

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DIÜRETİK KULLANAN VE KULLANMAYAN
ESANSİYEL HİPERTANSİFLERDE 24 SAATLİK
KAN BASINCI MONİTORİZASYONU SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hülya Bahadır Çolak

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Seyhun Kürşat

MANİSA-2005

ÖNSÖZ:

Tıp Fakültesi bitiminden hemen sonra başladığım CBÜTF İç Hastalıkları Kliniğinde; hekimliğe adım attığım ilk günden itibaren, bütün asistanlık eğitimim süresince, her zaman bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, destekleyen; eğitim ve öğrenimimde büyük katkısı olan, değerli hocalarım; en başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Bülent Kılıççıoğlu olmak üzere, Hematoloji BD Başkanı Prof. Dr. Ertan Özdemir'e, Gastroenetroloji BD Başkanı Prof. Dr. Hakan Yüceyar'a, Nefroloji BD Başkanı Prof. Dr. Seyhun Kürşat'a, Endokrinoloji BD Başkanı Doç. Dr. Bilgin Özmen'e, Doç. Dr. Murat Saruç'a, Doç.Dr. Ülkü Ergene'ye, Yard. Doç. Dr. Cengiz Kırmaz'a, Doç. Dr. Timur Pırıldar'a, Yard. Doç. Mine Miskioğlu'na, Doç. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Yard. Doç. Dr. Gamze Göksel'e en içten bir şekilde teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan Prof. Dr. Bülent Kılıççıoğlu ve Prof. Dr. Seyhun Kürşat'a ayrıca teşekkür ederim.

4 yıllık süreçte birlikte çalıştığımız, şu anda halen bizimle çalışan ya da ayrılmış olan tek tek isimlerini yazamadığım, çalışma arkadaşlığı dışında, dostluk ve kardeşliği paylaştığımızı düşündüğüm uzman ve asistan arkadaşlarımın hepsine ayrı ayrı çok teşekkür ediyorum.

Bu süreçte benim yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini sakınmayan; Sevgili annem - babama, kardeşlerime sonsuz teşekkür ediyorum. Son olarak bana her zaman, her konuda destek olan sevgili eşim Dr. Tufan Çolak'a çok teşekkür ederim.

Dr. Hülya Bahadır Çolak

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	3
1.	Hipertansiyonun tanımı	3
2.	Hipertansiyon etiyojisi	4
3.	Hipertansiyon komplikasyonları	5
4.	Hipertansiyon tanısı	6
5.	Hipertansiyon tedavisi	10
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	23
IV.	BULGULAR	27
V.	TARTIŞMA	33
VI.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
VII.	ÖZET	36
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	37
IX.	KAYNAKLAR	38

1-GİRİŞ:

Gerek normotensif gerekse hipertansiflerin kan basınçlarında (KB) bir gün içinde büyük değişkenlikler ortaya çıktığının saptanması büyük bir ilgi ile karşılanmıştır (1). Kan basıncı değişkenliği ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkinin ortaya çıkartılması, klinisyenler için bu parametreyi kullanmanın çekiciliğini arttırmıştır (2).

Kombine antihipertansif tedavinin bir parçası olarak diüretiklerin kullanılmasının kan basıncı değişkenliğine etkisini araştıran tek çalışmada 12 saatlik kan basıncı izlemi yapılmış, diüretiklere ek olarak sadece beta-bloker alan hastalar değerlendirilmiştir (3). Gece kan basıncı izleminin yapılmadığı bu çalışmada, ilaç almayan, diüretikle birlikte veya tek başına beta bloker alan esansiyel hipertansif olgu grupları arasında, kan basıncı ortalamaları, değişkenlikleri açısından bir farklılık gösterilememiştir (3).

Ambulatuvar KB izlemesi, günlük aktiviteler ve uyku sırasındaki KB hakkında bilgi edinilmesini sağlar (4). Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu yaklaşık 35 yıl önce geliştirilmiş olmakla birlikte klinik kullanıma son yıllarda daha yaygın olarak girmiştir (5). Ambulatuvar KB izlemesi, hedef organ hasarı olmayan hipertansiyonun (beyaz önlük hipertansiyonu) değerlendirilmesi için gereklidir (6). Bu yöntem aynı zamanda görünürde ilaca dirençli olan, antihipertansif ilaçlarla hipotansif semptomların geliştiği, epizodik hipertansiyonu ve otonom sistem disfonksiyonu bulunan hastaların değerlendirilmesinde yararlıdır (7). Ambulatuvar KB izlemi yüksek olan KB ölçümlerinin yüzdesi, toplam KB yükü ve uyku sırasında KB'de kaydedilen azalma derecesinin ölçülmesine olanak sağlar (7).

Gece kan basıncı değerlerinin ortalaması, değişkenliği, gündüz kan basıncı değerlerine göre düşüş derecesi ile kardiyovasküler komplikasyon sıklığındaki artışlar birbirleri ile ilişkilendirilmektedir (8). Gece normalde

beklenen kan basıncı düşüşünün olmaması veya istenen yüzdeye ulaşamaması ile tuz duyarlılığının da birbirleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bilindiği gibi diüretiklerin etkinliği tuz duyarlılığı arttıkça daha belirgin hale gelir (10). ALLHAT çalışmasında diüretiklerin, gerek antihipertransif etkinlik, gerekse kardiyovasküler olayları önlemede diğer antihipertansiflere göre daha etkili olduğu bulunmuştur (11). Bu açıdan diüretik kullanan ve kullanmayan esansiyel hipertansiflerde gece ve gündüz ayrı ayrı olmak kaydı ile 24 saatlik kan basıncı izlem sonuçlarının karşılaştırılmasının ilginç olacağı düşünülmüştür.

2- GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON TANIMI

Başlangıç gözlemine göre 2 veya daha çok sayıdaki muayenehane ziyareti sırasında, uygun şekilde ölçülmüş 2 ya da daha çok sayıdaki KB değerinin ortalamasına bağlı olarak aşağıdaki sınıflama yapılmıştır (7).

- Normal KB: sistolik < 120 mmHg ve diastolik < 80 mmHg
- Prehipertansiyon: sistolik 120-139 mmHg veya diastolik 90-99 mmHg
- Hipertansiyon:
 - Evre1 hipertansiyon: sistolik 140-159 mmHg veya diastolik 90-99 mmHg
 - Evre 2 hipertansiyon: sistolik \geq 160 mmHg veya diastolik \geq 100 mmHg

Bu tanımlamalar akut olarak hasta olmayan ve hiçbir antihipertansif almayan yetişkinlere uygulanmaktadır. Eğer sistolik ve diastolik basınçlar arasında bir çelişki varsa, daha yüksek olan değer hipertansiyonun ciddiyetini belirler. Sistolik KB'ı 50 - 60 yaş üzerindeki hastalarda daha büyük bir risk göstergesidir (12).

HİPERTANSİYON ETİYOLOJİSİ

- 1- Esansiyel (idiyopatik veya primer) Hipertansiyon
- 2- Sekonder Hipertansiyon (bilinen bir nedenden kaynaklanan)

1- Esansiyel Hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyon birtakım risk faktörleri ile ilişkilidir.

- Hipertansiyon bir veya 2 hipertansif akrabaya sahip kişilerde yaklaşık iki kat daha yaygındır. Çoklu epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin çeşitli populasyonlarda kan basıncında yaklaşık %30 değişkenliği açıkladığını gösterir (12).
- Sodyum alımı ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişkinin kanıtlanması güçlenerek devam etmektedir.
- Çoklu çalışmalar aşırı alkol alımı ve hipertansiyon gelişimi arasında açık bir ilişki göstermektedir.
- Hipertansif hastalar normal insanlar ile karşılaştırıldıklarında temel farklardan biri obez olmalarıdır (13). Ayrıca yaşlanmayla kilo artışının olması kan basıncındaki yüksekliğin önemli bir belirleyicisi gibi görünmektedir (14).
- Sabırsız, aceleci ve saldırgan davranışlar sergileyen insanlarda hipertansiyon daha sıklıdır (15).

2- Sekonder Hipertansiyon: Birçok hastalık sekonder hipertansiyonla ilişkili olabilir (16).

- Primer renal hastalıklar: Hipertansiyon özellikle glomerüler veya vasküler bozukluklarla ilişkili olan akut ve kronik böbrek yetmezliğinde sıklıkla bulunmaktadır.
- Oral kontraseptifler
- Feokromastoma
- Primer hiperaldosteronizm
- Chushing sendromu
- Diğer endokrin hastalıklar: Hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidizm.
- Uyku apne sendromu
- Aort koarktasyonu

HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI

- Sigara, dislipidemi, diabet ve diğer temel risk faktörlerine göre hipertansiyona daha sık rastlandığından kardiyovasküler hastalıklar için daha yaygın bir risk faktörüdür (17). Kan basıncının 110/75'in üzerinde bulunması kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmaya başlar (18). Yaşlı hastalarda sistolik kan basıncı ve nabız basıncı diastolik basınçtan daha güçlü bir risk faktörüdür (12,19).
- Hipertansiyonda kan basıncı artış oranı tüm yaşlarda kalp yetmezliği riskini artırır (20).
- Sol ventrikül hipertrofisi hipertansif hastalarda yaygın bir sorundur (21). Sol ventrikül hipertrofisi; kalp yemeziği, ventriküler aritmiler, miyokard infarktüsünü izleyen ölüm ve ani kardiyak ölümün artmış oranıyla ilişkilidir (22).
- Hipertansiyon inme için en yaygın ve en önemli risk faktörüdür. İnme insidansı etkili antihipertansif kullanımı ile azalabilir (23).
- Hipertansiyon intraserebral hemoraji gelişimi için en önemli risk faktörüdür (24).

