

Diüretik Kullanan ve Kullanmayan Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu Sonuçları

The Results of the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring of the Essential Hypertension Patients Using Diuretic or Not

Hülya Bahadır Çolak, Tamer Alıcı, Hikmet Tekçe, Seyhun Kürşat

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Manisa

ÖZET

Araştırmacılar kan basıncının 24 saat boyunca diürenal bir şekilde, gece kan basıncı değerlerinin gündüz kan basıncı ölçümlerine göre %10-20'lik bir düşüş gösterecek şekilde değiştiğini ortaya koymuşlardır. Hipertansiyon-Nefroloji Polikliniği'nde esansiyel hipertansiyon tanısı ile ilk kez ilaç kullanmaya başlayacak olan non-diabetik olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba hidroklorotiazid (HCT) de içeren bir antihipertansif tedavi uygulanırken ikinci gruba HCT içermeyen antihipertansif tedavi verildi. İki grup arasında, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI), hipertansiyon süresi, açlık kan şekeri, kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ürik asit, BUN, kreatinin, Na, K, Ca değerleri açısından bir farklılık yoktu. Rutin kontroller sırasında, birer ay ara ile 3 kez 140/90 mmHg hedefine ulaşıldığında hastalara 24 saatlik kan basıncı izlemi yapıldı. İlk ve son kontrol arasındaki süre de iki grup arasında farklılık göstermiyordu. Gruplar randomizasyonda karşılaştırması yapılan VKI, açlık kan şekeri, ürik asit, BUN, kreatinin, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Na, K, değerleri açısından yeniden karşılaştırıldı ve farklılık saptanmadı. Holter parametreleri açısından da HCT kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Bu veriler, kan basıncı kontrolünün diüretik kullanıp kullanmamaktan çok, uygun sayıda antihipertansifin kombine kullanımı ile sağlanabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: esansiyel hipertansiyon, hidroklorotiazid, 24 saatlik ayaktan KB monitörizasyonu

ABSTRACT

Researchers have discovered that blood pressure (BP) varies in a diurnal manner throughout a 24-hour period, being higher during the day and lower at night. Most people have a dipping BP pattern characterized by a nighttime BP that is 10-20% lower than their daytime BP. First time treated essential hypertensive non-diabetic patients in Hypertension and Nephrology Outpatient Clinic were randomly allocated to two different groups according to their hydrochlorothiazide usage status in addition to other antihypertensive drugs. Age, gender, body mass index (BMI), duration of hypertension and initial fasting blood sugar, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, uric acid, BUN, creatinine, Na, K, calcium levels were not different between the groups. During their follow-up, the attainment of 140/90 mmHg or less blood pressure levels for three consecutive monthly controls prompted the implementation of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The interval between the first office visit and the last control was also comparable between the groups. At the last clinic visit, the groups were again compared for BMI, and the same biochemical parameters. There was not any statistically significant difference between the subgroups. Twenty-four-hour ABPM results were also comparable. These findings suggest that the same blood pressure target can be achieved in essential hypertensives with the combination therapy regardless of the use of hydrochlorothiazide.

Keywords: essential hypertension, hydrochlorothiazide, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

2007;16 (2) 80-85

Giriş

Gerek normotansif gerekse hipertansiflerin kan basınçlarında bir gün içinde büyük değişkenliklerin olma-

sı ilgi ile karşılanmıştır (1). Kan basıncı (KB) değişkenliği ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkinin gösterilmesi, klinisyenler için bu parametreyi popüler hale getirmiştir (2). Kombine antihipertansif tedavinin bir parçası olarak diüretiklerin kullanılmasının KB değişkenliğine etkisini araştıran tek çalışmada, 12 saatlik KB izlemi yapılmış, diüretiklere ek olarak sadece beta-bloker (BB) alan hastalar değerlendirilmiştir (3). Gece KB izleminin yapılmadığı bu çalışmada, ilaç almayan, diüretik-

Yazışma adresi: Uz. Dr. Hülya Bahadır Çolak
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD, Manisa
Tel: 0 (232) 2323133 / 139
E-posta: bahadirh76@hotmail.com

le birlikte veya tek başına BB alan esansiyel hipertansif olgu grupları arasında, KB ortalamaları, değişkenlikleri açısından bir farklılık gösterilememiştir (3).

