

Kronik Böbrek Hastalığında Antihipertansif Tedavi İlkeleri

Principles of Antihypertensive Therapy in Chronic Kidney Disease

Ali Kemal Kadiroğlu, Dede Şit, M. Emin Yılmaz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Diyarbakır

ÖZET

Çeşitli çalışmalar kronik böbrek hastalığında (KBH) yüksek kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini belirlemiştir. İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin yüksek prevalansının yanında kalsiyum-fosfor (Ka-F) çarpımına bağlı koroner kalsifikasyon gibi KBH ile ilişkili risk faktörleri yüksek KVH riskini oluşturan çeşitli nedenlerdir. Bu toplulukta KVH riskini azaltmak için multidisipliner stratejiler gereklidir ve hipertansiyon terapötik alanların sadece biridir. KBH'de antihipertansif tedavinin amacı kan basıncını düşürmek, KVH riskini azaltmak ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaktır. Diyabetik ve diyabetik olmayan proteinürlü böbrek hastalarında ACE inhibitörleri ve ARB'ler önerilmektedir. Bu hastalarda bu ilaçlar kan basıncını düşürür, proteinüriyi azaltır, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır ve KVH riskini azaltırlar.

Anahtar sözcükler: kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, proteinüri, antihipertansif tedavi

ABSTRACT

Numerous studies have documented the high risk of cardiovascular disease (CVD) in patients with chronic kidney disease (CKD). There are several reasons for the high risk of CVD—in particular the older age of patients, the higher prevalence of traditional CVD risk factors (such as hypertension, diabetes and hyperlipidemia), and the presence of CKD-related risk factors such as coronary calcifications from an elevated calcium-phosphorous product. A multidisciplinary strategy is necessary to reduce the risk of CVD in this patient population, and hypertension is only one of the therapeutic areas: The goals of antihypertensive therapy in CKD patients are to lower blood pressure, reduce the risk of CVD, and slow progression of CKD. ACE inhibitors and ARBs are recommended for patients with diabetic kidney diseases and nondiabetic kidney diseases with proteinuria. In these patients, these agents lower blood pressure, reduce proteinuria, slow the progression of kidney disease, and likely reduce CVD risk.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular disease, proteinuria, antihypertensive therapy

2008;17 (2) 53-62

Giriş

Çeşitli çalışmalar kronik böbrek hastalığında (KBH) yüksek kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini belirlemiştir. İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında yüksek Ka-F çarpımına bağlı koroner kalsifikasyon gibi KBH'ye bağlı risk faktörleri, yüksek KVH riskini oluşturan çeşitli nedenlerdir (1,2). Bu toplulukta

KVH riskini azaltmak için multidisipliner stratejiler gereklidir ve hipertansiyon tedavi alanlarından sadece biridir (3). KBH'de antihipertansif tedavinin amacı kan basıncını düşürmek, KVH riskini azaltmak ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaktır. Tablo I'de spesifik KVH'lerde tercih edilmesi gereken antihipertansifler özetlenmiştir (4).

KBH'de KVH riskini azaltan antihipertansif ilaçlar veya kan basıncı düzeyini karşılaştıran birkaç kontrollü çalışma vardır. ALLHAT çalışması (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (5) ile Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirmesi ve Tedavisi Üzerine Birleşik Ulusal Komite'nin 7. Raporu (JNC 7) KBH'de antihipertansif tedavi ve hedef değerlere

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ali Kemal Kadiroğlu
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD 21280, Diyarbakır
Tel: 0 (412) 248 80 01 - 16/4087
Faks: 0 (412) 248 81 71
E-posta: akkadiroglu@hotmail.com

Tablo I. KVH'de tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaçlar

KVH tipi	Diüretik	ACEi/ARB	BB	KKB	Aldosteron antagonistisi
Sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezliği	X	X	X ^a		X
Sistolik disfonksiyonlu post ME sonrası		X	X		X
Post ME sonrası			X		
Kararlı (stable) angina			X	X	
Yüksek riskli koroner kalp hastalığı	X	X	X	X	
Leğen inme önlemi	X	X			
Supraventriküler taşikardi			X	X ^b	

^aKarvedilol, metoprolol, bisoprolol, ^bDihidropiridin olmayan KKB'ler, ACEi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, BB: beta-bloker, KKB: kalsiyum kanal blokeri