- Hipertansiyon kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon hem direkt olarak “hipertansif nefroskeroz” denen renal hastalığa neden olur, hem de altta yatan renal hastalığın progresyonunu hızlandırır (25).
- Kan basıncındaki artış hayatı tehdit eden acil ve akut olaylara neden olabilir (26).

HİPERTANSİYON TANISI

Kan basıncının uygun ölçüm ve yorumlanması, hipertansiyon tanı ve takibinde önemlidir. Uç organ hasarının yokluğu durumunda, kan basıncının hafta veya ay içinde en az 3 ile 6 ziyarette ölçülene kadar ılımlı hipertansiyon tanısı konulmamalıdır. Yapılan çalışmalar yeni bir doktora ilk ziyarette ılımlı hipertansiyona sahip gibi görünen hastaların 1 ila 3. ziyarette kan basıncında ortalama 10-15 mmHg düşüş olduğunu gösterir. Bununla beraber başlangıç ziyaretinde hipertansif olarak olarak değerlendirilen pekçok hasta gerçekte normotansiftir (27,28).

Beyaz önlük hipertansiyonu ve ambulator kan basıncı ölçümü: İlimli hipertansiyona sahip hastaların yaklaşık %20-25'i (diastolik basınç 90-104 mmHg) beyaz önlük veya izole poliklinik hipertansiyonuna sahiptir (7). Bu sorun yaşlılarda daha fazladır. Fakat poliklinikde ≥ 105 mmHg diastolik kan basıncına sahip hastalarda (%5 den daha az) beyaz önlük hipertansiyonu düşünülmemelidir.

Ambulator kan basıncı monitörizasyon cihazları, geceleri her 30-60 dakika ve gündüzleri her 15-20 dakikada bir otomatik olarak manşon şişerek kan basıncı ölçümü yaparak kaydederler. Oskültasyona dayalı (auscultatory) ya da osilometrik (oscillometric) prensipler ile ölçüm yaparlar. Oskültasyona dayalı metodlarda ölçüm Korotkoff seslerinin mikrofonla brakial arter üzerinden alınması esasına dayanır. Osilometrik yöntemde ise manşon içinden brakial arterdeki osilasyonları izlemek esastır. Ambulator kan basıncı ölçümü persistan poliklinik hipertansiyonu olan hastalarda beyaz

önlük hipertansiyonun doğrulanması için kullanılır (29). Klinik ve ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile sağlanan değerlerin fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi araştırılmış ve ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile sağlanan değerlerin kardiyovasküler olayları belirleme gücünün daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine hedef organ hasarının belirlenmesinde ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile sağlanan değerlerin daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (30,31,32). Ambulatuvar kan basıncı izlemi ayrıca yüksek olan kan basınç ölçümlerinin yüzdesi, toplam kan basıncı yükü ve uyku sırasında kan basıncında kaydedilen azalma derecesinin ölçülmesine olanak sağlar. Çoğu kişide gece ölçülen kan basıncı %10-20 daha düşüktür; geceleri kan basıncında düşüş görülmeyen kişilerde kardiyovasküler olaylara ilişkin risk daha fazladır (7).

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun endikasyonları (32):

- Hedef organ hasarı olmayan sınırdaki hipertansiyon
- İlaç tedavisine direnç
- Ataklar halinde seyreden hipertansiyon
- Antihipertansif ilaçla gelişen ciddi hipotansif semptomlar
- Beyaz önlük hipertansiyonu
- Noktürnal anjinada ve pulmoner konjesyonda kan basınç değişiklikleri
- Otonom disfonksiyon
- Karotid sinus senkopu ve pace marker sendromları

Hipertansif hastanın değerlendirilmesi (16):

Hastanın hipertansif olduğu belirlendikten sonra aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır:

- Hipertansiyonun süresi, en son ölçülen normal kan basıncı, kan basıncının seyri
- Daha önce hipertansiyon için alınan ilaçlar (tipleri, dozları, yan etkileri)

- Hipertansiyon yapabilecek ajanların kullanımı (oral kontraseptif, sempatomimetikler, steroidler, aşırı sodyum alımı)
- Aile hikayesi (hipertansiyon, erken kardiyovasküler hastalık veya ölüm, ailede feokromastoma, böbrek hastalığı, diyabet, gut)
- İkincil hipertansiyona ait nedenler (kas güçsüzlüğü, taşikardi, terleme, titreme atakları, deride incelme, nemlenme, yan ağrısı) araştırılmalı
- Hedef organ tutulumuna ait semptomlar (baş ağrısı, geçici görme bozukluğu, göğüs ağrısı, dispne, klodikasyo)
- Diğer risk faktörlerinin varlığı (sigara, diabetes mellitus, dislipidemi, aile öyküsü, sedanter yaşam)
- Diyet öyküsü (sodyum, alkol, sature yağlar, sebze ve lifler)
- Psikososyal etmenler (aile yapısı, iş ortamı, eğitim düzeyi)
- Uyku apnesine ait özellikler (sabah başağrıları, gün içinde uykuya eğilim, gürültülü horlama)

Hipertansif hastada fizik incelemenin önemli noktaları (16):

- Kan basıncı kuralına uygun, doğru aletle, doğru biçimde ölçülmelidir.
- Genel görünüm: Vücut yağ dağılımının tipi, deri lezyonları, kas dağılımı ve kas kuvveti, uyanıklık durmu
- Göz dibi incelemesi: Arteriol ve venüllerin kalınlığı, bası arazları, retinada kanamalar, retinada eksudalar, papil ödemi
- Boyun: Karotid arterlerin palpasyonu, oskültasyonu, tiroid büyüklüğü, nodüller
- Akciğerler: Ral ve ronküsler, plevral effüzyon
- Kalp: Büyüklük, ritm, kalp sesleri
- Karın: Böbrek kitleleri, böbrek arterinde üfürüm, abdominal aortada üfürüm, femoral nabızlar
- Ekstremiteler: Periferik nabızlar, ödem
- Nörolojik değerlendirme

Hipertansif hastada rutin gerçekleştirilmesi gereken testler (33):

- Hematokrit, idrar analizi, rutin biyokimya (glukoz, kreatinin, elektrolitler)
- 9-12 saatlik açlık sonrası lipid profili
- EKG

Hipertansif hastada istenen ek testler:

- Mikroalbuminüri testi primer olarak diabetik hastalara özgü olmasına rağmen erken nefropatinin bir göstergesidir. Ölçümün diabeti olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yararlı olup olmadığı açık değildir, fakat kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.
- Ekokardiyografi: Sol ventrikül hipertrofisini saptamak için EKG'den daha hassas bir yöntemdir. Ekokardiyografi için temel endikasyon sınırda kan basıncına sahip bir hastada olası uç organ hasarını saptamaktır (34).
- Renovasküler hipertansiyon için testler
- Sekonder hipertansiyonun diğer nedenleri için yapılan testler

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Kan basıncı kontrolünün yararları: Klinik çalışmalar antihipertansif tedavi ile inme insidansında %35-40, miyokard infarktüsünde %20-25 ve kalp yetmezliğinde %50 den fazla azalma olduğunu göstermektedir (35). Kadın ve erkekte kan basıncının 140/90'a düşürülmesi kardiyovasküler hastalıkları %19-31 oranında azaltırken, optimal kan basıncı olan 130/80'e düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalıklar %37-56 oranında azalır (36).

Tüm hastalara uygun yaşam tarzı değişikliği (nonfarmakolojik) önerilmelidir. İlaç tedavisine başlamadan önce tüm hastaların yaşam tarzı değişikliklerine uyması gerekmektedir. Uç organ hasarı olmayan hasta bir ayın çeşitli günlerinde ölçülen kan basınçlarının 6 da 3'ünde ısrarla yükseklik saptanmadıkça hipertansif olarak adlandırılmaz. Yapılan bir çalışmada antihipertansif kullanmayan hastaların ilk ve 3. ziyaretleri arasında ortalama 15/7 mmHg'lik bir azalma saptanmıştır (27). Bu farklılık prognoz için önemlidir.

Antihipertansif tedavi nonfarmakolojik önlemlere rağmen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ise başlanmalıdır (7,37,38).

Hedeflenen kan basıncından 20/10 mmHg daha fazla bazal kan basıncına sahip hastalarda iki ilaç ile tedaviye başlanabilir. Böylece kısa sürede hedef kan basıncına ulaşılabilir. Ancak ortostatik hipotansiyon riski taşıyanlarda (diabetik ve yaşlı) dikkatli olunmalıdır.

Diabet ya da böbrek hastalığıyla birlikte hipertansiyonu olan kişilerde KB 130/80 mmHg üzerinde ise tedaviye başlanmalıdır (7).

