIT software, University of Heidelberg, Germany, version 2.2) (18) ile her birey için ayrı olmak üzere lineer ve ritmik özellikleri analiz edilmiştir. Lineer analizde SKB, DKB, KH ve HBC'nin 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki ortalama, maksimum ve minimum değerleri saptanmıştır. Bu parametrelerin ritmik analizlerinde ise 4 harmonik serili (6, 8, 12, 24 saat) Fourier analizi kullanılmış ve doruk, çukur, mesor, sabah eğimi ve akşam eğimi değerleri elde edilmiştir. Sabah ve akşam eğim değerleri, olgularca bildirilen yatma ve kalkma zamanlarına göre \pm 3 saatlik periyodlardaki ölçümlerin ortalamaları kullanılarak hesaplanmıştır. Staessen ve arkadaşlarına (19) uygun olarak AKBM değerleri SKB ve DKB için 24 saatlik \geq 135/85, gündüz \geq 140/90, gece \geq 125/75 mmHg olan bireyler hipertansif olarak kabul edilmişlerdir. Verilerde daha önce belirtildiği (20, 21) gibi başarılı ölçüm oranı %70'in altında olan ve AKBM ölçümlerine göre de hipertansif olarak değerlendirilmeyen olgular istatistik analizlere dahil edilmemişlerdir. Silazapril alan 10, P/İ alan 10 ve rilmenidin alan 11 hasta olmak üzere toplam 31 hasta istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Anlamlı ritim göstermeyen olgular istatistik değerlendirilmeye alınmamışlardır.

4. İstatistiksel Yöntemler:

Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası olarak ifade edilmiştir. Tedavi-öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası (TS) değerler "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi" ile karşılaştırılmış ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Olguların demografik özelliklerinde ise üç grup "tek yönlü varyans analizi" ile ve gruplar arasındaki fark da "post-hoc" Tukey testi ile karşılaştırılmıştır. Analizler Sigma Stat istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir (Jandel Software, version 2.0).

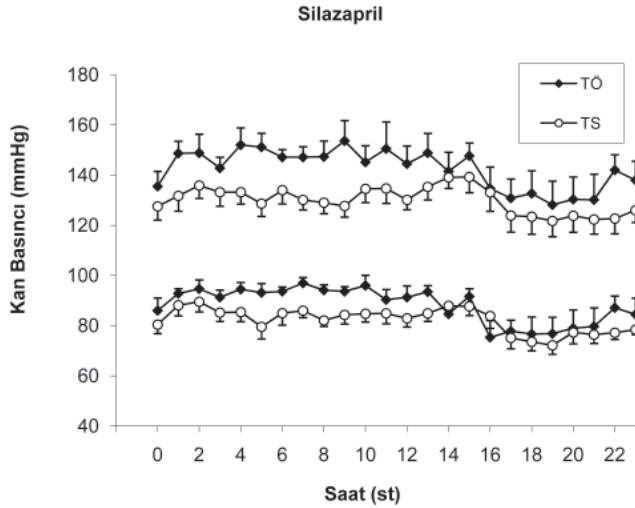
BULGULAR

Çalışmamızdaki olguların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Rilmenidin alan gruptaki hastaların vücut ağırlıkları diğer gruplara göre daha fazladır. Aynı zamanda bu gruptaki hastaların diğer gruplardaki hastalara göre daha geç kalktıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların SKB, DKB ve KH saatlik ortalama grafikleri her bireyin sabah yattıktan kalkış saati "0" olacak şekilde düzenlenmiştir (Şekil 1-4).

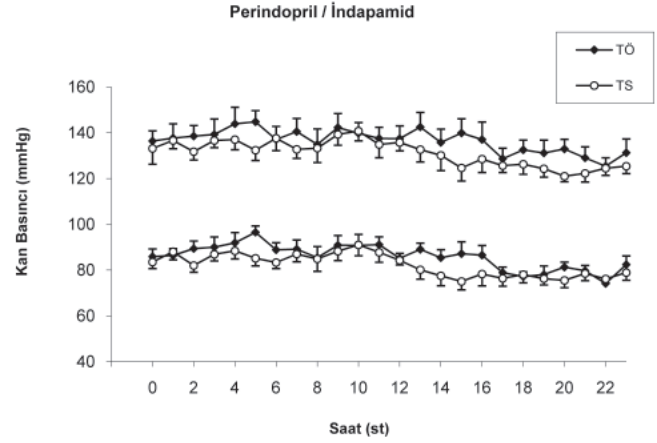
Tablo 1: Olguların Genel Özellikleri.