Tablo II. Antihipertansif ilaç kullanma ilkeleri

1. Her endikasyonda terapötik hedefler saptanmalıdır. Birden fazla antihipertansif ilaç endikasyonu olanlarda tedavi kararı bireyselleştirilmelidir.
2. Tercih edilmiş antihipertansif ilaç KBH'nin tipine ve tanımlanmış KVH'nin varlığına dayanılarak seçilmelidir.
3. İlaça başlama, doz ayarlanması ve yan etkilerin izlenmesi şu ilkeleri kapsamalıdır: <ul style="list-style-type: none"> • İlaç ilk yazıldığında olası yan etkiler hastaya söylenmelidir. • Antihipertansif ilaca başlandıktan ve doz artışı yapıldıktan sonra kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve KVH'ler üzerindeki etkisi izlenmelidir. • Doz ayarlaması 4 haftadan önce yapılmamalıdır. • Eğer yan etki yoksa antihipertansif ilacın dozu, bir antihipertansif eklenmeden önce maksimum doza çıkarılmalıdır.
4. Antihipertansif tedaviye yanıt yokluğu derhal değerlendirilmelidir. Uyumsuzluk Kan basıncını yükselten ilaç kullanılması
5. Seçilmiş ilaç yan etki nedeniyle kullanılamayacaksa, seçilmiş ilaç maksimum doza çıkarılmış ve terapötik hedefe ulaşılmamışsa ilave antihipertansif ilaç eklenmelidir. Diüretikler diğer antihipertansiflerle kombinasyonda yararlıdır. Seçilmiş ilaçların yan etkilerinde düzelme ve birlikte olan hastalık durumları üzerine yararlı etkileri vardır.
6. Yaşam kalitesi, fiyat ve uyum düşünülmalıdır. Uzun etkili ve ucuz ilaç yazılmalı, en az yan etkili, en az sayıda ve diyet etkileşimi en az olan ilaçlar tercih edilmelidir.

yer vermiştir. Klinik çalışmalarda önce diüretikler (6) ve beta-blokerler tartışılmış, ardından yeni antihipertansifler anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (angiotension converting enzyme inhibitor: ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) tartışılmıştır. Çünkü genel toplumda bu ilaçların KBH ve KVH'deki spesifik endikasyonlarda tercih edilip edilmediği konusunda

çok sayıda klinik çalışma vardır. Son zamanlarda aldosteron antagonistlerine yönelik artan bir ilgi de söz konusudur.

KBH'de antihipertansif kullanımına yönelik genel ilkeler. Tüm antihipertansifler KBH'de kan basıncını düşürmede etkilidir. Tablo II'de antihipertansiflerin kullanım ilkeleri belirtilmektedir.

Tablo III. Başlangıç sistolik kan basıncı değerine göre izlem aralığı

Tedaviye başladıktan veya doz değişikliği yaptıktan sonra izlem aralığı (hafta)	Başlangıç kan basıncı (SKB/mmHg)			
	110-119	120-139	140-159	≥160
	4-12	4-12	2-4	2-4

KBH'ler en yüksek KVH risk grubu olarak kabul edildiğinden etiyolojik nedenine bakılmaksızın farmakolojik tedavi uygulanmalıdır (7). KBH grubunda KVH riski toplum genelinde yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş genel toplam kontrol grubuna göre 5-500 kat daha fazladır. Dolayısıyla KBH'de KVH riskinin azaltılması çok önemlidir. Hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar arteriyel kan basıncı ile KVH riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncı (SKB) 115 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB) 75 mmHg üzerinde, SKB'de 20 mmHg ve DKB'de 10 mmHg'lık artışlarda riskin ikiye katlandığı gösterilmiştir. Elli yaşın üzerindeki bireyler arasında SKB 140 mmHg'dan daha yüksek olanlarda SKB, DKB'den kritik ve önemli bir KVH risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyonla ilgili kontrollü klinik çalışmalarda kan basıncının 140/90 mmHg'nın altına düşürülmesinin yararları gösterilmiştir. Diyabet veya kalp yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda da kan basıncının olabilecek en alt düzeye düşürülmesinin yararları gösterilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak bir grup kılavuzda diyabeti veya kalp yetmezliği olan hastalarda hedef kan basıncının <130/80 mmHg olması önerilmiştir (8,9). KBH ile ilgili yeterli literatür bulunmadığından ve KBH en yüksek KVH risk grubunda kabul edildiğinden, çalışmalarda en yüksek risk grubuna önerilen uygulamalar esas alınmıştır ve SKB <130 mmHg, DKB <80 mmHg olarak kabul edilmiştir. Ortostatik hipotansiyon, postprandiyal hipotansiyon, otonomik disfonksiyon ve KB <130/80 mmHg olduğunda şiddetli periferik damar hastalığı gelişen bazı seçilmiş olgularda kan basıncı daha yüksek tutulabilir. Bununla beraber, SKB'nin <110 mmHg olmamasına özen gösterilmesi ve SKB <120 mmHg ise daha yakından izlenmesi önerilmektedir. Tablo III'te başlangıç sistolik kan basıncı değerine göre izlem aralığı gösterilmiştir.

Bazı antihipertansifler KBH'nin ilerlemesini yavaşlatma ve KVH riskini azaltma açısından tercih nedenidir. Bazı antihipertansif ilaçlar kan basıncını

düşürmenin yanı sıra böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılmasında veya KVH riskinin azaltılmasında yararlı etki gösterir. Tercih edilmiş bir ajan, hipertansiyon olsun veya olmasın spesifik endikasyonu olan hastalar için endike olabilir (DM, KKY, angina, renal arter stenozu, inme, mikroalbuminüri gibi). Ancak hipertansif hastada tercih edilecek ilaç, spesifik KVH veya KBH için başlangıç antihipertansif ilaç olmalıdır. Klinisyen, KBH olan her hasta için tercih ettiği ilacın KVH ve diğer birlikte bulunan hastalık durum varlığında terapötik hedeflerini ortaya koymalı ve tedavi, duruma göre, hasta için bireyselleştirilmelidir (10,11).