Yaşam tarzı değişiklikleri:

Hipertansiyon tedavisi genelde diyet sodyum kısıtlaması, obezlerde kilo verme, alkol alımından kaçınma ve düzenli egzersiz ile başlar (33).

- Düşük sodyum diyeti hipertansiflerde kan basıncını düşürür ve hipertansiyonun ortaya çıkışını önler. Kontrollü randomize çalışmalarda, ılımlı sodyum azaltılmasının kan basıncını hipertansiflerde 4.8/2.5 mmHg ve normotansiflerde 1.9/1.1 mmHg düşürdüğü gözlenmiştir (39). Diet sodyum miktarının 100 meq/gün'e düşürülmesi önerilmektedir (7).
- Obez kişilerde kilo kaybı ile kan basıncında düşüş sağlanır. Eldeki veriler kilo vermenin sodyum kısıtlamasından bağımsız olarak kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir. Kilo verme ile birlikte sodyum kısıtlaması yapılacak olursa kan basıncında sağlanan düşme daha fazla olmaktadır. 1 kg zayıflamakla kan basıncı 0.5-2 mmHg azalır (40,41).
- Düzenli alkol alımı ile kan basıncı yüksekliği arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Her gün düzenli olarak 30-60 gr alkol alımı ile hipertansiyon insidansında 1,5-2 kat artış olmaktadır (42).
- Pek çok epidemiyolojik çalışma düzenli aerobik egzersizin hipertansiyon oluşumunu önleme ve tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Düzenli aerobik egzersiz ile kan basıncında ortalama 5 mmHg dolayında bir düşme sağlanmaktadır. Daha sedanter yaşayan erişkin popülasyonda uzun takipte fiziksel olarak daha aktif gruba göre hipertansiyon gelişmesi açısından relatif risk 1.52 civarındadır (43,44,45).
- Sigaranın tek başına persistan hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir. Ek olarak sigara antihipertansif ilaçlara verilen kan basıncı düşürücü yanıtı azaltır, lipid seviyeleri üzerine olumsuz etkisi vardır, endotel bağımlı arteriolar dilatasyonu bozar, insülin rezistansını artırır ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesini hızlandırır (46).

Farmakolojik Tedavi:

Klinik çalışmalardan elde edilen mükemmel sonlanım verileri, anjiotensin donüştürücü enzim (angiotensin-converting enzyme: ACE) inhibitörleri, anjiotensin-reseptör blokeri (ARB); kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve tiazid diüretikleri dahil olmak üzere, birkaç antihipertansif ilaç sınıfı kullanılarak KB düşürüldüğünde, hipertansiyona ilişkin komplikasyonların da azaldığını kanıtlamaktadır (47,48,49).

Belli hasta gruplarında kullanım için her antihipertansif ilacın belli endikasyon ve kontrendikasyonları vardır. Özel endikasyonlar olmadığında ise en düşük maliyetli ve en fazla çalışma kanıtına sahip bir ilaç olan düşük doz tiazid diüretik seçilmelidir (50).

1- Diüretikler:

Komplikasyonsuz hipertansiyonda tedaviye bir diüretikle başlanmalıdır. Tiazid diüretikler, nefronda distal tubülüsün proksimal bölümünde, luminal yüzden sodyum ve klor emilimini inhibe ederek etki gösterirler. Kan basıncı düşürücü etkide yatık bir doz-cevap eğrisi bulunduğundan ve artan doz ile yan etkiler arttığından düşük dozlar kullanılmalıdır. En iyi cevap 12,5-25 mg hidroklorotiyazid ile elde edilir (50, 51).

Sonlanım çalışmalarının çoğunda, antihipertansif tedavinin temelini tiazid tipi diüretikler oluşturmaktadır (49). Son zamanlarda yayınlanan “Kalp Krizinin Önlenmesinde Anihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Denemesi” dahil olmak üzere yapılan çalışmalarda, diüretiklerin kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde diğere ilaçlara karşı üstünlüğünü koruduğu görülmektedir (52).

ALLHAT çalışmasının sonuçları: Sol ventrikül hipertrofisi, tip 2 diabet, geçirilmiş myokard infaktüsü veya inme, uzun süreli sigara içme alışkanlığı, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp-damar hastalığına sahip koroner arter hastalığı için risk faktörlerine sahip genç ve yaşlı hastalarda düşük doz tiazid

diüretiğin (12,5-25 mg hidroklorotiazid) ACE inhibitörü veya KKB'e kıyasla daha iyi kalp koruması sağladığını göstermektedir (51).

Loop diüretikleri başlıca akut akciğer ödemi, kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yemzeliği ve nefrotik sendromu olan hastalarda kullanılmalıdır. Spironolaktonun son yıllarda kalpte hipertrofi ve fibrozis gelişimini azaltıcı etkisinin gösterilmesi, sempatik sinir sistemi üzerinde olumlu yönde düzenleyici olması ve muhtemelen refrakter kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite üzerinde azaltıcı etkisinin olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Diüretiklerin yan etkileri (16):

- Hipokalemi (spironolakton hariç)
- Gut hastalığı
- Hiponatremi
- Glukoz intoleransı
- Dislipidemi
- Postural hipotansiyon
- Ototoksisite (Hızla ve yüksek dozda loop diüretik infüzyonu ile gerçekleşebilir.)
- Allerjik intertisiyel nefrit

2- Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (angiotensin-converting enzyme: ACE) İnhibitörleri:

Renin anjiotensin sistemini inhibe ederek aktif olmayan anjiotensin I'in güçlü vazokonstriktör ve aldosteron salınımını uyaran anjiotensin II'ye dönüşümünü engelleyerek etki ederler. Bu da periferik damar direncinin düşmesi ve sodyum tutucu bir hormon olan aldosteron salınışının azalması ile sonuçlanır. ACE inhibitörleri ayrıca bir vazodilatör olan bradikininin yıkılmasını da engeller. İntraglomerüler hipertansiyonu düşürerek böbrek

hemodinamisi üzerinde olumlu etki ederler ve proteinürük böbrek hastalığında iyileşme sağlayabilirler (50).

ACE inhibitörleri myokard enfarktüsü öncesi, kalp yetmezliği, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu, nefropatili tip 1 diabetikler ve nondiyabetik proteinürük kronik renal yetmezlikli hastalarda kullanılmalıdır. Bu durumlardaki ACE inhibitörü kullanımı ile elde edilen kan basıncı kontrolünden bağımsızdır.

ACE inhibitörlerinin yan etkileri (16):

- Anjioödem
- Öksürük
- Hipotansiyon
- Böbrek yemezliği
- Hiperkalemi
- Deri döküntüleri
- Hepatotoksisite

3- Anjiotensin-Reseptör blokeri (ARB):

Renin anjiotensin sistemini üzerine etkilidir. Anjiotensinin periferik reseptörlerini bloke ederler. ARB'ler ACE inhibitörlerine benzer fizyolojik etkilere sahiptir ve kan basıncında benzer düşüşler sağlar ve bradikinin yıkılmasını da engellemezler. ARB özellikle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda endikedir (çoğunlukla öksürük nedeniyle) (16).

LIFE çalışmasında ARB'lerin sol ventrikül hipertrofisi olan ciddi hipertansiflerde bulunanlarda (89), mikroalbuminüri veya nefropatili tip 2 diabetiklerde yararlı olduğu gösterilmiştir (53).

ARB'lerin yan etkileri (16):

- Hipotansiyon
- Hiperkalemi
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

4- Beta- Blokerler:

Beta blokerler noradrenalinin tüm dolaşım sistemi ve diğer sistemlerdeki beta adrenereseptörler üzerine olan etkisini engelleyerek etki gösterirler. En önemli etkileri kalp hızını düşürmek ve kalbin kasılma gücünü azaltmaktır. İntrensek sempatik aktivitesi olmayan beta blokerler akut miyokard enfarktüsü sonrası dönem ile kalp yetmezliği ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu bulunan stabil hastalarda kullanılan ACE inhibitörüne ek olarak verilmelidir (54,55).

Beta blokerler atrial fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hız kontrolü, ayrıca anjina kontrolü için de verilir.

Beta blokerlerin yan etkileri (16):

- Atrioventriküler düğümde iletiyi geciktirirler ve bu sebeple 2. ve 3. derece kalp bloku olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Bronkospazm
- Periferik vazospazm
- Hipoglisemi

5- Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Kalsiyum antagonistleri voltaja bağlı kalsiyum kapılarına etki ederler. Böylece kalsiyum girişini, düz kas kasılmasını ve elektriksel uyarının iletimini azaltırlar.

Hipertansif hastalarda kalsiyum antagonistleri için kesin bir endikasyon yoktur. Beta blokerler gibi anjina kontrolü ye da atrial fibrilasyonda hız kontrolü için verilebilir. Kalsiyum kanal blokerleri obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda tercih edilebilir (16).