	Silazapril (n = 10)	P/İ (n = 10)	Rilmenidin (n = 11)
Yaş (yıl)	53.0 \pm 3.8 (35-67)	48.9 \pm 2.9 (36-63)	48.5 \pm 3.9 (32-71)
Cinsiyet (K/E)	7 / 3	8 / 2	6 / 5
Boy (cm)	161.4 \pm 3.2 (149-180)	159.4 \pm 2.0 (150-168)	160.2 \pm 1.9 (147-167)
Vücut Ağırlığı (kg)	71.9 \pm 2.8 (56-84)	80.7 \pm 3.3 (68-100)	83.2 \pm 2.0* (73-95)
Ortalama Yatış Zamanı (saat)	23:01 \pm 0:23	23:19 \pm 0:19	23:10 \pm 0:13
Ortalama Kalkış Zamanı (saat)	06:53 \pm 0:20	07:38 \pm 0:22	08:18 \pm 0:15

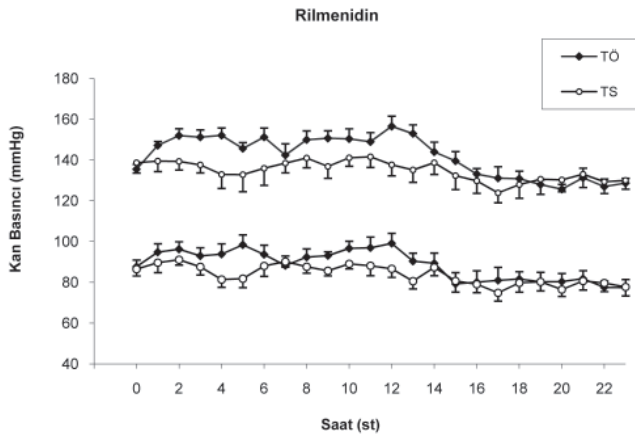
Data, Ortalama \pm Ortalamanın Standart Hatası ve (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur. * $p < 0.05$.
P/İ = Perindopril/İndapamid Kombinasyonu.



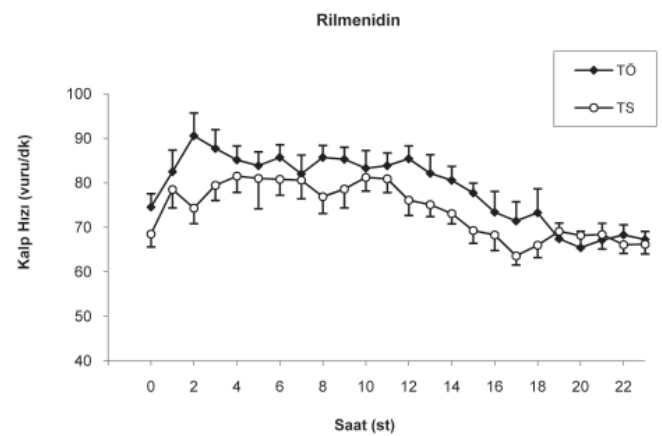
Şekil 1: Günde 1 mg silazapril alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının saatlik ortalama grafiği.



Şekil 2: Günde 2 mg perindopril/0.625 mg indapamid kombinasyonu alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının saatlik ortalama grafiği.



Şekil 3: Günde 1 mg rilmenidin alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının saatlik ortalama grafiği.



Şekil 4: Günde 1 mg rilmenidin alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM kalp hızının saatlik ortalama grafiği.

1. Silazapril:

Silazapril alan hastaların KB ölçümlerinin saatlik ortalama grafikleri Şekil 1'de gösterilmiştir. TÖ ve TS ölçümlerinde hastaların kalktıktan sonra SKB ve DKB'nin gün boyunca geceye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Gece yattıktan sonra hem KB'lerde hem de KH'de düşme gözlenmektedir. Silazapril grubundaki hastaların lineer analiz sonuçları Tablo II ve III'de verilmiştir.

Silazaprilin, gündüz, gece ve 24 saatlik periyodlardaki SKB ve DKB ortalamaları (Tablo II) ile gündüz maksimum ve minimum değerlerini düşürdüğü gözlenmektedir. DKB'nin gece maksimum değeri de anlamlı olarak azalmaktadır. KH parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır. HBC'de ise 24 saatlik ortalama ile gündüz ve gece periyodlarının ortalamaları (Tablo III) ile gündüz maksimum değerleri tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır.

Silazapril almış olan hastaların SKB ve DKB'nin ritim analizi sonuçları Tablo IV'de verilmiştir. SKB ve DKB'de sirkadyen ritim özelliği göstermeyen 1 olgu analiz kapsamı dışında tutulmuştur. Silazapril hem SKB hem de DKB'nin doruk, çukur ve mesor değerlerini anlamlı olarak azaltmıştır (Tablo IV).