Tablo IV'te KBH ve KVH endikasyonlarına göre antihipertansifler listelenmektedir. Birden fazla endikasyonu olan bireylerde tedavi KBH'nin ilerleme riski, KVH riskinin azaltılması ve diğer sonuçlara dayanarak bireyselleştirilmelidir. Eğer spesifik KBH veya KVH'ye yönelik tercih edilmiş ilaç yoksa, antihipertansif tedavinin, sadece kan basıncı hedef değeri aşmışsa endikasyonu vardır.

Diüretikler. Sıvı retansiyonu KBH'de hipertansiyonun majör nedenlerinden biridir. Dolayısıyla, hemen tüm KBH hastaları kan basıncı hedefine ulaşmak için diüretik kullanmaya gereksinim duyar. Üç majör diüretik sınıfı hipertansiyon tedavisinde kullanılır: Tiyazidler, loop diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler. Tiyazid diüretiklerinin kan basıncını ve KVH riskini azaltmada etkili olduğu bilinmektedir.

Loop diüretikleri toplum genelinde hipertansiyonla ilgili hasta sayısının yüksek olduğu çalışmalarda araştırılmadığından, KVH riskini azaltma etkileri bilinmemektedir. Bununla beraber, tiyazid diüretikleri ekstraselüler (ES) sıvı hacminin azaltılmasında etkilidir ve birçok KBH çalışmasında diğer antihipertansiflerle kombinasyon halinde kullanılmıştır (12).

Loop diüretiklerinin tiyazid diüretiklerinden daha kısa süreli etkileri vardır ve bundan dolayı günlük çoklu dozda kullanılmadıkça normal böbrek işlevi olanlarda az etkilidir. Bununla beraber, tiyazid diüretikleri GFR düzeyi düşük olanlarda ES sıvı hacmini azaltmada minimum etkili olduğundan, loop

Tablo IV. KBH, KVH ve diğer endikasyonlarına göre antihipertansifler			
Antihipertansif	KBH	KVH	Diğer
Diüretikler			ES sıvı yüklenmesini tedavi eder
Tiyazidler		Ölümcül KVH ve ölümcül olmayan ME riskini, KVH ve koroner KH, koroner revaskülarizasyon, angina, inme, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı birlikteliğini azaltır, kalp yetmezliğini tedavi eder.	Hiperkalemi, hiperkalsiüri ve osteoporoz tedavisinde
Loop diüretikleri		Kalp yetmezliğini tedavi eder	Hiperkalemiyi tedavi eder
K-tutucular			Hipokalemiyi tedavi eder
Beta-adrenerjik blokerler			
Seçici BB'ler		Konjestif kalp yetmezliğini tedavi eder	Hiperkalemililerde düşünülür
Alfa ve beta-bloker kombinasyonu		Konjestif kalp yetmezliğini tedavi eder	
Tüm beta-blokerler		Önceden ME veya anginası olanlarda KV olayları azaltır	Migren baş ağrısını, glokomu, hipertiroidiyi, esansiyel tremoru tedavi eder
Renin Anjiyotensin Sistemi			
ACEi	KBH'nin ilerlemesini yavaşlatır, proteinüriyi azaltır	KVH olaylarını önler, anginayı ve konjestif kalp yetmezliğini tedavi eder, SVH'yi geriletir	
ARB'ler	KBH'nin ilerlemesini yavaşlatır, proteinüriyi azaltır	KVH olaylarını önler, anginayı ve konjestif kalp yetmezliğini tedavi eder, SVH'yi geriletir	
Kalsiyum Kanal Blokerleri			
Dihidropiridin KKB'ler		Anginayı ve diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğini tedavi eder	Migren baş ağrısını, Raynaud hastalığını ve özofageal spazmı tedavi eder
Dihidropiridin olmayan KKB'ler	Proteinüriyi azaltır	Anginayı, rekürren supra ventriküler taşikardiyi, atriyal taşikardiyi ve fibrilasyonu, diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğini tedavi eder	Migren baş ağrısını, ve özofageal spazmı tedavi eder
Alfa-adrenerjik blokerler			
Periferik alfa-adrenerjik blokerler		Tercih edilmez	Benign prostat hipertrofisini tedavi eder
Santral alfa-adrenerjik agonistler			
Direkt etkili vazodilatörler			Raynaud hastalığını tedavi eder
Aldosteron antagonistleri		Sistolik SV disfonksiyonlu ve kalp yetmezliği semptomları olan ME sonrası hastada	

