

Hipertansiyon ve J Eğrisi Fenomeni

HYPERTENSION AND THE J-CURVE PHENOMENON

Cemal SAĞ*, Sedat KÖSE**, Hürkan KURŞAKLIOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr.GATA Kardiyoloji ABD,

** Dr.GATA Kardiyoloji ABD, ANKARA

Özet

Antihipertansif tedavinin amacı özellikle koroner kalp hastalığı ve inme gibi klinik olayların insidansını azaltmaktır. Kan basıncını kritik bir değerin altına düşürmenin faydalı olmayacağını, hatta zararlı olabileceğini düşünüp, bunu belirlemek amacıyla literatürü gözden geçirdik. Yapılan çalışmalar kardiyak olaylar ve diyastolik kan basıncı arasında J şekilli bir ilişkinin varlığını göstermiştir. Tedaviyle 80 mmHg'nin altına düşürülen diyastolik kan basıncı düzeylerinin kardiyak olay riskinin artışıyla ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. Dolayısıyla özellikle koroner arter hastalarında olmak üzere diyastolik kan basıncını 80-90 mmHg arasında tutmaya çalışmak ve daha fazla düşürmekten kaçınmaya çalışmak akılcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, J eğrisi

T Klin Kardiyoloji 1997, 10:37-41

Hipertansiyon, günümüzde mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hipertansiyon iyi tanımlanmış kardiyovasküler bir risk faktörü olup, morbidite ve mortalite oranları kan basıncı düzeyinin yükselmesiyle progressif olarak artmaktadır. Antihipertansif tedavinin amacı özellikle koroner kalp hastalığı ve inme gibi klinik olayların insidansını azaltmaktır (1). İlaç tedavisinin çeşitli kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesindeki faydaları kesin

Geliş Tarihi: 12.08.1996

Yazışma Adresi: Dr.Cemal SAĞ
GATA Kardiyoloji ABD,
06018 Etlik, ANKARA

T Klin J Cardiol 1997, 10

Summary

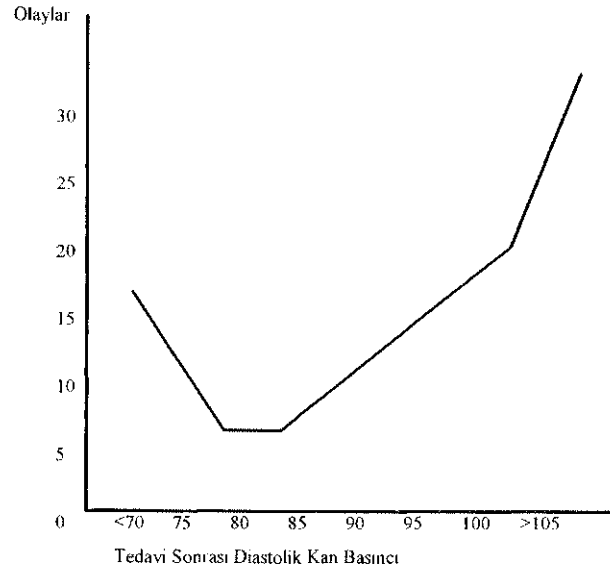
The aim of the antihypertensive treatment is to reduce the incidence of related clinical events, especially coronary heart disease and stroke. We reviewed the medical literature to determine the relationship of hypertension and J-curve. Studies demonstrated a consistent J-shaped relationship for cardiac events and diastolic blood pressure. It is concluded that diastolic blood pressure levels, treated below 80 mmHg, are associated with increased risk of cardiac events. In conclusion, it is reasonable to keep the diastolic pressures in the 80-90 mmHg range and avoid lower pressures, especially in those with an evidence of prior coronary artery disease.

Key Words: Hypertension, J-curve

T Klin J Cardiol 1997, 10:37-41

olarak ortaya konmuşken, koroner olayları önlemedeki başarısızlığı üzerinde çok durulan bir konudur.