2. Perindopril/İndapamid kombinasyonu :

P/İ alan hastaların AKBM ölçümlerinin saatlik ortalama KB grafiği Şekil 2'de ve SKB ve DKB'nin lineer analiz ile belirlenen 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki ortalama değerleri Tablo II'de verilmiştir. P/İ kombinasyonu 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki SKB ve DKB ortalamalarını ve de ofis ölçümlerini anlamlı olarak azaltmaktadır (Tablo II). DKB'nin gündüz ve gece maksimum değerleri de anlamlı olarak azalmaktadır. KH parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. HBC'de ise TS sadece gece ortalama değeri düşük bulunmuştur (Tablo III).

Tablo II: Günde 1 mg silazapril, 2 mg perindopril/0.625 mg indapamid kombinasyonu veya 1 mg rilmenidin alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının lineer analizleri ve ofis ölçümleri.

	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
SİLAZAPRİL	(n = 10)		(n = 10)	
Ofis Ortalama	148.9 ± 4.2	136.0 ± 2.6*	96.5 ± 1.7	91.4 ± 2.5*
24 saat Ortalama	141.6 ± 3.8	120.0 ± 4.1*	89.4 ± 2.3	82.6 ± 2.6*
AKBM				
Gündüz Ortalama	145.1 ± 3.6	133.0 ± 3.7*	92.4 ± 2.0	85.6 ± 2.7*
Gece Ortalama	132.8 ± 5.2	122.8 ± 5.2*	81.8 ± 3.7	75.8 ± 2.7*
P/İ	(n = 10)		(n = 10)	
Ofis Ortalama	153.7 ± 3.6	134.4 ± 3.0*	97.7 ± 1.6	85.4 ± 1.7*
24 saat Ortalama	139.1 ± 3.6	128.8 ± 3.5*	87.1 ± 1.8	81.7 ± 2.3*
AKBM				
Gündüz Ortalama	142.3 ± 3.8	132.5 ± 3.9*	90.9 ± 2.2	85.0 ± 2.5*
Gece Ortalama	131.9 ± 3.2	121.0 ± 3.2*	80.0 ± 1.4	74.4 ± 2.6*
RİLMENİDİN	(n = 11)		(n = 11)	
Ofis Ortalama	157.8 ± 2.7	147.9 ± 5.4*	99.3 ± 2.0	92.7 ± 1.7*
24 saat Ortalama	146.5 ± 3.6	137.0 ± 4.5*	91.7 ± 2.8	84.7 ± 2.6*
AKBM				
Gündüz Ortalama	151.8 ± 3.0	140.8 ± 4.0*	95.6 ± 2.3	88.7 ± 2.1*
Gece Ortalama	137.5 ± 5.2	131.3 ± 5.6	85.0 ± 3.8	79.0 ± 3.3*

Data, Ortalama ± Ortalamanın Standart Hatası şeklinde sunulmuştur. Tedavi-öncesi ile tedavi-sonrası "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi" ile karşılaştırılmıştır, *p < 0.05.

Tablo III: Günde 1 mg silazapril, 2 mg perindopril/0.625 mg indapamid kombinasyonu veya 1 mg rilmenidin alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik kalp hızı ve hız-basınç-çarpımının lineer analizi.

	KALP HIZI (vuru/dk)		HIZ-BASINÇ ÇARPIMI (mmHg.vuru/dk)	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
SİLAZAPRİL (n = 10)				
24 saat Ortalama	76.6 ± 2.3	74.5 ± 2.1	10870.2 ± 337.4	9723.1 ± 414.0*
Gündüz Ortalama	80.0 ± 2.4	78.4 ± 2.4	11620.4 ± 323.3	10448.4 ± 441.3*
Gece Ortalama	68.0 ± 2.3	65.7 ± 1.4	9019.9 ± 435.9	8066.6 ± 376.4*
PERİNDOPRİL/ İNDAPAMİD (n = 10)				
24 saat Ortalama	75.3 ± 6.4	76.4 ± 7.0	10485.1 ± 372.1	9841.7 ± 199.3
Gündüz Ortalama	80.2 ± 2.2	81.0 ± 2.6	11423.5 ± 418.5	10704.8 ± 294.7
Gece Ortalama	66.6 ± 1.9	66.8 ± 1.9	8789.4 ± 252.0	8068.6 ± 181.5*
RİLMENİDİN (n = 11)				
24 saat Ortalama	78.0 ± 1.5	73.4 ± 1.4*	11504.2 ± 364.3	10149.8 ± 456.6*
Gündüz Ortalama	82.9 ± 1.7	77.8 ± 1.9*	12613.2 ± 368.4	11008.1 ± 430.2*
Gece Ortalama	69.2 ± 1.7	67.3 ± 1.6	9553.4 ± 450.4	8926.1 ± 560.3

Data, Ortalama ± Ortalamanın Standart Hatası şeklinde sunulmuştur. Tedavi-öncesi ile tedavi-sonrası "iki eş arasındaki farkın önemlilik testi" ile karşılaştırılmıştır, *p < 0.05.