diüretikleri GFR'si 30 ml/dk'dan düşük hastalarda bu amaç için tercih edilen ilaçtır (13). Loop diüretiklerine dirençli hastalarda loop diüretikle metolazon kombinasyonu renal tübülün farklı yerlerinden etki ettiği için yararlı olabilir. Tiyazid ve loop diüretikleri distal tübülden Na salımını ve bu yolla idrarla potasyum atılımını artırır. Bu durum, özellikle ACEi veya ARB ile tedavi edilen KBH'de yararlı bir yan etki olabilir. Tiyazid ve loop diüretiklerinin diğer yan etkileri hiperürisemi, gut, hiperglisemi ve artmış LDL-kolesterol düzeyini kapsar. Potasyum tutucu diüretikler triamteren ve amilorid ES sıvı hacmini azaltmakta tek ajan olarak tiyazid ve loop diüretiklerinden daha az etkilidir. Genellikle diüretiklere bağlı olarak gelişen hipokaleminin önlenmesinde, tedavisinde ve ödemli hastalarda, tiyazid ile loop diüretikleri birlikte kullanılır. Genelde, KBH'de artmış hiperkalemi riskinden dolayı antihipertansif ajan olarak kullanılmaz. Aldosteron antagonistleri de potasyum tutucu diüretikler gibi hareket eder ve triamteren ve amilorid gibi benzer durumlarda kullanılabilir (14).

Beta-adrenerjik blokerler. Hem klinik yararları hem de yan etkileri birbirinden farklı birçok beta-bloker vardır. İlk olarak, beta-blokerler alfa ve beta-adrenerjik reseptörlere etkilerine göre sınıflandırılabilir. Beta-1 reseptörler çoğunlukla kalp kasında bulunur. Beta-1 reseptörlerin aktivasyonu AV nodal iletide, kontraktilitede, kalp hızında artma ve AV nod refrakterliğinde azalma ile sonuçlanır. Beta-2 reseptörler kalp kasından daha fazla sayıda bronşiyal ve periferik vasküler düz kaslarda bulunur. Beta-2 reseptörlerin aktivasyonu birincil olarak vazodilatasyon ve bronkodilatasyonla sonuçlanır (15).

Seçici olmayan beta-blokerler beta-1 ve beta-2 reseptörleri bloke ederken, seçici beta-blokerler tercihen beta-1 reseptörleri bloke eder. Beta-2 reseptörleri üzerine etkilerinden dolayı seçici olmayan beta-blokerler bronkokonstriksiyona neden olabilir ve şiddetli periferik vasküler hastalığın semptomlarını kötüleştirebilir ve sempatik aracılı hipogliseminin bulgularını maskeleyebilir. Bu yan etkiler yüksek doz seçici beta-blokerler kullanıldığında da meydana gelebilir. Beta reseptörler aynı zamanda glukozun ve potasyumun hücresel alımını uyarır. Beta-blokerler potasyumun transselüler dağılımını değiştirerek hiperkalemiye neden olabilir. Seçici beta-blokerler seçici olmayan beta-blokerlerden daha az serum potasyumunda artmaya neden olur. Tüm beta-blokerler plazma glukozunu, trigliserid düzeyini ve insülin direncini artırabilir ve HDL-kolesterolü düşürür. Bazı

beta-blokerler alfa-reseptörleri de bloke eder ve alfa-blokerlerin bazı özelliklerini taşıyabilir. Hem labetalol hem de karvedilol beta-reseptörleri seçici olmayan şekilde ve alfa-blokerleri de bloke eder. Diğer beta-blokerler intrinsek semptomimetik (ISA) aktiviteye sahiptir, beta-reseptörleri aktive eder ve katekolaminlerin reseptörlerine bağlanmasını engeller. Asebutolol ve pindolol ISA(+)’dır. Bunlar beta-reseptör uyarısı nedeniyle artmış aritmi riskiyle beraberdir. İkinci olarak, beta-blokerler çözünürlük özellikleri ve metabolizma yollarına göre sınıflandırılabilir. Yağda çözünen beta-blokerler hepatik metabolizmaya uğrar, kısa yarılanma ömrü vardır ve KBH'de doz ayarlaması gerekmez. Ancak kalp yetmezliğinde ve yaşlılarda metabolizmaları yavaşlar ve birikerek yan etki insidansı artabilir. Ek olarak, santral sinir sistemine yüksek konsantrasyonda girer ve yüksek insomnia, halüsinasyon, gece kâbusları ve depresyon insidansı ile beraberdir. Propranolol ve metoprolol yağda çözünen beta-blokerlere örnektir (17,18,19). Suda çözünen beta-blokerler böbrekten atılır, uzun yarılanma ömrü vardır, KBH'de birikebilir. Santral sinir sistemine kolayca giremez. Atenolol ve sotalol suda çözünür. Esmolol hem hepatik esteraz hem de kan dokusu yoluyla hızlı metabolizmasına bağlı 10 dakikadan az yarılanma ömrü vardır. Karvedilol, uzun salımlı metoprolol ile bisoprolol esansiyel hipertansiyonun ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde etkili bir ilaçtır.