Kario ve arkadaşları, gece KB değerlerinin ortalaması, değişkenliği, gündüz KB değerlerine göre düşüş derecesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki saptamışlardır (4). Normalde gece beklenen KB düşüşünün olmaması ile tuz duyarlılığının da birbirleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Bilindiği gibi, diüretiklerin etkinliği tuz duyarlılığı arttıkça daha belirgin hale gelir (6). ALLHAT çalışmasında, diüretiklerin, gerek antihipertansif etkinlik, gerekse kardiyovasküler olayları önlemede diğer antihipertansiflere göre daha etkili olduğu bulunmuştur (7). Bu nedenle, bu çalışmada, diüretik kullanan ve kullanmayan esansiyel hipertansiflerde gece ve gündüz ayrı ayrı olmak üzere 24 saatlik KB izlem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hipertansiyon-Nefroloji Polikliniği'nde esansiyel hipertansiyon tanısı (sekonder hipertansiyon kriterleri dışlanarak) ile ilk kez ilaç kullanmaya başlayacak non-diyabetik 60 olgu randomize olarak iki gruba (yemeklerin tuzsuz olması, ek tuz konmaması, tuz içerdiği bilinen gıdalardan uzak durulması önerildi) ayrıldı. HCT alan ve almayan grubun sırasıyla yaş ortalamaları 53±8.7, 50±12; cinsiyetleri 18 kadın,

12 erkek; sigara kullanma alışkanlıkları %30 (9/30), %26.7'dir (8/30). Her iki altgruptaki olgular birer ay ara ile yapılan ardışık poliklinik kontrollerinde ofis KB değerlerinin 3 kez 140/90 mmHg'nin altında bulunması halinde bazal değerlendirmede kullanılan parametrelerin yanı sıra, 24 saatlik KB izlemi açısından da karşılaştırıldılar. Tablo I'de gösterildiği üzere, olgular tedavi öncesinde klinik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırıldılar. İstatistiksel fark olmadığı belirlendikten sonra birinci gruba 12.5 mg hidroklorotiazid (HCT) de içeren bir antihipertansif tedavi uygulanırken, ikinci grupta ise HCT içermeyen antihipertansif tedavi rejimi kullanıldı. Grupların ofis KB ölçümleri birer ay ara ile 3 kez izlendi. KB kontrol altına alındıktan sonra (140/90 mmHg altında), son poliklinik kontrolünde Tablo I'de belirtilen parametreler açısından yeniden karşılaştırıldılar (Tablo II). Ek olarak her iki gruba 24 saatlik tansiyon Holter uygulaması yapıldı. Holter ile 24 saatlik KB izleminde CardioNavigator-Tracker 2 NIBP (Reynolds Medical/Herford England UK) aygıtı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS 10 programından student t, paired sample T ve korelasyon testleri kullanıldı (p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi). HCT alan gruptaki hastalar ek antihipertansif olarak anjiyotensin converting enzim inhibitörü (ACE-I) (n=5), ACE-I+anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) (n=2),

Tablo I. Olguların başlangıç biyokimyasal değerleri

TEDAVİ ÖNCESİ	HCT alanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	HCT almayanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	p değeri
VKİ (kg/m ²)	28.9±5.3	29.2±3.2	0.792
HT süresi (yıl)	6.4±6.2	5±6.6	0.406
Ofis KB (Sist/diyast mmHg)	146±11/101±10	154±13/100±10	0.878/0.663
Açlık kan şekeri (mg/dL)	84.2±6.5	84.7±7.6	0.772
Üre (mg/dL)	34.5±8.9	35.5±13.6	0.730
Kreatinin (mg/dL)	0,69±0,18	0,67±0,21	0.740
Trigliserid (mg/dL)	152±52	139±54	0.331
Kolesterol (mg/dL)	196±35	199±27	0.760
HDL-K (mg/dL)	46.4±17.6	46.6±13.1	0.960
LDL-K (mg/dL)	118±20	126±21	0.176
Ürik asit (mg/dL)	5.1±1.07	4.6±1.01	0.065
Sodyum (U/L)	139±2.2	139±1.5	0.597
Potasyum (U/L)	3.92±0.19	3.99±0.12	0.137
Kalsiyum (U/L)	8.8±0.5	8.9±0.4	0.698