P/İ alan hastaların SKB ve DKB'nin ritim analizi sonuçları Tablo IV'de verilmiştir. P/İ alan hastalarda SKB ve DKB'nin doruk ve mesor değerleri anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Ayrıca SKB'nin çukur değeri de istatistiksel olarak düşmüştür. P/İ tedavisi KH ritim parametrelerinde bir değişikliğe neden olmamıştır (Tablo III). Sadece 1 olgu KH'de sirkadyen ritim özelliği göstermemiştir.

3. Rilmenidin:

Günde sabahları tek doz 1 mg rilmenidin kullanan hastaların AKBM ölçümlerinin saatlik KB ve KH ortalama grafikleri Şekil 3 ve 4'te gösterilmiştir. TÖ ve TS ölçümlerinde hastaların kalktıktan sonra SKB, DKB ve KH'lerinin diğer gruplarda olduğu gibi gün boyunca geceye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Gece yattıktan sonra hem KB'lerde hem de

KH'de düşme gözlenmektedir. Özellikle SKB'de olmak üzere sabahları KB ve KH'de de sabahları kalkmadan 2-3 saat önce artışın başlamakta olduğu gözlenmiştir.

Rilmenidin grubunun SKB, DKB ve HBÇ lineer ve ritim analiz sonuçları Tablo II-IV'de verilmiştir. Rilmenidin, 24 saatlik ve gündüz periyodlarındaki SKB ortalamaları (Tablo II) ile gündüz minimum SKB değerlerini azaltmıştır. 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki DKB ortalamaları (Tablo II) ile gündüz maksimum ve minimum DKB değerleri de anlamlı olarak azalmıştır. KH parametrelerinde ise diğer gruplardan farklı olarak 24 saatlik ve gündüz ortalamaları azalmıştır (Tablo III). HBÇ'de ise TS 24 saatlik ve gündüz periyodu ortalamaları ile gündüz minimum değerleri anlamlı olarak azalmıştır (Tablo III). TS DKB'de 1 olgunun ritim özelliği

Tablo IV: Günde 1 mg silazapril, 2 mg perindopril/0.625 mg indapamid kombinasyonu ve 1 mg rilmenidin alan (sabah, oral) hipertansif hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının ritim analizleri.

	SİLAZAPRİL		PERİNDOPRİL/İNDAPAMİD		RİLMENİDİN	
	Tedavi-Öncesi	Tedavi-Sonrası	Tedavi-Öncesi	Tedavi-Sonrası	Tedavi-Öncesi	Tedavi-Sonrası
SKB	(n = 9)		(n = 10)		(n = 11)	
Doruk (mmHg)	153.2 ± 4.8	139.7 ± 4.1*	151.5 ± 5.0	138.6 ± 3.9*	162.8 ± 4.5	154.3 ± 5.4
Çukur (mmHg)	125.2 ± 5.8	114.0 ± 5.6*	126.0 ± 3.3	117.4 ± 3.3*	128.3 ± 3.7	119.4 ± 5.4*
Genlik (mmHg)	27.9 ± 4.4	25.7 ± 3.1	25.4 ± 3.2	21.2 ± 2.7	34.6 ± 3.9	34.9 ± 4.4
Sabah Eğimi (mmHg/h)	4.9 ± 1.1	5.7 ± 1.2	5.0 ± 0.9	4.4 ± 0.8	8.0 ± 1.5	9.4 ± 1.4
Gece Eğimi (mmHg/h)	-5.0 ± 1.1	-6.4 ± 1.3	-6.1 ± 1.2	-4.5 ± 0.7	-9.0 ± 1.6	-10.3 ± 1.8
Mesor (mmHg)	140.3 ± 4.4	128.1 ± 4.4*	138.5 ± 3.6	128.6 ± 3.5*	146.0 ± 3.6	137.0 ± 4.7*
DKB	(n = 9)		(n = 10)		(n = 10)	
Doruk (mmHg)	99.6 ± 2.8	92.0 ± 2.8*	97.3 ± 2.9	91.1 ± 2.5*	104.9 ± 3.3	98.8 ± 3.0
Çukur (mmHg)	76.8 ± 3.7	69.9 ± 3.4*	75.7 ± 1.6	69.4 ± 3.0	77.8 ± 2.6	68.8 ± 3.6*
Genlik (mmHg)	22.8 ± 3.3	22.1 ± 2.7	21.6 ± 2.7	21.8 ± 1.7	27.1 ± 2.7	30.0 ± 3.8
Sabah Eğimi (mmHg/h)	5.0 ± 1.2	5.1 ± 0.7	3.8 ± 0.7	5.4 ± 0.8	6.7 ± 1.2	9.3 ± 1.3
Gece Eğimi (mmHg/h)	-4.2 ± 1.2	-5.7 ± 1.0	-4.0 ± 0.8	-5.3 ± 0.8	-7.0 ± 1.0	-8.5 ± 1.5
Mesor (mmHg)	88.6 ± 2.7	81.9 ± 2.8*	86.9 ± 1.8	81.2 ± 2.4*	91.1 ± 2.6	84.7 ± 2.5*