Beta-blokerler önceden angina anamnezi, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği (diyastolik disfonksiyona bağlı ve sistolik disfonksiyon için de belli ilaçlar), istirahat taşikardisi, migren baş ağrısı, glokomu olanlarda yararlıdır. Tersine, beta-blokerler bradikardide, ikinci veya üçüncü derece bloklarda, astımda, KOAH'ta, şiddetli periferik vasküler hastalıkta ve depresyonda kullanılmamalıdır. Çünkü beta-adrenerjik ton bu durumlarda yararlıdır. Ayrıca beta-blokaj hipogliseminin erken semptomlarını maskeleyebilir. Son olarak, propranolol ve diğerleri sitokrom-P 450 sistemi yoluyla metabolize olduğu ve hepatik kan akışını azalttığı için birçok ilaçla etkileşebilir. Ek olarak beta-blokerlerin ani kesilmesi *rebound* hipertansiyona, anginanın kötüleşmesine, miyokard enfarktüsüne ve hatta ölüme bile neden olabilir (20,21). Bunun mekanizması sempatetik blokaj süresince adrenerjik reseptörlerin upregülasyonuna bağlı artmış sempatik aktivite olduğu düşünülmektedir. Antihipertansiflerin yan etkileri ve kontraindikasyonları Tablo V'te gösterildi.

ACE inhibitörleri: ACE inhibitörleri ACE'yi inhibe eder ve hem AT₁ ve hem de AT₂ reseptörlerinin uyarılmasını azaltır. Bununla beraber ACE inhibitörlerinin kimaz üzerine etkisi yoktur. Kimaz, küçük miktarlarda anjiyotensin 2'nin üretimine yol açar ve AT₁ ile AT₂ reseptörlerini uyarır. ACE bradikininini de inaktif parçalara ayırır. Böylece, ACE inhibitörleri bradikinin düzeylerinde yükselmeye neden olur. ACE inhibitörleri sonuçta efferent arterioldeki konstrüksiyonu azaltır, aldosteron sekresyonunu azaltır ve kinin bağımlı periferik vazodilatasyonu artırır. Ayrıca, nitrik oksit ve vazodilatör prostagladinlerin üretimini de artırdığına dair kanıtlar vardır (22,23,24).

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB): ARB'ler sadece AT₁ reseptörünü bloke eder. Bu etki, dolaşımdaki anjiyotensin 2 düzeyini ve AT₂ reseptörlerinin uyarılmasını artırır. Sadece ACE inhibitörü veya ARB kullanıldığında RAS'ın yeterli blokajının sağlanmadığına dair ilgiyi artmaktadır. ACE'nin fonksiyonu kimaz gibi diğer enzimlerce yerine getirilebilir ki, bu durum ACE inhibitörlerince yetersiz inhibisyona neden olur ve anjiyotensin 2'nin düzeyindeki artış ARB'ler tarafından sağlanan AT₁ reseptör blokajı ile yarışabilir. Dolayısıyla ACE inhibitörü/ARB kombinasyonu uygun olabilir. Sınırlı klinik veriler bu kombinasyonun proteinürinin azaltılmasında ve böbrek perfüzyonunun düzeltilmesinde yarar olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca ACE inhibitörleri ve ARB'ler yüksek riskli hastalarda kalp hastalığının önlenmesinde yararlı etkilere sahiptir. HOPE çalışmasında, >55 yaş, diyabeti ve bir veya daha fazla KVH risk faktörü olan veya diyabeti olmayan ama KVH anamnezi olan hastalarda ACE inhibitörü tedavisi sağkalımı iyileştirmiştir (25). İkinci Avustralya Ulusal Kan Basıncı Çalışması'nda (Second Australian National Blood Pressure Study: ANBP2), diüretikle karşılaştırıldığında ACE inhibitörü tedavisinin düşük riskli hastalarda KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (26). İnmenin önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Kaptopril ile önleme projesinde (CAPP); DKB ≥100 mmHg olan hastalar kaptopril veya diüretikle birlikte veya diüretiksiz beta-bloker gruplarına ayrılmıştır (27). Kaptopril grubunda inme riskinde hafif artış saptanmıştır. Buna karşılık LIFE (The Losartan Intervention for Endpoint reduction study) çalışmasında belirgin kan basıncı (SKB; 160-200 mmHg ve DKB 95-115 mmHg) ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar losartan ve atenolol gruplarına rastgele yöntemle ayrılmıştır. Atenolol grubuyla karşılaştırıldığında losartan