Tablo II. Kan basıncı kontrolü sonrası biyokimyasal değerler

TEDAVİ SONRASI	HCT alanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	HCT almayanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	p değeri
Yaş	55±8	52±12	0.274
Cins	18 kadın,12 erkek	21 kadın, 9 erkek	-
VKİ (kg/m ²)	27±5.4	28±3	0.622
HT süresi (yıl)	8.6±6	7.1±6	0.379
Ofis KB (Sist/diyast mmHg)	118±17/68±10	117±12/67±7	0.826/0.549
Açlık kan şekeri (mg/dL)	84.4±5.5	86.2±7.2	0.283
Üre (mg/dL)	34.7±9	35.2±12	0.855
Kreatinin (mg/dL)	0.70±0.18	0.69±0.24	0.777
Trigliserid (mg/dL)	155±56	143±62	0.470
Kolesterol (mg/dL)	200±36	206±32	0.498
HDL-K (mg/dL)	47±17	47±13	0.886
LDL-K (mg/dL)	119±21	128±22	0.109
Ürik asit (mg/dL)	5.2±1.1	4.6±1.01	0.065
Sigara alışkanlığı (%)	%30 (9/30)	%26.7 (8/30)	0.160
Sodyum (U/L)	139±1.8	139±2.4	0.319
Potasyum (U/L)	3.92±0.18	3.99±0.13	0.139
Kalsiyum (U/L)	8.89±0.56	8.95±0.54	0.710

ACE-I+kalsiyum kanal blokeri (KKB) (n=5), ARB (n=1), diüretik almayan gruptaki hastalar antihipertansif olarak ARB (n=8), ACE-I+KKB (n=3), ACE-I (n=1), KKB (n=1) kullanmaktaydı. Tansiyon arteriyel değişkenliğinin hesaplanması için, Holter ölçümü yapılan periyotta elde edilen değerlerin standart sapmasının ortalamaya oranı % olarak ifade edildi. Örneğin: Gündüz sistolik kan basıncı değişkenliği=gündüz sistolik kan basıncı ölçümünün standart sapması/gündüz sistolik kan basıncı ölçümü ortalaması×100 (%).

Bulgular

HCT kullanan ve kullanmayan gruplar arasında sırasıyla VKİ, hipertansiyon süresi, ofis KB değerleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, trigliserid, kolesterol, HDL-K, LDL-K, ürik asit değerleri açısından bir farklılık saptanmadı (Tablo I).

KB kontrol altına alınana kadar geçen süre açısından gruplar arasında bir farklılık belirlenmedi (2.3±0.86; 2.1±0.6 yıl, p>0.005).

KB kontrolü sağlandıktan sonra, biyokimyasal değerlerin istatistiksel açıdan gruplar arasında bir farklılık göstermediği saptandı (Tablo II).

HCT tedavisi alan ve almayan grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında ofis sistolik-diastolik kan basınçlarındaki anlamlı azalma dışında bir fark saptanmadı (Tablo III).

Her iki grup, antihipertansif tedavi ile tansiyon kontrolü sonrası, Holter parametreleri açısından değerlendirildi. Diüretik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo IV).

Tartışma

Ulusal Birleşik Komite'nin 7. raporunda, zorunlu bir endikasyon (diyabet, böbrek yetmezliği gibi) olmadıkça antihipertansif ilaç tedavisine tiazid grubu bir diüretikle başlanması gerektiği bildirilmektedir (8). Bu tavsiyenin temelini bilinen en büyük kardiyovasküler çalışma olan ALLHAT çalışması oluşturmaktadır (7). Bilindiği gibi, ALLHAT popülasyonunun 1/3 kadarını siyah ırktan insanlar oluşturmaktadır. Siyahlarda tuza duyarlı hipertansiyona sık rastlanması, çalışma sonucunda görülen diüretik üstünlüğünü açıklayabilir. Bir başka çalışmada, 12 saatlik KB izleminde, BB, diüretik ve her ikisinin kombinasyonu ile KB değişkenliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir (3).