Data, Ortalama ± Ortalamının Standart Hatası şeklinde sunulmuştur, *p < 0.0

kaybolmuştur. Rilmenidin SKB ve DKB'nin çukur ve mesor değerlerini anlamlı olarak azaltmıştır.

Rilmenidin almış olan hastaların KH mesor değeri TÖ 78.1'den (vuru/dk), TS 73.7'e gerilemiştir ve HBC mesor değeri de (TÖ 11432 iken TS 10189; p < 0.05) anlamlı olarak azalmıştır. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

Gündüz ve gece KB ölçümlerini tanımlayan zaman aralıklarının nasıl olması gerektiği tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar gündüz periyodu için 07:00-22:00 ve gece periyodu için 22:00-07:00 saatlerinin seçilmesi önerilmiştir (22). Ama grup yaklaşımları yerine kişilerin bireysel uyku düzenlerini uygulamanın daha doğru olacağı da ileri sürülmüştür (23). Çalışmamızda olguların bireysel uykuya yatma ve kalkma saatleri gündüz ve gece periyodlarını belirlemek için kullanılmıştır.

Kişilerin günlük aktivitelerini engellemeden sık aralıklarla KB ölçümüne olanak veren AKBM'ler kullanılarak yapılan çalışmalarda KB'nin ritmisitesine ilişkin bulgular elde edilmiş ve KB'nin, 24 saatlik bir periyod içinde belirli saatlerde yüksek, belirli saatlerde ise düşük değerler gösterdiği saptanmıştır (6, 7, 24). Antihipertansif ilaçlarla yapılan çalışmalarda en sık kullanılan yaklaşım, AKBM ile elde edilen KB verilerinin 24 saatlik, gece/uyku ve gündüz/uyanıklık periyodlarındaki ortalamalarının karşılaştırılmasıdır (25). Bu ortalamaların ofis ölçümlerine göre sol ventrikül hipertrofisi ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (26, 27). Biyolojik ritimlerin karakteristik özellikleri AKBM ile ortaya çıkarılan KB ritmine de

uygulanmaktadır (4): Bazal ortalama ("Mesor"), ritmik biyolojik değişkenliğin ortalama değeridir; Genlik ("Amplitude"), belirli bir biyoperiyod içinde en yüksek ve en düşük değerler arasındaki farktır; Doruk ("Peak"), en yüksek ve Çukur ("Trough"), en düşük değerlerdir. Bu çalışmada, antihipertansif ilaçların lineer ve ritim parametreleri üzerindeki etkinlikleri beraberce değerlendirilmiştir.

Yaşlılarda KH ve KB ritim parametrelerinde farklılıklar olduğu bilinmektedir (28). Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalamaları silazapril, P/İ ve rilmenidin almış olan olgular için sırasıyla 53.0 ± 3.8, 48.9 ± 2.9 ve 48.5 ± 3.9 yıldır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ve hastalar "orta yaş" sınıfındadır. Böylece oluşabilecek ritimsel farklılıkların yaşa bağlı olma olasılığı ortadan kalkmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla KB ve KH'deki sabah saatlerindeki değişikliklerin uyku/uyanıklık veya aktivite/dinlenme periyodlarıyla tam olarak uyum sağlamadığı da anlaşılmıştır. Örneğin, KB'de sabah saatlerinde görülen artışın kişinin uyanmadan saatler önce başladığı gösterilmiştir (7). Normotansif ve hipertansif olgularda AKBM'ler ile yapılan ölçümler bu bulguyu doğrulamaktadır (29, 30). Çalışmamızda her üç grupta da sabah yataktan kalkmayla beraber SKB ve DKB'de bir artış görülmektedir. Silazapril ve P/İ almış olan gruplarda bu artışın uyanmadan yaklaşık 2 saat önce başladığı, hem TÖ hem de TS grafiklerinde gözlenebilmektedir.