grubunun birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya inmede daha düşük orana sahip olduğu saptanmıştır. Birincil sonlanım noktasındaki bu azalma diyabetli hastalarda daha belirgin bulunmuştur (28). ACE inhibitörleri ve ARB'ler diüretik ve beta-blokerlere göre daha az yan etkiye sahiptir. ES hacminde azalma yapmaz veya plazma kolesterol, trigliserid veya glukoz düzeyinde değişikliklere neden olmaz. Ancak bazı yan etkileri kullanımı sınırlamaktadır. Fetüste bazı anomalilere neden olduğu için gebelerde kontrendikedir. ACE inhibitörleri kuru öksürük veya anjiyoödeme neden olabilir. ARB'lerde öksürük insidansı daha düşüktür. ACE inhibitörünü tolere edemeyenlerde tercih edilebilir. Her iki ilaç hiperkalemiye ve GFR'de hafif azalma neden olabilir (29).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB): Dihidropiridinler (DP) ve dihidropiridin olmayanlar (DPo) olmak üzere iki gruba ayrılır. DP'ler seçici olarak L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Kardiyak kontraktileteye veya iletiye etkisi olmayan veya çok az etkisi olan potent vazodilatatörlerdir. Verapamil DPo grubundan kardiyak depresan etkiye sahiptir, diltiazem ise hem hafif vazodilatasyon hem de kardiyak depresan etkiye sahiptir. Genelde KKB angina pektoriste, yineleyici supraventriküler taşikardide (sadece verapamil), Raynaud fenomeninde (sadece dihidropiridinler), diyastolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliğinde, migren baş ağrılarında ve özofageal spazmda yararlıdır (30). Sınıf olarak kolesterol veya trigliserid yükselmesine ve insülin direncine neden olmaz. DPo'nun KBH ve KVH üzerine yararlı etkileri vardır. Diltiazem ve verapamil diyabetik böbrek hastalığında proteinürüye anlamlı şekilde azaltmaktadır. Ayrıca, lisinopril ve verapamil kombinasyonu proteinüride, bu ilaçların tek başına uygulanmalarına göre daha fazla azalma oluşturmaktadır (31,32). Benzer bulgular trandolapril ve verapamil kombinasyonunda da görülmüştür. DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial II) çalışmasında miyokard enfarktüsü sonrası konjestif kalp yetmezliği olmayan hastalarda mortalitede anlamlı olmayan bir etki görülmüştür (33). Buna karşılık, 38.000 hipertansif hastayı içeren CONVINC (34) ve INVEST (35), çalışmalarında KVH mortalitesi KKB ve beta-bloker gruplarında benzer bulunmuştur. Nordic Diltiazem (NORDIL) çalışmasında, DKB >100 mmHg olan 10.000'den fazla hasta diltiazem veya diüretik, beta-bloker veya her ikisini içeren gruplara ayrılmıştır. Birincil kombine sonlanım noktası olan

inme, miyokard enfarktüsü veya kardiyovasküler ölümlerde istatistiksel fark bulunmamıştır. Sadece inme için yapılan ikinci analizde ise inme oranı diltiazem grubunda diğer gruplara oranla daha az bulunmuştur (36). DPO KKB'ler kardiyak kontraktiliteyi ve iletiyi yavaşlatır. Bundan dolayı, bu ajanlar sol ventrikül disfonksiyonu, hasta sinüs sendromu, ikinci veya üçüncü derece ventriküler bloğu olanlarda kullanılmamalıdır. Verapamille %25 oranında konstipasyon oluşmuştur. ALLHAT çalışmasında, klortalidona göre amlodipin kullanan hasta grubunda kalp yetmezliği oranı daha fazla bulunmuştur. INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) çalışmasında, hipertansif ve en az bir KV risk faktörüne sahip hastalar amilorid ile beraber hidroklorotiyazid ve nifedipin GITS (Gastrointestinal Therapeutic System) gruplarına rastgele yöntemle ayrılmışlardır. Birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve inme oranlarında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Ancak ölümcül miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan kalp yetmezliği nifedipin grubunda daha fazla görülmüştür (37). FACET (Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial) çalışmasında, fosinopril grubuna göre amlodipin grubunda kardiyovasküler komplikasyonlar daha fazla bulunmuştur (38). Bunların aksine, Syst-Eur (39) ve Syst-China (40) çalışmalarını ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olayların, nitrendipin kullanılan grupta azaldığını göstermiştir. HOT (Hypertension Optimal Treatment) çalışmasında da, yüksek doz felodipin kullanan hastalarda daha düşük koroner olay oranı saptanmıştır (41). Genel olarak, DP KKB'ler diüretikle beraber kan basıncının düşürülmesinde ve KVH riskinin azaltılmasında etkilidir, tek başlarına daha az etkilidir. Kısa etkili nifedipin, uzun etkili felodipin, isradipin, nikardipin, nisoldipin ve uzun etkili nifedipinin kardiyak depresan etkileri vardır. Uzun etkili olan amlodipin ve lasidipin ise kardiyak depresan etkiye sahip değildir. Genelde kardiyak depresan etkileri olmayan uzun etkili olanlar tercih edilmektedir. Dihidropiridinler doğrudan vazodilatasyon yaparak periferik ödem, baş ağrısı, baş dönmesi ve sıcak basması gibi yan etkilere neden olabilir. Bir çalışmada ACE inhibitörü ile kombinasyonunda tek başına kullanılan dihidropiridine göre daha az ödem yaptığı belirlenmiştir.