6- Özel Durumlar:

Hipertansiyonu ve eş zamanlı belirli hastalıkları olan vakalara klinisyen özellikle dikkat etmeli ve yakından izlemelidir (7).

a) İskemik Kalp Hastalığı: Hipertansiyonu ve kararlı angina pektoris olan hastalarda ilk seçenek tedavi genellikle bir beta blokerdir; alternatif olarak uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri de uygulanabilir (33). Akut koroner sendromları (kararsız angina ya da miyokard enfarktüsü) olan hastalarda hipertansiyon başlangıçta beta blokerler ve ACE inhibitörleriyle tedavi edilmeli (56), daha sonra kan basıncı kontrolü için gerektiği şekilde başka ilaçlar eklenmelidir. Miyokard enfarktüsü sonrası dönemdeki hastalara ACE inhibitörleri, en çok beta blokerler ve aldosteron antagonistlerinin yarar sağladığı kanıtlanmıştır (56,57,58,59).

b) Kalp Yetersizliği: Titiz bir kan basıncı ve kolesterol kontrolü, kalp yetmezliği açısından yüksek riske maruz hastalarda birincil önleyici tedavidir (60). Belirgin ventrikül işlev bozukluğu olan semptomsuz kişilere ACE inhibitörleri ve beta bloker uygulanması önerilmektedir (57,59). Semptomatik ventrikül hastalığı ya da son evre kalp hastalığı bulunan vakalara ise kıvrım diüretiklerinin yanı sıra ACE inhibitörleri, beta blokerler, ARB'ler ve aldosteron blokerleri önerilir (60,61,62) .

c) Diabetik Hipertansiyon: Hedef kan basıncı düzeyi olan 130/80 mmHg'ya erişmek için genellikle 2 ya da daha çok sayıda ilaçla kombinasyon tedavisi uygulanması gerekir (63, 64). Tiazid diüretikleri, beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve kalsiyum antagonistler, diabetli hastalarda

kardiyovasküler hastalık ve inme insidansının azaltılmasına yardımcı olur (52,53, 65).

d) Kronik Böbrek Hastalığı: Kronik böbrek yetmezliğinde kan basıncının kontrolü için, genellikle 130/80 mmHg'nın altındaki hedef KB değerlerine ulaşmak için 3 ya da daha çok sayıda ilaç kullanılması gerekmektedir (7, 67, 68).

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin, diabetik ve diabetik olmayan böbrek hastalığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (67,68,69). Serum kreatinin değerinin %35'ine varan sınırlı bir yükselme, ACE inhibitörleri ve ARB'lerle yapılan tedavi sırasında kabul edilebilir bir durumdur ve hiperkalemi gelişmemesi koşuluyla, tedavinin kesilmesi için bir gerekçe oluşturmaz (7, 69).Glomerül filtrasyon hızının 1.73 m²'de 30 mL/dakikanın altında (2.5-3.0 mg/dL [221-265 µmol/L] serum kreatinin düzeyine karşılık gelir) hesaplandığı, ilerlemiş böbrek hastalığı vakalarında, genellikle diğer sınıflardan ilaçlarla kombinasyon şeklinde verilen kıvrım diüretiklerinin dozunun yükseltilmesi gerekir (7).

e) Serebrovasküler Hastalık: Kan basıncının akut inme sürecinde akut olarak düşürülmesinin riskleri ve yararları, hala açıklığa kavuşturulmamıştır; hasta stabil duruma gelinceye ya da düzelineye kadar kan basıncının ara düzeylerde (yaklaşık 160/100 mmHg) tutulması uygundur (7). ACE inhibitörleri ve tiazid tipi bir diüretiğin verilmesi, yineleyici inme sıklığında azalma sağlamaktadır (7, 70).

f) Diğer Özel Durumlar:

Azınlık topluluklar: Genel olarak önerilen hipertansiyon tedavisi tüm demografik gruplarda benzer niteliktedir, ancak sosyoekonomik ve yaşam tarzıyla ilgili etmenler, bazı azınlık gruplarında kan basıncının kontrolünü önemli ölçüde engelleyebilmektedir (7). Hipertansiyonun prevalansı, şiddeti ve etkisi siyah ırktan kişilerde daha fazladır; bu grupta diüretikler ya da

kalsiyum kanal blokerlerin kıyasla beta-blokerler, ACE inhibitörleri ya da ARB'lerle uygulanan monoterapiye karşı kan basıncı yanıtları da bir ölçüde daha azdır (7). Yanıtlardaki bu farklılıklar, uygun dozlarda diüretik içeren ilaç kombinasyonlarıyla büyük ölçüde ortadan kaldırılabilmektedir (7). ACE inhibitörlerinin yol açtığı anjioödem, diğer gruplara kıyasla siyah ırktan hipertansiyonlu hastalarda 2-4 kat daha sık görülmektedir (7, 52).

Obezite ve Metabolik Sendrom: Obezite (vücut kütle indexi ≥ 30), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişmesinde, giderek yaygınlaşan bir risk etmenidir. Kolesterol düzeylerinin kontrolüyle ilgili Erişkinlerde Tedavi Paneli III kılavuzunda metabolik sendrom, aşağıdaki durumlardan 3 ya da daha çoğunun bulunması şeklinde tanımlanmaktadır: abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >89 cm); glukoz intoleransı (açlık glukoz düzeyi ≥ 110 mg/dL [≥ 6.1 mmol/L]); kan basıncı en az 130/85 mmHg; yüksek trigliserid düzeyleri (≥ 150 mg/dL [≥ 1.70 mmol/L]); yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinin düşük bulunması (erkeklerde <40 mg/dL [<1.04 mmol/L]) (7, 71). Metabolik sendrom bulunan tüm vakalara, yaşam tarzının değiştirilmesine ilişkin yoğun girişimler yapılmalı ve bu sendromun her bileşeni için endike olduğu şekilde uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır (7).

Sol Ventrikül Hipertrofisi: Sol ventrikül hipertrofisi, daha sonra kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilgili bağımsız bir risk etmenidir (7). Kilo kaybı, sodyum kısıtlaması ve doğrudan vazodilatör etkisi olan ajanlar olan hidralazin ve minoksidil dışında tüm sınıflardan antihipertansif ilaçların uygulanmasını içeren saldırgan bir kan basıncı tedavisi, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine yol açar (7, 33,72).

Periferik arter Hastalığı: Periferik arter hastalığı iskemik kalp hastalığı ile eşdeğer risk içermektedir (7). Periferik arter hastalığı olan vakaların çoğunda, beta- blokerlerin dışında herhangi bir antihipertansif sınıftan ilaç kullanılabilir (7).

Yaşlılarda Hipertansiyon: Altmış beş ve daha ileri yaştaki kişilerin üçte ikisinden çoğunda hipertansiyon görülür (7,33). İzole sistolik hipertansiyonu olanlar dahil olmak üzere, hipertansiyonlu yaşlılarda tedavi önerileri, hipertansiyona genel yaklaşım bağlamında özetlenen ilkelere sadık kalmalıdır (7).

Postüral Hipotansiyon: Ayakta ölçülen sistolik kan basıncın'da, baş dönmesi ya da baygınlıkla birlikte görülen 10 mmHg'dan fazla bir azalma, sistolik hipertansiyon, diyabet bulunan ve diüretik, venodilatör (örneğin, nitratlar, α -blokerler ve sildenafil benzeri ilaçlar) ve bazı psikotrop ilaçları kullanan yaşlılarda daha sık rastlanan bir durumdur (7). Bu kişiler ayakta ölçülen kan basıncı yönünden de izlenmeli, sıvı eksikliğinden ve antihipertansif ilaçlarda hızlı doz titrasyonundan kaçınılmalıdır.

Kadınlarda Hipertansiyon: Oral kontraseptifler KB'nin yükselmesine yol açabilir; hipertansiyon riski, kullanım süresi uzadıkça artar. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda düzenli olarak kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Hipertansiyon gelişmesi durumunda, başka doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir. Buna karşılık hormon yerine koyma tedavisi kan basıncında yükselmeye neden olmaz (7,73). Hipertansiyonlu kadınlar gebe kaldıklarında, anne ve fetusa yönelik risk artışı nedeniyle dikkatle izlenmelidir. Fetusun güvenliği açısından tercih edilen ilaçlar metildopa, β -blokerler ve vazodilatörlerdir (7,74).

7- Kombinasyon Tedavisi:

Çoğu hastanın kan basıncı tek bir ilaçla kontrol edilemeyecektir. Çoğu antihipertansif ilacın doz cevap eğrisi düz olduğu için dozu arttırmak kan basıncını daha fazla düşürmeden yan etkileri arttıracaktır. Bu sorunun çözümü 2 ya da daha fazla ilacı birlikte kullanmaktır (50).

HOT çalışmasında hastaların 1/3'ünden azının kan basıncı tek ilaçla kontrol altında iken hastaların 1/3'ünden fazlası uygun kan basıncı kontrolü

sağlamak için 3 ya da daha fazla ilaca gereksinim duymuşlardır. Major grup ilaçlar kan basıncı üzerinde beraber kullanıldıklarında aditif etkiye sahiptir ve hipertansif hastaların çoğunda kan basıncı kontrolü sağlamak için birden fazla ilaca gereksinim duyulacaktır. İki ilacın düşük dozları tek ilacın yüksek dozundan daha fazla kan basıncı cevabı ve daha az yan etki sağlar.