AKBM ile yapılan bir klinik çalışmada hastalara 4 hafta süreyle günde tek doz uygulanan silazaprilin (5mg) efektif bir antihipertansif olduğu, gece ve gündüz periyodlarında KB'yi düşürdüğü gözlenmiştir (15). Bu çalışmada, antihipertansif tedavi sonrası sirkadyen ritmin korunduğu da belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda kullanılan doz bu çalışmaya göre daha düşük olsa da, bir olgu dışında TS KB ritmi korunmuştur. Günde sabahları 1 mg silazapril alınması 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki SKB ve DKB ortalamalarını etkin biçimde düşürmektedir (Tablo II). Başka bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde evre I ve II esansiyel hipertansif hastalara sabahları 1 mg silazapril oral olarak 2 hafta süreyle verilmiştir. Bu çalışmada da SKB ve DKB TÖ'ye göre azalmış olarak bulunmuştur (14).

Sekiz hafta süreyle, sabahları oral uygulanan 2.5 mg silazapril, oturur pozisyonda ölçülen maksimum SKB'yi ortalama 22.2 mmHg, minimum DKB'yi ise ortalama 10.8 mmHg azaltmıştır. Çalışmamızda da silazaprilin gündüz maksimum ve minimum değerlerini azalttığı gözlenmektedir. DKB'nin gece maksimum değeri de anlamlı olarak azalmaktadır. Çalışmamızdaki 24 saatlik maksimum ölçümlerin ortalamasındaki azalma Güntzel ve arkadaşları ile uyumlu olup, SKB ve DKB için sırasıyla 21.3 ile 9.7 mmHg, minimum ölçümlerin ortalamasındaki azalma ise 7.8 ve 3.5 mmHg bulunmuştur (31).

Günde tek doz şeklinde kullanılan perindopril + indapamid kombinasyonunun etkinliğinin AKBM ile değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (12, 32). Bizim çalışmamızda da P/İ kombinasyonunun 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki SKB ve DKB ortalamalarını ve de ofis ölçümlerini azalttığı gözlenmektedir (Tablo II). DKB'nin gündüz ve gece maksimum değerleri de anlamlı olarak azalmaktadır. Doz ve tedavi süresi çalışmamızla aynı olan Chanudet ve arkadaşlarının çalışmasında, 24 saatlik SKB/DKB ortalamalarındaki TS azalma (sırasıyla 11.3 ve 5.8 mmHg) çalışmamızın bulgularına (10.1/5.4 mmHg) çok yakındır (12).

Rilmenidin hipertansiyonda artmış olan total periferik direnci düşürerek KB'yi azaltmakta, kardiyak debide küçük bir azalma yaparken atım volümünü etkilememektedir (11, 33). Etki süresine ilişkin çelişkili bildirimler vardır. Zannad ve arkadaşları rilmenidin KB'yi 2-10 saat boyunca düşürdüğünü göstermişlerdir (11). Günde tek doz alınan rilmenidin etkisinin 24 saat boyunca sürdüğü bildirilmiştir (34). Literatürde rilmenidin KB ritmini nasıl etkilediğine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır. Çalışmamızda günde sabahları 1mg rilmenidin tedavisi, 24 saatlik ve gündüz periyodlarındaki SKB ortalamalarını (Tablo II) ve gündüz minimum SKB değerlerini düşürmüştür. 24 saatlik, gündüz ve gece periyodlarındaki DKB ortalamaları (Tablo II) ile gündüz maksimum ve minimum DKB değerleri anlamlı olarak azalmıştır.

Epidemiyolojik datalar, artmış KH ile mortalitenin pozitif bir ilişki içinde olduklarını göstermektedir (35). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çok çalışmada, uzun süreli silazapril tedavisinin KH'yi etkilemediği gösterilmiştir (14, 36, 37). Spritzer ve Oigman ise hipertansif hastalara 4 hafta süreyle uygulanan silazaprilin (5 mg) gündüz periyodunda belirgin olmak üzere bradikardiye neden olduğunu bildirmişlerdir (15). Diğer imidazolin-benzeri ilaçların bradikardi yaptıkları bilinmesine karşın rilmenidin 2mg/gün dozlarına kadar bradikardi yapmadığı ancak yüksek dozlarıyla bradikardi ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (34, 38, 39, 40, 41). Bizim çalışmamızda silazapril ve P/İ tedavi gruplarında, hem lineer hem de ritim analizlerinde KH'da TÖ'ye göre herhangi bir değişiklik

gözlenmemiştir. Rilmenidin ise TS 24 saatlik KH ortalamasını 78 vuru/dk'dan 73 vuru/dk'ya ve gündüz ortalamasını da 82 vuru/dk'dan 77 vuru/dk'ya düşürmüştür (Şekil 4).