Alfa-adrenerjik ajanlar: Hem santral etkili sempatotik ilaçlar (metildopa, klonidin, guanfasin ve guanabenz) hem de seçici alfa-1 blokerlerin lipid

metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır (HDL-K'yı artırır ve LDL-K'yı azaltır) ve insülin sensitivitesini iyileştirir. Yüksek yan etki insidansından dolayı antihipertansif tedavide ilk ilaç olarak tercih edilmez. Santral etkililerde ağız kuruluğu, seksüel disfonksiyon ve sedasyon gelişebilir, klonidin için ilacın ani kesilmesine bağlı *rebound* hipertansiyon görülür. Seçici alfa-1 blokerlerin yan etkileri baş ağrısı, güçsüzlük, baş dönmesi ve nadiren senkoptur. Baş dönmesi ve senkoptu azaltmak için ilacın gece yatarken alınması önerilir. Bu ilaçlar ayrıca benign prostat hiperplazisinde semptomatik iyileşme sağlar (42,43,44).

Periferik vazodilatörler: Minoksidil güçlü bir vazodilatördür. Alt ekstremitelerde ödem, taşikardi, hirsutismus ve nadiren plevral ve perikardiyal efüzyon yapabilir. Perikardiyal efüzyon insidansı KBH'de normal topluluğa göre yüksektir. Refleks taşikardiyi ve alt ekstremitte ödemi azaltmak için hemen her zaman beta-blokerler ve loop diüretikleriyle birlikte kullanılır. Minoksidil, tercih edilmiş antihipertansif tedaviye yanıt alınamamış hastalarda kullanılmalıdır (45,46,47).

Aldosteron antagonistleri: Aldosteron SVH, KKY, vasküler fibrozis, nekrozis ve inflamasyonda rol oynar. Aldosteron reseptör antagonistleri seçici (mineralokortikoid reseptörleri bloke eden) veya seçici olmayan (mineralokortikoid reseptörleri yanında glukokortikoid, progesteron ve androjen reseptörlerini de bloke eden) şeklinde ayrılır. Son zamanlarda KKY tedavisinde gündeme gelmiştir. RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında, spiranolakton alan grup plaseboya göre mortalitede %30 azalma sağlamıştır. Bu ilaçlar, küçük dozlarda ventrikül fonksiyonunda düzelme sağlar ve egzersiz kapasitesini artırır. EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında, görece ölüm riski ve kalp yetmezliğinden hastaneye yatış oranının %15 azaldığı bulunmuştur. Çalışma evre 1-2 KBH olan hastalarda yapılmıştır. Eplerenon grubunda plaseboya göre kreatinin düzeyinde anlamlı artış olmuştur ve hastaların %5.5'inde hiperkalemi gözlenmiştir. Hayvan modellerinde bu ilaçlar proteinüriyi, nefroskleroza ve glomerüloskleroza azaltmıştır. Ancak bu ilaçların KBH'de kullanılabilmesine dair çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Bunun için KBH'de çok dikkatli kullanılmalıdır (48,49,50).

Sonuç olarak, KBH'de antihipertansif tedavinin amacı kan basıncını düşürmek, KVH riskini azalt-

Tablo V. Antihipertansiflerin yan etkileri ve kontrendikasyonları		
Antihipertansifler	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar
Diüretikler		
Tiyazid ve loop diüretikleri	ES sıvı azalması, kolesterol, glukoz, ürik asit, kalsiyum, lityumda artış, K, Na, Mg'da düşüş, nadiren kan diskrazisi, fotosensitivite, pankreatitis, hiponatremi, erektil disfonksiyon	Gut
Potasyum tutucular	Hiperkalemi, metabolik asidoz, folat eksikliği, böbrek taşları	Yüksek hiperkalemi riski olan evre 3-4 KBH'de dikkatli kullanılmalı
Beta-adrenerjik blokerler		
Seçici olmayan ve yüksek doz seçici beta-blokerler	Bronkospazm, periferik dolaşımın bozulması, hiperkalemi	Astım, KOAH, şiddetli periferik vasküler hastalık
Yağda çözünen beta-blokerler	İmpotans, yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı ve insomnia	Depresyon, KC hastalığı
Tüm beta-blokerler	Bradikardi, insüline bağlı hipoglisemiye maskeler ve uzatır, hiperkalemi	Bradikardi, 2-3. derece blok, kalp yetmezliği (karvedilol, metoprolol, bisoprolol)
Kombine alfa-beta-bloker	Postural hipotansiyon, bronkospazm	
Kalsiyum kanal blokerleri		
Dihidropiridin KKB'ler	Ayak bileği ödemi, "flushing", baş ağrısı, siklosporin düzeyinde artma, gingival hipertrofi, doz azaltılır	
Dihidropiridin olmayan	Bulantı kusma, konstipasyon, ileti defektleri, sistolik disfonksiyonun bozulması, aynı hepatik enzimle metabolize olan ilaçların artmış düzeyi, gingival hiperplazi, kabızlık siklosporin düzeyi artar	2-3. derece kalp bloğunda, sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinde
Alfa-adrenerjik blokerler		
Periferik alfa-blokerler	Postural hipotansiyon, ishal, verapamil klirensinin azalması, nazal konjesyon, sedasyon	Depresyon, peptik ülser hastalığı
Santral alfa-adrenerjik agonistler	Sedasyon, kuru ağız, bradikardi, çekilme hipertansiyonu, artmış lityum düzeyi, hepatik ve otoimmün bozukluk	Depresyon ve KC hastalığı
Doğrudan etkili antagonistler	Baş ağrısı, sıvı retansiyonu, taşikardi, lupus-benzeri sendrom, hirsutizm ve perikardiyal efüzyon	Lupus
Aldosteron antagonistleri		
Seçici olmayan (spiranolakton)	Hiperkalemi, metabolik asidoz, ginekomasti, impotans, hipermenore	Artmış hiperkalemi riski olan evre 3-4 KBH'de dikkatli kullanılmalı
Seçici (eplerenon)	Hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertrigliseridemi	Artmış hiperkalemi riski olan evre 3-4 KBH'de dikkatli kullanılmalı