Tedaviye iki ilaçla başlamak için hastanın hedef kan basıncına göre, 20/10 mmHg'dan daha fazla bir kan basıncına sahip olması gerekmektedir (7). Bu strateji uygun zaman diliminde hedef kan basıncına ulaşılabilme ihtimalini artırır. Fakat ortostatik hipotansiyon için riskli (diabetik ve yaşlı vs.) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eğer iki ilaç kullanılması gerekiyorsa bunlardan birisinin düşük doz tiazid diüretigi olması tüm diğer ajanlara olan cevap oranını artırır (75). Beta bloker veya kalsiyum kanal blokerleri ile tiazid diüretigin kombinasyonu hastaların %85'inden fazlasında kan basıncının kontrolünde sinerjistik etkiye sahiptir (75,76).

Etkili kombinasyon tedavisinde farklı etki mekanizmaları olan ilaçlar kullanılır (50):

- Diüretik ile β -bloker
- Diüretik ile ACE inhibitörü
- β -Bloker ile kalsiyum kanal blokeri
- Kalsiyum kanal blokeri ile ACE inhibitörü

Üçüncü basamak ilaç tedavisi için diüretik- ACE inhibitörü- kalsiyum antagonisti; diüretik- β -bloker- kalsiyum antagonisti sık kullanılan kombinasyonlardır.

ACE inhibitörü ile β -bloker veya diüretik ile kalsiyum antagonistleri gibi kombinasyonlar aditif etkinliğe sahip olmayabilirler. Ek yan etkiye sahip kombinasyonlar da vardır. Özellikle β -bloker ile verapamil ya da diltzemile oluşturulan kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçlar bardikardi veya kalp bloğuna yol açarak β -bloker'lerin kardiyak depressan etkilerini arttırabilirler (77).

Hedef Kan Basıncı

Komplike olmayan kombine sistolik ve diastolik hipertansif olguların tedavisindeki amaç kan basıncını 140/90 mmHg'ya düşürmektir; tedavi hedefleri daha yüksek kan basıncı kategorisi tarafından belirlenmelidir (78,79).

65 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonu olan (diastolik kan basıncı <90 mmHg) hastalarda, düşük diastolik kan basıncı seviyesi inmenin artmış riskiyle ilişkili olduğu için <140 mmHg hedef sistolik kan basıncına ulaşırken, diastolik kan basıncının 65 mmHg altına inmemesine dikkat edilmelidir (78,80).

JNC 7, K/DOQI rehberleri diabetes mellitus ve 1 gr.dan fazla protein atan yavaş seyirli progressif kronik renal yetmezlikli hastalarda kan basıncının 130/80'nin altına indirilmesi gerektiğini belirtir (7, 81).

Bu önerilen kan basınçlarından daha fazla, akut olarak düşürülen kan basınçları olması halinde serebrovasküler ve koroner olaylar gerçekleşebilir (82,83).

Dirençli Hipertansiyon

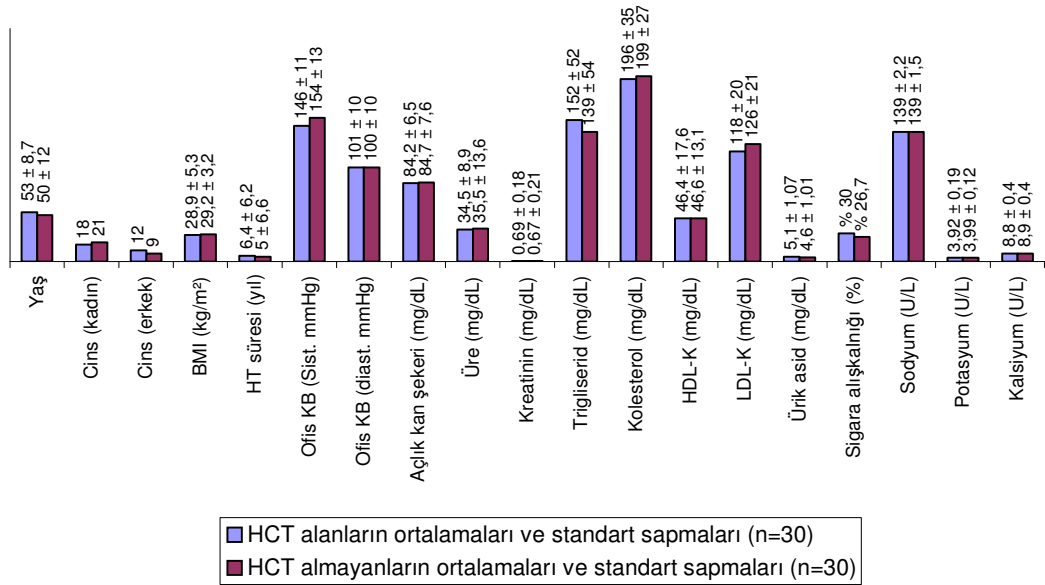
Tedaviye dirençli hipertansiyon, biri diüretik olmak üzere optimal dozda 3 ilaç içeren bir tedavi düzenlemesine rağmen, hedef KB'ına ulaşamayan vakalara konulan tanıdır (7). Hipertansiyonun olası tanımlanabilir nedenleri (uyku apnesi, ilaçla indüklenen hipertansiyon, KBY, primer aldosteronizm, renovasküler hastalık, kronik steroid tedavisi ve cushing sendromu, feokromastoma, aort koarktasyonu, tiroid ya da paratiroid hastalığı) dışlandıktan sonra, klinisyenler hastanın neden hedef KB'na ulaşamadığını dikkatle araştırmalıdır (7).

Aşağıdaki faktörlerin bir ya da bir kaç kan basıncının yeterince düşürülemediğine katkıda bulunur (7,84,85).

- Suboptimal tedavi
- Ekstrasellüler volüm artışı
- İlaç ve diet tedavisine zayıf kompliance
- Sekonder hipertansiyon
- Beyaz önlük hipertansiyonu
- Psödohipertansiyon
- Kan basıncını yükseltebilen gıda alımı.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Hipertansiyon-Nefroloji Polikliniğinde esansiyel hipertansiyon tanısı ile ilk kez ilaç kullanmaya başlayacak non-diyabetik olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tablo-1'de (grafik-1) gösterildiği üzere olgular tedavi öncesinde klinik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırıldılar. İstatistiksel fark olmadığı anlaşıldıktan sonra birinci gruba hidroklorotiyazid de içeren bir antihipertansif tedavi uygulanırken ikinci grupta hidroklorotiyazid (HCT) içermeyen antihipertansif tedavi kullanıldı.

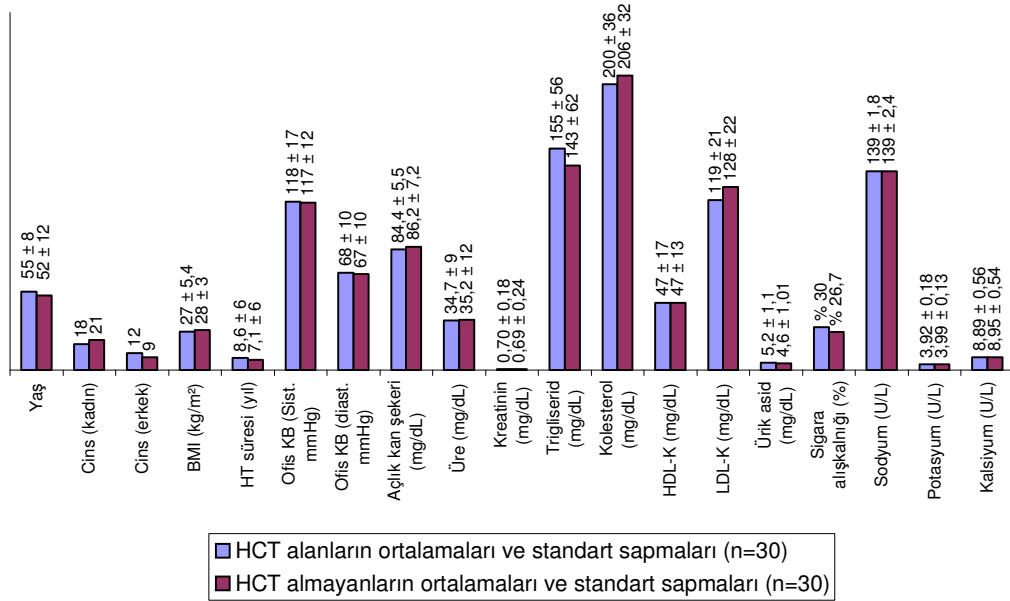


Grafik-1: Tedavi öncesi bazal parametreler

TEDAVİ ÖNCESİ	HCT alanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	HCT almayanların ortalamaları ve standart sapmaları (n=30)	P değeri
Yaş	53± 8.7	50± 12	0.289
Cins	18 kadın,12 erkek	21 kadın, 9 erkek	-
BMI (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/diast 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 asid (mg/dL)	5.1± 1.07	4.6± 1.01	0.065
Sigara alışk. (%)	% 30 (9/30)	%26.7 (8/30)	0.160
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-1: Olguların bazal özellikleri

Gruplar tansiyon arteryel değerlerinin poliklinik ölçümleri ile regüle edilmiş 1'er ay ara ile 3 kez 140/90 mm Hg altında saptanıp tansiyon arteryellerinin kabul edildikten sonra, son poliklinik kontrolünde tablo-1'de belirtilen parametreler açısından yeniden karşılaştırıldılar (Tablo-2, grafik-2). Ek olarak her iki gruba 24 saatlik tansiyon Holter'i uygulaması yapıldı. 24 saatlik kan basıncı izleminde CardioNavigator- Tracker 2 NIBP (Reynolds Medical/USA) kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Student t ve paired sample T testleri kullanıldı. Tansiyon arteryel 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 (%).