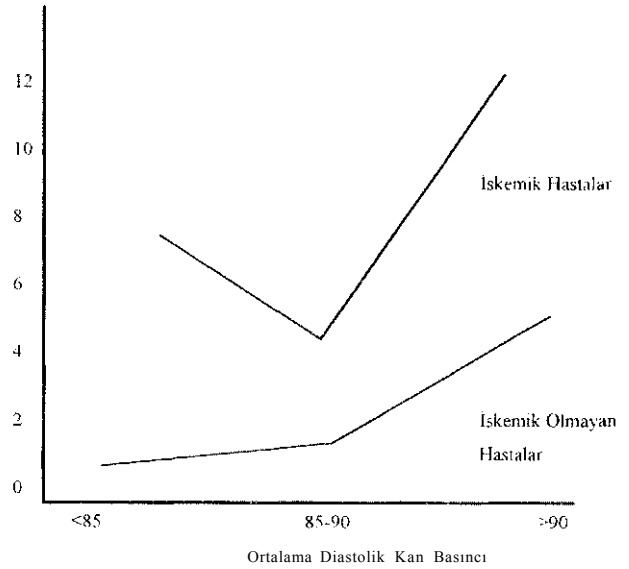
Koroner kalp hastalığından korunmada antihipertansif tedavinin tam bir etki sağlayamamasının çeşitli nedenleri vardır. Bunlardan ilki, aterosklerozun multifaktöriyel kökenli olup, antihipertansif tedavinin kan basıncını regüle edebilmesine karşın diğer risk faktörlerini kontrol altına alamamasıdır. İkinci olarak, yapılan kontrollü çalışmalarda tedavinin süresi tek başına aterosklerozu etkileyecek ölçüde uzun olmamaktadır. Üçüncü olarak, J eğrisinin varlığı kan basıncını aşırı bir şekilde düşürmenin koroner kalp hastalığının önlenmesi konusunda olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.



Şekil 1. J eğrisinin şematik olarak gösterilmesi.

Optimal antihipertansif tedavide kan basıncı hangi düzeylere kadar düşürülmelidir? Son zamanlarda kan basıncını belirli düzeylerin altına düşürmenin üzerinde durulmuş ve kan basıncı değerindeki aşırı düşmelerin pek çok çalışmada koroner arter hastalığını azaltmada etkili olunamamasını açıklayabildiği ileri sürülmüştür (2-4). Bu araştırmacılar kan basıncı ile kardiyak morbidite ve mortalite arasında J şekilli bir eğri ilişkisi bulunduğunu öne sürerek, kan basıncını kritik bir noktanın altına düşürmenin faydalı olamayacağını ve muhtemelen zararlı olabileceğini vurgulamışlardır. Diyastolik kan basıncı belli bir düzeyin altına düşürüldüğünde koroner olaylar ve ölüm sıklığı birden artış göstermektedir. Diyastolik kan basıncı ve kardiyovasküler olaylar bir grafikte gösterildiğinde, aradaki ilişki J şekli oluşturmaktadır (Şekil 1). Diğer bazı yazarlar ise bu görüşe karşı çıkarak geleneksel bir yaklaşımla "kan basıncını ne kadar düşürebilsek hastaya o kadar faydalı olabiliriz" düşüncesiyle hareket etmektedirler (5).

Kan basıncı düzeyim kritik bir noktanın ötesinde düşürmenin, kardiyovasküler komplikasyonları artırma potansiyeline sahip olabilmesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür (3).



Şekil 2. İskemik olan ve olmayan hastalarda, ortalama diyastolik kan basıncı ile miyokard infarktüsüne bağlı mortalite oranının karşılaştırılması.

Hıpertansif hastaların yaklaşık %50'sinde sol ventrikül hipertrofinin bulunduğu ve normal ventrikül ile kıyaslandığında hipertrofik ventrikülün miyokardiyal oksijen tüketiminin artmış olduğu bilinmektedir. Diyastolik kan basıncındaki azalmanın sonucu olarak koroner kan akımında bir düşüş olursa, hipertrofik ventrikül normal ventriküle göre daha kolay iskemik hale gelecek ve iskemik olaylarla karşı karşıya kalabilecektir (6,7).