Literatürde silazapril, P/İ ve rilmenidin için HBÇ'nin kullanıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bu ilaçların, kalbin miyokardiyal yüküne etkileri başka yaklaşımlarla incelenmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda düşük-doz P/İ'nin KB'yi düşürürken kardiyak ve büyük damar hipertrofi indekslerini azaltarak kalp üzerindeki yükü azalttığı bildirilmiştir (42). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda silazaprilin 2.5 ve 5 mg dozlarının sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu düzelttiği saptanmıştır (43, 44). Bu çalışmada da silazapril HBÇ'nin 24 saatlik, gündüz ve gece periyodları ortalamaları ile gündüz maksimum değerlerini anlamlı olarak azaltmıştır. P/İ grubunda ise TS sadece HBÇ gece ortalama değeri düşük bulunmuştur. Rilmenidin TS 24 saatlik total ve gündüz periyodu ortalamaları ile gündüz minimum değerlerini anlamlı olarak azaltmıştır (Tablo III).

AKBM ile yapılan KB izlemlerinde bazı yan etkiler (45, 46, 47, 48) bildirilmişse de bizim çalışmamızda monitör uygulanmasından dolayı herhangi bir yan etki ve hasta memnuniyetsizliği bildirilmemiştir. Aynı şekilde ilaçlara ait önemli bir yan etkiye ve hasta uyumsuzluğuna da rastlanmamıştır.

Çalışmamızın bazı eksikleri de bulunmaktadır. Plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışma dizaynı sonuçların daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilirdi. Çok az olsa da ilk saatlerde plasebo etki literatürde bildirilmiştir (49); daha uzun süreli monitör uygulaması yapılarak ilk birkaç saat analizlere alınmayabilirdi. Hasta sayısı daha fazla olsaydı sınırda hipertansiyon (borderline) olarak değerlendirilen olgular için ayrı bir grup yapılabilirdi. Ayrıca bu çalışmada ilaçların farmakokinetik profilleri de değerlendirilmemiştir.

Antihipertansiflerin her grubu kendine özgü şekilde KB'nin sirkadyen yapısını etkilemektedir. Bu yüzden kişinin bireysel kan basıncı özelliklerine uygun olan antihipertansif ilaçlar seçilmelidir (50, 51). KB ve KH'deki sabah artışının önemli rol üstlendiği kardiyovasküler olayları ve geceleri aşırı KB düşüşüne bağlı tehlikeleri önlemek amacıyla doğru ve dengeli hipertansiyon tedavisi uygulanmalıdır (8). Biyolojik yapıya ilişkin zaman faktörünün daha iyi anlaşılması, tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir etken olarak giderek önem kazanmaktadır. Hipertansiyonun kronotedavisi konusundaki bilgilerin artması; antihipertansiflerin kronofarmakokinetik özellikleri ile organizmanın endojen ritimlerinin eşleştirilerek hipertansiyonda daha az advers reaksiyonlar içeren daha etkin KB düzenlemelerine ulaşılabilecektir.

Yazışma Adresi

Hakan ZENGİL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.