Grafik-2: Tedavi sonrası parametreler

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	-
BMI (kg/m ²)	27± 5.4	28± 3	0.622
HT süresi (yıl)	8.6± 6	7.1± 6	0.379
Ofis KB (Sist/diast 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 asid (mg/dL)	5.2± 1.1	4.6± 1.01	0.065
Siagara 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

Tablo-2: Antihipertansif tedavi ile kan basıncı stabilizasyonu sonrası değerler

4- BULGULAR:

Hidroklorotiazid kullanan ve kullanmayan gruplar arasında sırasıyla yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon süresi, ofis kan basıncı değerleri, açlık kan şekeri, üre; kreatinin, trigliserid, kolesterol, HDL-K, LDL-K, ürik asid değerleri, sigara içiciliği açısından bir farklılık yoktu. Bu değerler toplu olarak tablo-1'de gösterilmiştir. HCT alan gruptaki hastalar ek antihipertansif olarak ACE-I (n=13), ACE-I+KKB (n=7), ARB (n=7), ACE-I+ARB (n=2), KKB (n=1), diüretik almayan gruptaki hastalar antihipertansif olarak ARB (n=13), ACE-I+KKB (n=11), ACE-I (n=3), KKB (n=3) kullanmaktaydı.

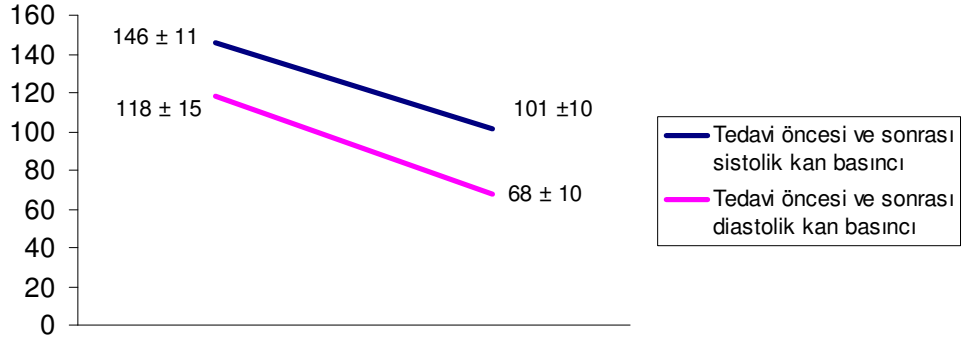
Her iki gruptaki olgular 1'er ay ara ile yapılan ardışık poliklinik kontrollerinde ofis tansiyon arteryel değerlerinin 3 kez 140/90 mm Hg altında bulunması halinde bazal değerlendirmede kullanılan parametreler yanısıra, 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu açısından da karşılaştırıldılar. Başlangıç ve kan basıncı stabilizasyonu sağlanana kadar geçen süre açısından da gruplar arasında bir farklılık olmadığı görüldü (2.2 ± 0.80 ; 2.03 ± 0.7 yıl).

Tablo 2'de bazal değerlendirmede kullanılan parametrelerin kan basıncı stabilizasyonu sağlandıktan sonraki durumu gösterilmekte olup, gene istatistiksel açıdan gruplar arasında bir farklılık durumu söz konusu değildi.

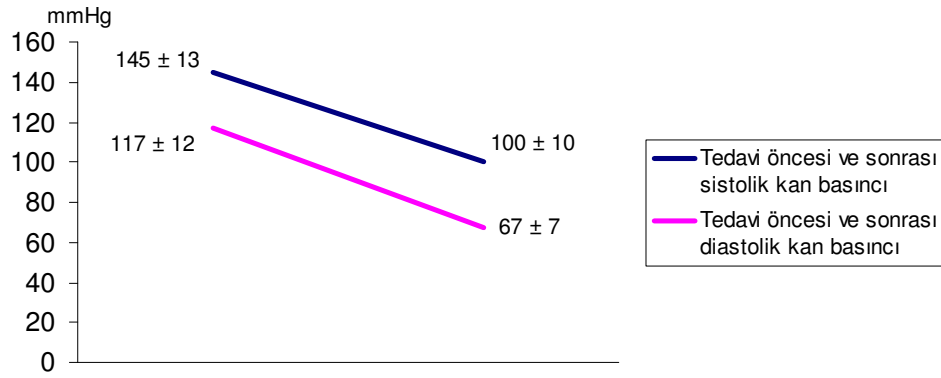
Hidroklorotiazid tedavisi alan ve almayan grupların tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında ofis sistolik- diastolik kan basınçlarındaki anlamlı azalma (Grafik 3 ve 4) dışında bir fark saptanmadı. (Tablo-3)

	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/diast 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 asid (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

Tablo-3: Olguların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması



Grafik-3: Hidroklorotiazid alanların tedavi öncesi ve sonrası kan basınçları



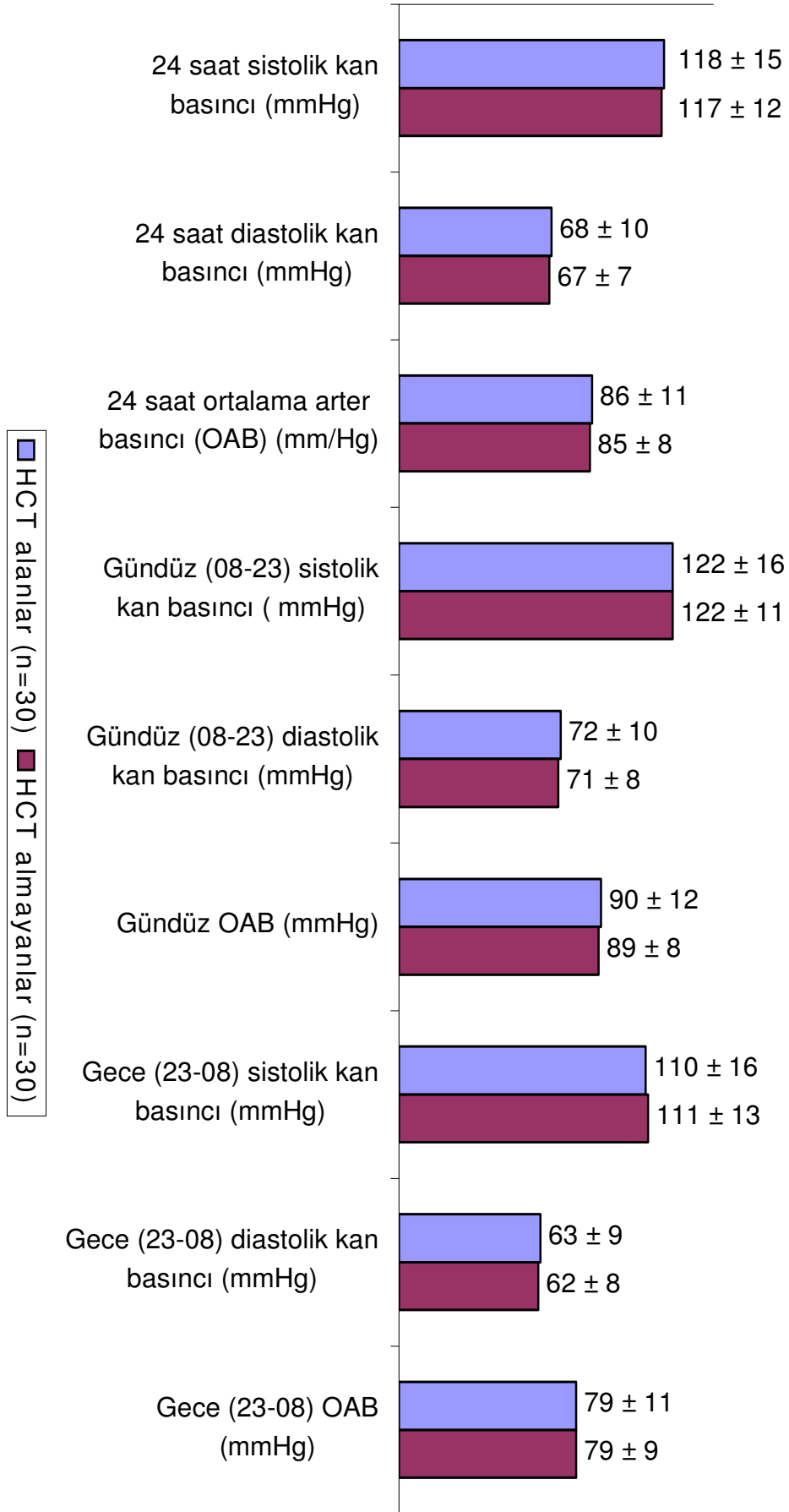
Grafik-4: Hidroklorotiazid almayanların tedavi öncesi ve sonrası kan basınçları

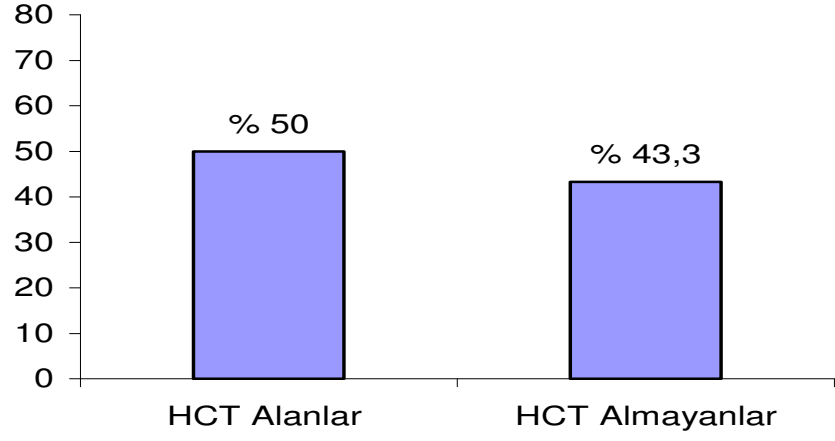
Her iki grup antihipertansif tedavi ile tansiyon stabilizasyonu sonrası, holter parametreleri açısından değerlendirildi. Sonuçlar tablo 4'de gösterilmiştir. Diüretik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında bir farklılık saptanmadı (tablo-4) (Grafik-5,6,7).

