

HİPERTANSİF HASTALARDA BİYORİTİMLER VE BUNLARIN TEDAVİYE ETKİLERİ

BIORHYTHMS AND THEIR EFFECTS ON THERAPY IN CASES WITH HYPERTENSION

İstemi NALBANTGİL

SUMMARY

In the last decade, it has been shown that the onset of angina pectoris, myocardial infarction, sudden death and stroke are related with the daily changes in the heart rate and the blood pressure. One of the important things that should be taken into consideration in the treatment of hypertension is to prevent the increase of the morning blood pressure by the drug which was taken the day before. This event can be achieved by taking the drug twice daily. If the drug is to be taken once a day, its effect should continue for twenty four hours.

(Key words: Antihypertensive Therapy, Bioryhtms)

ÖZET

Kalb atım sayısı ve kan basıncındaki günlük değişikliklerin angina pektoris, miyokard infarktüsü, ani kalb ölümleri ve inme oluşmasında saptanan sirkadiyen ritimle ilgili olduğu son on yılda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hipertansiyon tedavisinde göz önüne alınacak en önemli hususlardan biri, sabah saptanan yükselmelerin bir önceki gün alınan ilaçla önlenbilmesidir. Bu husus ilacı günde iki kez kullanarak elde edilebilir. Günde tek doz alınacak ilacın bu etkisini 24 saat sürdürmesi gerekir.

(Anahtar Sözcükler: Antihipertansif Tedavi, Biyoritim)

Angina pectoris, miyokard infarktüsü, bazı aritmiler, strok ve ani kalb ölümlerinde bir sirkadiyen ritmin bulunduğu, günün erken saatleri ile akşam üstü bu olayların daha fazla görüldüğü, bunların da başta kalb atım sayısı ile kan basıncındaki yükselmeler olmak üzere kan kimyasındaki değişikliklerle ilgili olduğu gösterilmiştir (1). Daha yenilerde kişilerde görülen bu günlük değişikliklere ilaveten haftalık (sirkahaftan) ve mevsimlik-yıllık (sirkannual) ritimlerden de bahsedilmeye başlanılmıştır (2). Bununla beraber bahsedilen bu son iki ritmin varlığı halen tartışma konusudur (3).

Kan basıncındaki günlük değişiklikler olabileceği, kan basıncının uykuda azalıp, günlük aktiviteler esnasında arttığı geçen yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir. Maamafih kan basıncının, önceleri intraarteriyel araçlarla, daha sonra da invaziv olmayan yöntemlerle 24 saat süre ile devamlı izlenmesi son yıllarda bu konudaki bilgilerimizde hayli değişiklikler yapmıştır (4).

Doktor ofisinde ölçülen kan basıncı ölçümleri, 24 saatlik kan basıncı takibinin her zaman aynısı olamaz. Diğer yandan doktor ofisinde saptanan yüksek kan basınçlı hastaların yaklaşık %20'sinde daha sonraları ölçülen kan basınçları normal bulunmuş ve bu vakalar "beyaz gömlek hipertansiyonu" adı altında toplanmıştır (5). Diğer yandan günlük aktiviteler kan basıncında değişikliklere neden olmaktadır (I. Ulusal Hipertansiyon ve Ateroskleroz Kongresi, 1991, İstanbul). Bu nedenle, hekimin hastalarının kan basınçları hakkında bilgi edinebilmesi ve dolayısı ile etkili tedavisi için 24 saatlik invaziv olmayan kan basıncı izlemine gereksinim ortaya çıkmaktadır (6).

Normal tansiyonlularda ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, 24 saatlik zaman diliminin en düşük kan basıncı değerlerine uykuda rastlanır. Kan basıncındaki yükselmeler kişiler uyanmadan önce başlar, yataktan kalktıktan sonra daha da artar. Kan basıncındaki yükselmeler, yatağından hiç kalkmayan, yatağa bağımlı ortopedik hastalarda

da saptanmıştır, dolayısı ile hastanın vücut aktivasyonları ile tam izahı mümkün değildir, ayrıca dönüşümlü gece - gündüz nöbeti tutan hemşirelerde de uyku zamanlarına bağımlı olarak kan basıncı değişiklikleri gösterilmiştir (1). Kan basıncında sabah saatlerinde saptanan yükselmeler, öğleye doğru azalmağa başlar, akşam 18-20 saatlerinde tekrar bir yükselme gösterir. Genellikle bu yükselme sabah saatlerinde saptanandan daha azdır. Günlük aktiviteler sırasında da kan basıncında kısa süreli değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler genellikle yükselme tarzında görülür. Tablo 1' de normotansif ve hipertansif hasta gruplarında günlük aktiviteler esnasında saptanan kan basıncı değişiklikleri gösterilmiştir. Otonom sinir sistemi bozukluğu meydana gelmiş diyabetikler, malin hipertansiyon, feokromositoma, renal arter darlığı, preeklamsi gibi özel durumlarda ise kan basıncı uykuda azalmaktadır (7). Kan basıncında saptanan bu değişiklikler kalb hızı değişiklikleri ile paralelizm içindedir.