Literatürde ACE-I/KKB-ARB/HCT (9,11), ARB/

Tablo III. Olguların tedavi öncesi ve sonrası KB ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

	HCT alanların tedavi öncesi±ss; tedavi sonrası±ss	HCT alanlar (n=30) p değeri	HCT almayanların tedavi öncesi±ss; tedavi sonrası±ss	HCT almayanlar (n=30) p değeri
Ofis KB (Sist/diyast mmHg)	146±11/118±15 101±10/68±10	<0.001/0.001	145±13/117±12 100±10/67±7	<0.001/0.001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	84±6; 84 ±5	0.875	84±7; 86±7	0.382
Üre (mg/dL)	34±8; 34±9	0.694	35±13; 35±12	0.595
Kreatinin (mg/dL)	0.69±0.1; 0.7±0.1	0.124	0.67±0.2; 0.69±0.2	0.275
Trigliserid (mg/dL)	152±52; 155±56	0.195	139±53; 143±62	0.112
Kolesterol (mg/dL)	196±35; 200±36	0.105	198±28; 207±33	0.256
HDL-K (mg/dL)	46±17; 47±17	0.587	46±13; 47±13	0.273
LDL-K (mg/dL)	118±20; 119±21	0.742	126±21; 128±22	0.134
Ürik asit (mg/dL)	5.1±1; 5.2±1	0.612	4.64±1; 4.68±1	0.429
Sodyum (U/L)	139±2; 139±1	0.346	139±1; 139±2	0.484
Potasyum (U/L)	3.9±0.19; 3.9±0.18	1.000	3.9±0.12; 3.9±0.13	1.000
Kalsiyum (U/L)	8.89±0.57; 8.89±0.56	0.961	8.94±0.47; 8.95±0.54	0.945

ss: standart sapma

HCT-monoterapi olarak HCT (10), gittikçe artan dozlarda ACE-I/HCT (9,11) gruplarının antihipertansif etkinliklerini karşılaştıran Holter çalışmalarında elde edilen ortak sonuç, monoterapi dozu artırıldıkça veya kombinasyon tedavisine geçilince kan basıncındaki düşüşün daha fazla olduğudur. Buna karşın eşit etkinlikte antihipertansif etki elde etmek üzere farklı antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ve kullanılmadıklarında, diüretiklerin 24 saatlik KB izlem parametreleri üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya, taranabilen literatürde rastlanmamıştır.

12.5 mg HCT'nin rutin antihipertansif tedaviye

eklenmesinin 24 saat ve gündüz-gece boyunca sistolik-diyastolik KB değişkenliklerini değiştirmemesi de önemlidir. Çünkü kan basıncı değişkenlik derecesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar sıklığı arasındaki ilişki bilinmektedir (2).

12.5 mg HCT kullanan altgrupta gece normalde beklenen KB düşüşü olan ve olmayan olguların dipper/non-dipper oranının HCT kullanılmayan altgruptakiyle benzer olması, en azından söz konusu dozda diüretiklerin gece beklenen normal KB düşüşünü (noktürnal dip) etkilemediğini göstermektedir. Literatürdeki bir Holter çalışmasında, HCT dozunun 12.5 mg'dan 25 mg'a yükseltilmesinin kan basıncının

Tablo IV. HCT alan ve almayan hastaların KB kontrolü sonrası Holter parametrelerinin karşılaştırılması

	HCT alanlar (n=30)	HCT almayanlar (n=30)	P değeri
24 saat sistolik kan basıncı (mmHg)	118±15	117±12	0.826
24 saat diyastolik kan basıncı (mmHg)	68±10	67±7	0.549
24 saat ortalama arter basıncı (OAB) (mmHg)	86±11	85±8	0.752
Gündüz (08-23) sistolik kan basıncı (mmHg)	122±16	122±11	0.958
Gündüz (08-23) diyastolik kan basıncı (mmHg)	72±10	71±8	0.861
Gündüz OAB (mmHg)	90±12	89±8	0.906
Gece (23-08) sistolik kan basıncı (mmHg)	110±16	111±13	0.864
Gece (23-08) diyastolik kan basıncı (mmHg)	63±9	62±8	0.703
Gece (23-08) OAB (mmHg)	79±11	79±9	0.962
Gündüz sistolik kan basıncı değişkenliği (%)	10±2.7	9±3.0	0.212
Gündüz diyastolik kan basıncı değişkenliği (%)	13.3±3.4	12.5±5.5	0.499
Gündüz ortalama kan basıncı değişkenliği (%)	13.4±3.4	12.2±4.2	0.354
Gece sistolik kan basıncı değişkenliği (%)	9.63±2.5	9.7±2.4	0.878
Gece diyastolik kan basıncı değişkenliği (%)	13.4±4.0	13.5±3.6	0.917
Gece ortalama kan basıncı değişkenliği (%)	12.3±3.1	12.5±3.0	0.722
Dipper/non-dipper oranları (%)	50-50	43.3-56.7	0.612