	HCT alanlar (n=30)	HCT almayanlar (n=30)	P değeri
24 saat sistolik kan basıncı (mmHg)	118± 15	117± 12	0.826
24 saat diastolik kan basıncı (mmHg)	68± 10	67± 7	0.549
24 saat ortalama arter basıncı (OAB) (mm/Hg)	86± 11	85± 8	0.752
Gündüz (08-23) sistolik kan basıncı (mmHg)	122± 16	122± 11	0.958
Gündüz (08-23) diastolik 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) diastolik 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 diastolik kan basıncı değişkenliği (%)	13.3± 3.4	12.5± 5.5	0.499
Gündüz ortalama kan basıncı değişkenli (%)	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 diastolik 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-nondipper oranları (%)	50-50	43.3-56.7	0.612

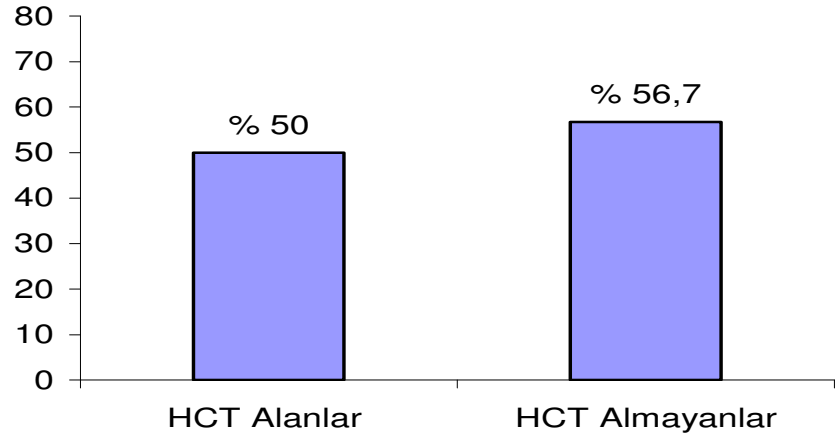
Tablo-4 : Hidroklorotiazid alan ve almayan hastaların kan basıncı stabilizasyonu sonrası holter parametrelerinin karşılaştırılması

Grafik-5: Kan Basıncı Stabilizasyonu Sonrası Holter Parametrelerinin Karşılaştırılması





Grafik-6: Kan basıncı stabilizasyonu sonrası HCT alanlar ve almayanlarda dipper oranları



Grafik-7: Kan basıncı stabilizasyonu sonrası HCT alanlar ve almayanlarda nondipper oranları

5- TARTIŞMA

Ulusal Birleşik Komite'nin 7. raporunda, bir başka zorunlu endikasyon olmadıkça antihipertansif ilaç tedavisine tiyazid grubu bir diüretikle başlanması gerektiği bildirilmektedir (7). Bu tavsiyenin temelini bilinen en büyük kardiyovasküler çalışma olan ALLHAT çalışması oluşturmaktadır (11). Bilindiği gibi ALLHAT çalışması popülasyonunun 1/3 kadarını zenciler oluşturmaktadır. Zencilerde tuza duyarlı hipertansiyona sık rastlanması, çalışma sonucunda görülen diüretik üstünlüğünü açıklayabilir.

Hipertansiyonun kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine olan etkisi anlaşıldıktan sonra (90) kan basıncı ölçümü fizik muaynenin bir parçası haline gelmiştir. Bu yöntem sadece çok küçük bir zamanı kaydetse de hipertansiyon hakkında temel bir fikir verir ve hatta tedaviyi yönlendirir. Ancak son yıllarda bu yöntemin doğruluğu konusunda şüpheler ortaya çıkmıştır. Bir çok çalışmada, çalışmaya alınma kriterleri çok sıkı tutulmasına rağmen plasebo verilen hastaların %30'undan fazlasında kan basıncı normale dönerken (91) bazı çalışmalarda da antihipertansif tedavi kesilmesine rağmen hastalar normotansif kalmıştır (92). Bunların sonucunda hafif, otomatik, taşınabilir ve güvenilir ölçüm yapan 24 saatlik kan basıncı aleti geliştirilmiştir. Bu sistemin kullanıldığı çalışmalarda ambulatuvar kayıtların, konvansiyonel ölçümlerden farklı olduğu ve uç-organ hasarı ile daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır. Biz de çalışmamızda 24 saat boyunca kan basıncının kullanılan ilaçlarla olan değişikliğini görmek ambulatuvar kan basıncı ölçümü yaptık.

Hipertansiyonla ilgili çalışmalarda son yıllarda ambulatuvar kan basıncı ölçümü tercih edilmektedir. Konvansiyonel ölçümlere oranla uç-organ hasarı ile daha ilişkili bulunması, gereksiz tedavileri ortadan kaldırması ve böylece maliyet-etkinlik oranını azaltması bu tercihin nedenlerindedir (93).

Giriş bölümünde belirtildiği gibi, o da 12 saat olmak kaydı ile, beta-bloker, diüretik ve beta-bloker-diüretik kombinasyonu ile kan basıncı değişkenliklerinin birbirine benzer olduğu saptanmıştır (3).

Literatürde ACE-I/KKB-ARB/HCT (86,87), ARB/HCT-monoterapi olarak HCT (88), gittikçe artan dozlarda ACE-I/HCT (86,87) gruplarının antihipertansif etkinliklerini karşılaştıran Holter çalışmalarında elde edilen ortak sonuç monoterapi dozu arttırıldıkça veya kombinasyon tedavisine geçilince kan basıncındaki düşüşün daha fazla olduğudur. Buna karşın ekipotent antihipertansif etki elde edilmek kaydı ile farklı antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ve kullanılmadıklarında, diüretiklerin 24 saatlik kan basıncı izlemi parametreleri üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya literatürde bilindiği kadarıyla rastlanamamıştır.

12.5 mg HCT'in rutin antihipertansif tedaviye eklenmesinin 24 saat ve gündüz-gece boyunca sistolik, diyastolik, kan basıncı değişkenliklerini değiştirmemesi de önemlidir çünkü kan basıncı değişkenlik derecesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar sıklığı arasındaki ilişki öteden beri bilinmektedir (2).

12.5 mg HCT kullanan alt grupta dipper/non-dipper oranlarının HCT kullanılmayan alt gruba benzer olması, en azından sözkonusu dozda diüretiklerin noktürnal dipe etkilemediğini göstermektedir. Literatürdeki bir Holter çalışmasında HCT dozunun 12.5 mg'dan 25 mg'a yükseltilmesinin kan basıncında ek düşümlere yol açmaması (88) göreceli yüksek dozlar ile noktürnal dip oranının arttırılması olasılığını azaltmaktadır. Ancak gene de esansiyel hipertansiflerde HCT doz arttırımı ile noktürnal dip oranındaki olası değişiklikleri inceleyen çalışmalara gereksinim vardır.

Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile ACE-I, BB, KKB ve HCT etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 8 mg perindopril'in 50 mg HCT'e göre gece kan basıncını kontrolünü daha etkili bir şekilde sağladığı gösterilmiştir (88). Yapılan bir başka çalışmada kombinasyon tedavisi (ARB+ ACEI, ARB+ 12,5 mg HCT) ile tek başına ARB kullanımının kan basıncı üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda diastolik kan basıncı üzerine benzer etkiler görülürken kombinasyon tedavisi alanlarda sistolik kan

basıncının daha fazla düşdüğü izlenmişdir (94). Olgularımızda verilen ACE-I veya ARB'lerinin noktürnal dip oranlarını gece daha etkili kan basıncı kontrolleri yaparak etkileyebildiği düşünölebilir. Gerek HCT alan gerekse almayan olguların tüme yakınında ACE-I ve/veya ARB kullanıldığı düşünölürse diüretiklerin bu konuda ek bir katkı getirmediikleri rahatlıkla söylenebilir.

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

6- 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 noktürnal dipping üzerine benzer etkileri olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda kullanılan diüretik dozunun düşük olması, daha yüksek doz diüretik kullanan olgularda dipper oranının artabileceği olasılığı da akıldan uzak tutulmamalıdır.