Önceleri sadece fizyolojik bir özellik olarak kabul edilen ve incelenen bu değişiklikler, daha sonraları miyokard infarktüsü, angina pectoris, inme (stroke) ve ani ölümlerin sirkadiyen ritimleri ile büyük paralelizm göstergeleri ve bu olaylarda kan basıncı ve kalb hızı değişikliklerinin tetik mekanizması kabul edilmeleri sonucu büyük değer kazanmışlardır (1). Bu hastalıkların tedavisinde ve özellikle epizodlardan korunmada, ilaçların sirkadiyen ritimdeki bu değişikliklere olan etkileri araştırılmıştır. Hemen belirtilmesi gereken önemli bir konu da tedavinin amacının normal bir sirkadiyen ritmi değiştirmek olmadığı, kan basıncı ve kalb hızındaki patolojik yükselmeleri normal fizyolojik ritme dönüştürmek olduğudur.

Uzun süreli tedavilerde ilaçların günlük alım sayılarının, ilaçların düzenli kullanılmasında çok büyük rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada günde tek doz alınan ilaçlarda ilacı düzenli alma oranı

TABLO 1: Normotensif ve hipertansif kişilerde istirahatleki kan basıncına göre, farklı aktivitelere bağlı asistolik kan basıncı değişiklikleri.

	Tansiyon Değişimi		Tansiyon Değişimi		OS	
	Normotensif Grup		Hipertansif Grup			
	Ort.	OS	Ort.	OS		
Fiziksel çalışma	7-23	+16	43	11-50	+23	55
Yürüyüş	5-16	+11	45	9-37	+25	70
Telefonla konuşma	0-11	+ 7	36	9-37	+25	70
Yemek	2-20	+ 7	36	5-32	+20	70
Kola içimi	2-18	+ 9	45	10-44	+29	70
2 sigara içimi	7-20	+15	28	15-35	+23	40
Kahve içimi	6-22	- 13	42	16-35	+21	58
Kahve + sigara	8-26	+20	28	18-46	+29	14
Konuşma	0-12	+15	45	5-29	+15	70
Okuma	-2-3	0	39	0-11	+4	58
TV izleme	-1-4	+ 2	43	0-11	+7	66
Otomobil kullanma	4-21	+14	29	9-63	+42	26
Seks	11-32	- 17	32	19-58	+31	25
Uyku	-20-5	- 13	45	-28-0	-17	70

OS: Aktiviteyi yapan olgu sayısı

%87 iken, bu oran günde iki ilaç alındığında %81'e, üç ilaç%77'ye ve dört ilaç alındığında ise %39'a kadar düşmektedir (8). Hipertansiyon tedavisinde de belki yıllarca devamlı ilaç alınması gerekeceğine göre hastalara günde tek doz alınabilen bir ilacın verilmesinin gerekliliği açıktır. Burada dikkat edilmesinin gereken konu günde tek doz alınacak ilacın sirkadiyen ritimde saptanan sabah yükselmelerine etkili olabilmesidir.

Hipertansiyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç gruplarından biri olan beta reseptör blokerleri için bu konuda farklı görüşler vardır. Beta reseptör blokerlerinin günlük miyokard iskemi sıklığını azaltırken aynı zamanda sabahları oluşan iskemi ataklarını da azalttığını (9, 10), ani ölümlerin incelenmesinde ise sabah saptanan ani ölümlerde %44 oranında düşme görüldüğü bildirilmiştir (11). Bu görüşlere karşı araştırmacılar da vardır. Örneğin; Raftery (6), bir beta re-

septör blokeri olan pindololun günde tek veya iki kez kullanılması halinde sabahları görülen kan basıncındaki yükselmeleri önleyemediğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı günde tek doz alınan atenolol'un o günkü kan basıncı yükselmelerine çok etkili olduğunu fakat ertesi sabah saptanan kan basıncı yükselmelerine mani olmadığını bildirmiştir. Araştırmacıya göre Atenolol'un sabah 8.00 veya 11.00'de alınmasının da ertesi sabah saptanan kan basıncında ki yükselmeğe belirgin etkisi olmamaktadır.

Hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde kullanılan ikinci büyük ilaç grubu olan kalsiyum kanal blokerlerine gelince kalp atım sayısı ve kan basıncını belirgin ölçüde azaltan verapamil'in sirkadiyen ritme etkisi hakkında geniş bilgi yoktur. Günde iki kez alınan uzun etkili nifedipin'in kan basıncında tüm gün boyunca yeterli bir azalma yaptığı saptanmışsa da tek doz alınan

şekillerinde 24 saatlik kan basıncı kontrolünün yetersiz kaldığı gösterilmiştir (6). Esasında bu ilacın kalb hızını artırıcı etkisinin bazı durumlarda istenilen amaca ters düştüğü de kabul edilmektedir.

Bir dihidropiridin derivesi olan Amlodipin'in bu gruptaki ilaçlardan farklı uzun yarılanma ömrü olmasıdır (12). Bu nedenle, tek doz alınmasına rağmen ertesi sabah olan kan basıncı yükselmelerini de önleyebilmektedir (6). Bizim yaptığımız bir çalışmada hipertansiyonlu hastaları 24 saatlik noninvaziv ambulatuvar kan basıncı monitörü ile Amlodipin tedavisinden önce ve 3 haftalık tedaviden sonra inceledik. Amlodipin'in, sabah alınmasını takiben tüm gün kan

basıncını kontrol ettiği gibi, ertesi sabahki kan basıncı yükselmelerini de önlediğini saptadık.

Sonuç olarak hipetansiyonun ilaç tedavisinde gözönüne alınacak önemli hususlardan biri ilacın kan basıncını azaltırken sirkadiyen ritimdeki değişiklikleri, özellikle ertesi sabah saptanabilecek kan basıncındaki yükselmeleri önleyecek özelliğinin bulunmasıdır. Bu husus, ilacı günde iki kez kullanarak elede edilebilir. Fakat uzun yıllar belki de ömür boyu sürecek bir tedavide günde tek doz alınacak bir ilacın üstünlüğü tartışılmaz. Bu durumda da ilacın 24 saatlik bir etki süresine sahip olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Nalbantgil I, Kalb ve Damar Hastalıklarında Sirkadiyen Ritim. *P fizer yayınları*,1993.
2. Nicalau GV, Haus E, Popescu M, Sachott T, Lundeon L, Petrescu E, Circadian, weekly and seasonal variations in cardiac mortality. Blood pressure and catecholamine excretion. *Chronobiol Int.* 1991 ; 8 : 149.
3. Gökdal Ö, Kulay K, Çetiner M, Tuncer C, Komşuoğlu B. Akut miyokard infarktüsünde sirkadiyen, sirkadiyen, sirkadiyen ritimler. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1993 ; 21 : 318.
4. Purcell H. Circadian variations in blood pressure: The results of ambulatory monitoring studies, *Circadian change and the cardiovascular system.* 1990.
5. Nalbantgil I, Kılıçoğlu B, Önder R, Boydak B, Terzioğlu E, İşler M. "Beyaz Gömlek" hipertansiyonuna yaş ve cinsiyetin etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1993 ; 21 : 182.
6. Raftery EB. Circadian variation in blood pressure: consideration for therapy. *Postgrad Med J* 1991 ; 67 (suppl 5) :59.
7. Pickering TG. Noninvasive 24 hour blood pressure monitoring. In Hansson L, Omae T (eds). *Mechanism in Hypertension*, New York, Raven Press 1989 : 103.
8. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? *JAMA* 1989 ; 261 : 3273.
9. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D. Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *The Lancet* 1988 ; 2 : 755.
10. Imperi GA, Lambert CR, Cay K. Effects of titrated beta blockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 519.
11. Peters RW, Muller JE, Glodstein S. Propranolol and circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1988 ; 76 (suppl IV) : 364.
12. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. *Drugs* 1991 ; 41 : 478.
13. Nalbantgil I, Kılıçoğlu M, Önder R, İşler M. Evaluation of the antihypertensive effects of amlodipine using 24-hour ambulatory blood pressure measurement. *Curr Therap Res* 1993 ; 53 : 621.