mak ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. İlk defa antihipertansif ilaç başlanacak olan KBH'li hasta-ya KBH için tercih edilen sınıftan bir ilaç ile tedavi başlanmalıdır. Bunlar genelde ACE inhibitörleri veya ARB'dir. KBH için başka bir antihipertansif ilaçla tedavi edilen hastanın tedavisine KBH için tercih edilen ilaç eklenmelidir. Bu durumda diğer ilacın dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Eğer KBH için tercih edilen ilaçta, bu durumda doz artışına gidilmelidir. Tedaviye başlandıktan sonra hastaların kan basıncı, böbrek işlevleri ve tercih edilen ilacın yan etkileri sıkı kontrol edilmelidir. Diyabetik olan ve olmayan proteinürlü böbrek hastalarında ACE inhibitörleri ve ARB'ler önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, National Academies, 1997.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 42:S1-S201, 2003 (suppl 3)
3. Mensah GA: Refining strategies for the prevention and control of hypertension and related complications. Ethn Dis 1999;9:327-332.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-2572.
5. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000;283:1967-1975.
6. Appel LJ: The verdict from ALLHAT—Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. JAMA 2002;288:3039-3042.
7. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998;32:853-906.
8. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, et al: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000;36:646-661.
9. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334:13-18.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002(suppl 2);39:S1-S266.
11. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1999;33:1004-1010.
12. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997.
13. Reubi FC, Cottier PT: Effect of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. Circulation 1961;23:200.
14. Rajagopalan S, Pitt B: Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. Curr Hypertens Rep 2001;3:240-248.
15. Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall S: Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomized, double-blind study with parallel groups. J Hypertens 1989;7:551-559.
16. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997;277:739-745.
17. Moser M, Frishman W: Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. Am J Hypertens 1998;11:15S-22S.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.
19. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, et al: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:1295-1302.
20. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS: The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA 1990;263:1653-1657.
21. Houston MC: Abrupt cessation of treatment in hypertension: Consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. Am Heart J 1981;102:415-430.
22. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987;316:1429-1435.
23. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med 1995;332:80-85.
24. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 275:1507-1513, 1996
25. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-259.
26. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin IJ, Brown MA et al, Second Australian National Blood Pressure Study Group: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348:583-592.
27. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity

- and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
 29. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U: Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451-456.
 30. Abernethy DR, Schwartz JB: Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-1457.
 31. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992;41:912-919.
 32. 359. Bohlen L, de Courts M, Weidmann P: Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994;7:84S-92S.
 33. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
 34. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, et al: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
 35. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, et al: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
 36. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, et al: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-365.
 37. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-372.
 38. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
 39. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Roldicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
 40. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L: Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160:211-220.
 41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
 42. Oster Jr, Epstein M: Use of centrally acting sympatholytic agents in the management of hypertension. *Arch Intern Med* 1991;151:1638-1644.
 43. Vanholder R, Carpentier J, Schurgers M, Clement DL: Rebound phenomenon during gradual withdrawal of clonidine. *BMJ* 1977;1:1138.
 44. Khoury AF, Kaplan NM: Alpha-blocker therapy of hypertension. An unfulfilled promise. *JAMA* 1991;266:394-398.
 45. Sica DA, Gehr TW: Direct vasodilators and their role in hypertension management: Minoxidil. *J Clin Hypertens* 2001;3:110-114.
 46. Zarate A, Gelfand MC, Horton JD, Winchester JF, Gottlieb MJ, Lazarus JM, Schreiner GE: Pericardial effusion associated with minoxidil therapy in dialyzed patients. *Int J Artif Organs* 1980;3:15-17.
 47. Julien J, Dufloux MA, Prasquier R, Chatellier G, Menard D, Plouin PF, Menard J, Corvol P: Effects of captopril and minoxidil on left ventricular hypertrophy in resistant hypertensive patients: A 6 month double-blind comparison. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:137-142.
 48. 383. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 49. Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, Marino P, Zardini P: Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:304-310.
 50. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.