7-ÖZET

Hipertansiyon-Nefroloji Polikliniğinde ilk kez esansiyel hipertansiyon tanısı konulmuş non-diyabetik olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba hidroklorotiyazid de içeren bir antihipertansif tedavi uygulanırken ikinci grupta hidroklorotiyazid içermeyen antihipertansif tedavi verildi. İki grup arasında, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon süresi, açlık kan şekeri, kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ürik asid, BUN, kreatinin, Na, K, Ca değerleri açısından bir farklılık yoktu. Rutin kontroller sırasında, 1'er ay ara ile 3 kez 140/90 mm Hg hedefine ulaşıldığında hastalara 24 saatlik tansiyon arteryel monitorizasyonu uygulandı. İlk ve son kontrol arasındaki süre de iki grup arasında farklılık göstermiyordu. Gruplar randomizasyonda karşılaştırması yapılan VKİ, açlık kan şekeri, ürik asid, 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 verilerle, kan basıncı kontrolünün diüretik kullanıp kullanmamaktan çok, uygun sayıda antihipertansifin kombine kullanımı ile sağlanabileceğini göstermektedir.

8- SUMMARY

First time diagnosed hypertensive non-diabetic outpatients in Hypertension and Nephrology Department for the first time in their life were randomly allocated to two different groups according to their hydrochlorothiazide usage status in addition to other antihypertensive drugs. Between the groups there was not any difference regarding age, gender, body-mass index (BMI), duration of hypertension, fasting blood sugar, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, uric acid, BUN, creatinin, Na, K and calcium levels at the base-line. 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 sub-groups. 24 hour ABPM results were also comparable. These findings suggests that the same blood pressure target can be achieved in essential hypertensives with the combination therapy regardless of the use of hydrochlorothiazide.

9- KAYNAKLAR:

- 1) Pickering TG, Schwartz JE, James GD 1995. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationships between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:226-231.
- 2) Frattola A, Parati G, Cuspidi C. et al. 1993. Prognostic value of 24 blood pressure variability. *J Hypertens* 11:1133-1137.
- 3) Jacot-des-Combes B, Brunner HR, Waeber B, et al. Blood pressure variability in ambulatory hypertensive patients: effect of beta-blocking agents and/or diuretics. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984 Mar-Apr;6(2):263-6.
- 4) Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1996;9:1-11.
- 5) Nuro! Arık. In: Nuro! Arık, Mehmet Korkmaz eds: Hipertansiyon, (ed:2). İstanbul, Format Matbaacılık, 1999,chapter 1.
- 6) Pickering, TG, James, GD, Boddie, C, et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225.
- 7) Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR, 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.
- 8) 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.
- 9) 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 Suppl 2:S9-S16).
- 10) Williams GH, Hollenberg NK. Sodium-sensitive essential hypertension: emerging insights into an old entity. *J Am Coll Nutr.* 1989;8:490-4.

- 11) Davis BR, Furberg CD, Wright JT Jr, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT: setting the record straight. *Ann Intern Med*. 2004. 6;141:39-46.
- 12) Franklin, SS, Larson, MG, Khan, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245.
- 13) Thompson, D, Edelsberg, J, Colditz, et al. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159:2177.
- 14) Sonne-Holm, S, Sorensen, TI, Jensen, G, et al. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 1989; 299:767.
- 15) Khot, UN, Khot, MB, Bajzer, CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898.
- 16) Williams G.H, Hypertensive Vascular Disease. In: Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, eds: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, vol 1, 15nd ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1414-1430.
- 17) Wilson, PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S.
- 18) Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903.
- 19) Psaty, BM, Furberg, CD, Kuller, LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2001; 161:1183.

- 20) Levy, D, Larson, MG, Vasan, RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557.
- 21) Lorell, BH, Carabello, BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470.
- 22) Vakili, BA, Okin, PM, Devereux, RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141:334.
- 23) Staessen, JA, Fagard, R, Thijs, L, et al. 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.
- 24) Thrift, AG, McNeil, JJ, Forbes, A, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996; 27:2020.
- 25) Coresh, J, Wei, L, McQuillan, G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161:1207.
- 26) Kaplan, NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994; 344:1335.
- 27) Hartley, RM, Velez, R, Morris, RW, et al. Confirming the diagnosis of mild hypertension. *Br Med J* 1983; 286:287.
- 28) Watson, RD, Lumb, R, Young, MA, et al. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension Implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1987; 5:207.
- 29) O'Brien, E, Beevers, G, Lip, GYH. Blood pressure measurement. Part III Automated sphygmomanometry: Ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322:1110.
- 30) Verdecchia, P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2000; 35:844.

- 31) Perloff, D, Sokolow, M, Cowan, R. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1991; 9:S33.
- 32) Muscholl, MW, Hense, HW, Brockel, U, et al. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: Cross sectional survey. *BMJ* 1998; 317:565.
- 33) The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
- 34) Cuspidi, C, Lonati, L, Macca, G, et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: Impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens* 2001; 19:375.
- 35) Neal, B, MacMahon, S, Chapman, N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000; 356:1955.
- 36) Wong, ND, Thakral, G, Franklin, SS, et al. Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex. *Am Heart J* 2003; 145:888.
- 37) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151.
- 38) Ramsay, LE, Williams, B, Johnston, GD, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319:630.
- 39) Cutler, JA, Follmann, D, Allender, PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:643S.
- 40) Tuck, ML, Sowers, J, Dornfeld, L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304:930.

- 41) Whelton, PK, Appel, LJ, Espeland, MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279:839.
- 42) Kaplan, NM. Alcohol and hypertension. *Lancet* 1995; 345:1588.
- 43) Hayashi, T, Tsumura, K, Suematsu, C, et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999; 131:21.
- 44) Whelton, SP, Chin, A, Xin, X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493.
- 45) Whelton, PK, He, J, Appel, LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882
- 46) Ockene, IS, Miller, NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:3243.
- 47) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
- 48) Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-2082.
- 49) Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA*. 1997;277:739-745.
- 50) Arık N, Korkmaz M. Hipertansiyon, İstanbul:Format Matbaacılık, 1999:2.
- 51) 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.

- 52) Dahlof, B, Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995.
- 53) Lindholm, LH, Ibsen, H, Dahlof, B, 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.
- 54) Ryan, TJ, Antman, EM, Brooks, NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100:1016.
- 55) Braunwald, E, Antman, EM, Beasley, JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970.
- 56) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1366-1374.
- 57) The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1385-1390
- 58) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348: 1309-132.

- 59) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
- 60) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 2101-2113.
- 61) Tepper D, Frontiers in congestive heart failure: effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 1999; 5: 184-185.
- 62) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for Randomized Aldactone Evaluation study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-717.
- 63) American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (suppl 1): S80-S82.
- 64) National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (suppl 2): S1-S246.
- 65) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317:713-720.
- 66) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-1462.
- 67) Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1636-1643.
- 68) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al, for National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646-661.

- 69) Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med*. 2000;160:685-693
- 70) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.
- 71) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- 72) Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *LAMA*. 2002; 288:1491-1498.
- 73) Writing Group for the Women's Health Initiative investigators, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
- 74) National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: S1-S22.
- 75) Neutel, JM, Black, HR, Weber, MA. Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding. *Am J Med* 1996; 101:61S.
- 76) Williams, B, Poulter, NR, Brown, MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328:634.
- 77) Cummings, DM, Amadio, P, Jr, Nelson, L, et al The role of calcium channel blockers in the treatment of essential hypertension. *Arch Intern Med* 1991; 151:250.
- 78) Voko, Z, Bots, ML, Hofman, A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34:1181.

- 79) The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
- 80) Somes, GW, Pahor, M, Shorr, RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004.
- 81) K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 5 (Suppl 1):S1.
- 82) Ledingham, JG, Rajagopalan, B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med* 1979; 48:25.
- 83) Haas, DC, Streeten, DHP, Kim, RC, et al. Death from cerebral hypoperfusion during nitroprusside treatment of acute angiotensin-dependent hypertension. *Am J Med* 1983; 75:1071.
- 84) Yakovlevitch, M, Black, HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151:1786.
- 85) Setaro, JF, Black, HR. Current concepts: Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:543.
- 86) Vaisse B, Souchet T, Delage Y, et al. Comparative study of enalapril, hydrochlorothiazide and the combination in the treatment of essential hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1991;40:51-4.
- 87) de la Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, 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 Hyertens*. 2004;18:215-22.

- 88) Morgan TO, Anderson A. Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(1):46-50.
- 89) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
- 90) Kannel WB. The role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976; 17:45-123.
- 91) Report by the Management committee: The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261-1267.
- 92) Weber MA, Cheung DG, Graettinger WF et al. Characterization of antihypertensive therapy by whole-day BP monitoring. *JAMA* 1988; 259-3281-3285.
- 93) Neutel JM. Role of Whole-Day Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Management of Hypertension. *Amer J Nephrol* 1996;16:202-209.
- 94) Waeber B, Aschwanden R, Sadecky L. et al. Combination of hydrochlorothiazide or benazepril with valsartan in hypertensive patients unresponsive to valsartan alone. *J Hypertens*. 2001; 19:2097-2104.