Tel: 0312 202 69 33

Faks: 0312 212 46 47

e-mail: hzengil@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Fisher NDL, Williams GH. Hypertensive vascular disease. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill; 2005. p. 1463-1481.
2. Graettinger WF, Lipson JL, Cheung DG, Weber MA. Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-1160.
3. Prisant LM, Carr AA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990; 3: 81-89.
4. Zengil H. Kronobiyojji ve kardiyovasküler ritimler. *Cronometre* 1997; 1: 40-51.
5. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.
6. Lemmer B. Chronopharmacology of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1996; 783: 242-253.
7. Millar-Craig MW, Bishop CN, Rafetery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-797.
8. Elliot WJ. Circadian variation in blood pressure. Implications for the elderly patient. *Am J Hypertens* 1999; 12: 43-49.
9. Oates JA, Brown NJ. Renin and Angiotensin. In Hardman JG, Limbird LE (ed): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 820-822.
10. Bricca G, Greney H, Zhang J, Dontenwill M, Stutzmann J, Belcourt A, Bousquet P. Human brain imidazoline receptors: further characterization with [³H]clonidine. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol* 1994; 266: 25-33.
11. Zannad F, Aliot E, Florentin J, Saulnier JP, Gilgenkrantz JM. Hemodynamic and electrophysiologic effects of rilmenidine for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 67-71.
12. Chanudet X, De Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract* 2001; 155: 233-239.
13. Lemmer B. The cardiovascular system and diurnal variation in response to antihypertensive and antianginal drugs: Recent advances. *Pharmacol Ther* 1991; 51: 269-274.
14. Nakanishi T, Takahashi H, Nishimura M, Yoshimura M. Characteristics of the effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril on diurnal blood pressure. *Clin Therapeutic* 1993; 15: 294-303.
15. Spritzer N, Oigman W. Ambulatory monitoring of blood pressure with a new ACE inhibitor-cilazapril. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61: 195-198.
16. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
17. Guidelines Subcommittee of WHO-ISH: 1999 World Health Organization for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
18. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Pressure Monitor* 1996; 1: 347-354.
19. Staessen JA, Bienaszewski L, O'Brien ET, Fagard R. What is a normal blood pressure on ambulatory monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 241-245.
20. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-1112.
21. Zannad F, Boivin JM. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1023-1032.
22. The Scientific Committee. Consensus document on noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1990; 8: 135-140.
23. Bursztyjn M, Mekler J, Wachtel N, Ben-Ishay D. Siesta and ambulatory blood pressure monitoring. Comparability of the afternoon nap and night sleep. *Am J Hypertens* 1994; 7: 217-221.
24. Portaluppi F, Bagni B, degli Uberti E, Montanari L, Cavallini R, Trasforini G, Margutti A, Ferlini M, Zanella M, Parti M. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. *Cardiology* 1989; 76: 428-432.
25. White WB. The role of ambulatory monitoring of the blood pressure for assessment of antihypertensive agents. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 524-528.
26. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
27. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of a cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-795.
28. Atkinson G, Witte K, Nold G, Sasse U, Lemmer B. Effects of age on circadian blood pressure and heart rate rhythms in patients with primary hypertension. *Chronobiol Internat* 1994; 11: 35-44.
29. Broadhurst P, Brigden G, Dasgupta P, Lahiri A, Raftery EB. Ambulatory intra-arterial blood pressure in normal subjects. *Am Heart J* 1990; 120: 160-166.
30. Gould BA, Raftery EB. Twenty-four-hour blood pressure control: an intraarterial review. *Chronobiol Internat* 1991; 8: 495-505.
31. Güntzel P, Kobrin I, Pasquier C, Zimlichman R, Viskoper JR. The effect of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, on peak and trough blood pressure measurements in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 8-12.
32. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Pressure* 1995; 4: 5-11.
33. Verbeuren T, Xuan D, Koenig-Berard E. Rilmenidine. *Cardiovasc Drug Rev* 1990; 8: 56-70.
34. N'Guyen Van Cao A, Levy B, Slama R. Non-invasive study of cardiac structure and function after rilmenidine for essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 72D-75D.
35. Ajayi AA, Elliott HL, Reid JL. The pharmacodynamics and dose-response relationships of the angiotensin converting enzyme inhibitor, cilazapril, in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 167-175.
36. Elliott HL, Ajayi AA, Reid JL. The influence of cilazapril on indices of autonomic function in normotensives and hypertensives. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 303-307.

37. Fernandez PG, Bolli P, Lee C, Vasdev S. Cilazapril inhibits vascular responses to baroreflex-stimulated sympathetic neural activity in hypertensive patients. *Can J Cardiol* 1990; 6: 9-14.
38. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109: 876-885.
39. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J. Efficacy and acceptability of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61: 76-80.
40. Dollery CT, Davies DS, Duchier J. Dose and concentration-effect relations for rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988, 61: 60-66.
41. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, Lorino G, Rubattu S, DeLuca N, Volpe M. Effects of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 36-42.
42. Ibrahim J, Schachter M, Hughes AD, Sever PS. Low dose indapamide plus perindopril combination effects on cardiovascular structure and function in genetic hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 622-627.
43. Marmor A, Green T, Krakuer J, Szucs T, Schneeweiss A. A single dose of cilazapril improves diastolic function in hypertensive patients. *Am J Med* 1989; 87: 61-63.
44. Schneeweiss A, Green T, Krakuer J, Goldhamer E, Szucs T, Marmor A. The effect of cilazapril on systolic and diastolic cardiac function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 1989; 3: 251-254.
45. Baetz MD, Pylypcuk G, Baetz M. A complication of ambulatory blood pressure monitoring (letter to editor). *Ann Intern Med* 1994; 121: 468-469.
46. Bottini PB, Rhoades RB, Carr AA, Prisant LM. Mechanical trauma and acute neuralgia associated with automated ambulatory blood pressure monitoring (letter to editor). *Am J Hypertens* 1991; 4: 288.
47. Creevy PC, Burris JF, Mroczek WJ. Phlebitis associated with noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitor (letter to editor). *JAMA* 1985; 254: 2411.
48. Davies RJ, Jenkins NE, Strandling JR. Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure. *Br Med J* 1994; 308: 820-823.
49. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-315.
50. Tamura K, Kohno I, Tsuruta I, Ijiri H, Nakamura T. Chronobiologic assessment of antihypertensive therapy. *Ann Ist Super Sanita* 1993; 29: 693-704.
51. Tamura K. Chronobiologic evaluation of drug efficacy in hypertension. *Chronobiol Int* 1991; 8: 511-525.