da ek düşüslere yol açmaması (10), görece yüksek dozlar ile noktürnal dip oranının artırılması olasılığını azaltmaktadır. Ancak esansiyel hipertansiflerde HCT doz artırımı ile noktürnal dip oranındaki olası değişiklikleri inceleyen geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

Ayaktan kan basıncı izlemi ile ACE-I, BB, KKB ve HCT etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 8 mg perindoprilin 50 mg HCT'ye göre gece kan basıncı kontrolünü daha etkili bir şekilde sağladığı gösterilmiştir (12). Olgularımızda verilen ACE-I veya ARB'lerin noktürnal dip oranlarını gece daha etkili KB kontrolleri yaparak etkileyebileceği düşünülebilir. Çalışmamızda, gerek HCT alan gerekse almayan olguların tüme yakınında ACE-I ve/veya ARB kullanıldığı düşünülürse, diüretiklerin bu konuda ek bir katkı getirmediğini gözlemledik. Daha büyük ölçekli ve daha uzun izlem süreli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilirse, bir genelleme yapılabilir.

İlaçlara bağlı hipokalemi, hiponatremi, hiperürsemi, hiperglisemi, pre-renal azotemi gibi istenmeyen yan etkiler açısından altgruplar arasında farklılık gözlenmemesi, diüretik dozunun düşüklüğü, kombinasyon tedavisinin yararı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda kullanılan diüretik dozunun düşük olması nedeniyle, daha yüksek doz diüretik kullanan olgularda dipper oranının artabileceği olasılığı da akıldan uzak tutulmamalıdır.

Sonuç

Bu bulgular, kan basıncı kontrolünün diüretik kullanıp kullanmamaktan çok, uygun sayıda antihipertansifin kombine kullanımı ile sağlanabileceğini göstermektedir. Dipper ve non-dipper oranları açısından diüretik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bir farklılık saptanmamış olması, esansiyel hipertansif olgularda diğer antihipertansif ajanların da normalde beklenen KB düşüşü üzerine benzer etkileri olması ile açıklanabilir.

Kaynaklar

1. Pickering TG, Schwartz JE, James GD. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationships between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:226-231.
2. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137.
3. Jacot-des-Combes B, Brunner HR, Waeber B, Porchet M, Biollaz J. Blood pressure variability in ambulatory hypertensive patients: effect of beta-blocking agents and/or diuretics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:263-6.
4. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:177-89.
5. Sica DA. What are the influences of salt, potassium, the sympathetic nervous system, and the renin-angiotensin system on the circadian variation in blood pressure? *Blood Press Monit* 1999;4:9-16.
6. Williams GH, Hollenberg NK. Sodium-sensitive essential hypertension: emerging insights into an old entity. *J Am Coll*

Nutr 1989;8:490-4.

7. Davis BR, Furlberg CD, Wright JT Jr, Cutler JA, Whelton P; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT: setting the record straight. *Ann Intern Med* 2004;141:39-46.
8. Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR, Cushman, WC. 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.
9. Vaisse B, Souchet T, Delage Y, Poggi L. Comparative study of enalapril, hydrochlorothiazide and the combination in the treatment of essential hypertension. *Ann Cardiol Angeiol* 1991;40:51-54.
10. Lacourciere Y, Poirier L. Antihypertensive effects of two fixed-dose combinations of losartan and hydrochlorothiazide versus hydrochlorothiazide monotherapy in subjects with ambulatory systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:1036-1042.
11. de la Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, Campo C, Garcia-Puig J, Marquez E, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2004;18: 215-22.
12. Morgan TO, Anderson A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. *Am J Hypertens* 2003;16(1):46-50.