İkinci olarak koroner arter hastalarında temel korunma mekanizmalarından birisi olan otoregülasyonun diyastolik kan basıncı düzeylerinin azalmasından olumsuz bir şekilde etkilenmektedir (8,9). Normal olarak epikardiyal koroner arterlerden birisi daraldığında daha distaldeki küçük arterler otoregülasyon mekanizmasıyla genişler. Bu distal dilatasyon direnci azaltıp kan akımını arttırmada önemlidir. Agresif bir antihipertansif tedaviyle koroner arter perfüzyon basıncı iyice düşürüldüğünde, bu otoregülasyon mekanizması bozularak iskemi artabilir.

Üçüncü olarak, diyastolik kan basıncını koroner kan akımını azaltacak derecede düşürme kan viskozitesi ve trombosit adhezyon ve agregasyonunun artmasına yol açabilir (10). Bu olay miyokard infarktüsü gelişiminde anahtar bir rol üstlenen trombüs oluşumuna zemin hazırlayabilir.

Son olarak diyastolik kan basıncı düşüklüğünün meydana getirdiği iskemik miyokard ile çevresindeki iyi kanlanan miyokard alanları metabolik bir substrat oluşturmak yoluyla ventriküler aritmilerin oluşmasına yol açabilir (11).

İlk olarak 1979 yılında Stewart ve arkadaşları (12) diyastolik kan basıncının çok fazla düşürüldüğü hipertansif hastalarda miyokard infarktüsü insidansının arttığını ileri sürmüşlerdir. Framingham çalışmasından elde edilen veriler bu görüşü destekleyecek şekilde, tedaviyle 90 mmHg'nın altına düşürülen diyastolik kan basıncı düzeylerinde kardiyovasküler mortalitenin yükselmiş olduğunu göstermiştir (13).

Ancak J eğrisinin var olabileceğini ilk olarak ortaya atan Cruikshank ve arkadaşlarıdır (14). Araştırmacılar İngiltere'de 939 hipertansif hastanın verilerini inceleyerek, tedavi ile 85 mmHg'nın altına düşürülen diyastolik kan basıncı düzeylerinde fatal miyokard infarktüsü sıklığında bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu durum önceki miyokard infarktüsü, angina ya da iskemiye ait EKG değişiklikleri gibi koroner kalp hastalığı bulguları olan hastalar için geçerliken iskemik olmayan hastalar için geçerli değildir (Şekil 2).

EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) çalışmasında hem plasebo hem de antihipertansif tedavi alan hastalarda J şekilli eğrinin varlığı gösterilmiştir (15). İsveç'te 686 orta yaşlı hipertansif erkek hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, diyastolik kan basınçları ile koroner ölüm ya da fatal olmayan miyokard infarktüsü arasında J şekilli bir dağılım olduğu gösterilmiştir (16). Benzer bir J eğrisi hem tedavi hem de plasebo alan yaşlı hastalarla ilgili diğer çalışmalarda da izlenmiştir (17).

Framingham çalışmasındaki 5209 hastanın daha ileri analizlerinde, önceden miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarla koroner arter hastalığı öyküsü olmayan kişiler karşılaştırılmıştır (18). İnfarktüs geçirmiş olan grupta hem tedavi edilen hem de edilmeyen hipertansif hastalarda diyastolik kan basıncı düzeyleri ile ölüm oranları arasında J şekilli bir eğrinin varlığı gösterilmiştir. Bu ilişki koroner arter hastalığı olmayanlarda izlenmemiştir. Buradan bu ilişkinin koroner arter hastalığına özgü olduğu ve ilaca bağlı olmadığı sonucuna varılabilir.

Bu araştırmacılar koroner kalp hastalarında diyastolik kan basıncı düşüklüğünün tedavi durumuna bakılmaksızın potansiyel bir tehlikeye sahip olduğunu ileri sürmektedirler. Cruikshank J eğrisi ilişkisini gösteren çalışmaları özetleyip, J noktasının 80-90 mmHg arasında olduğunu ileri sürmüştür (19).

Hipertansiyon ve J eğrisi ilişkisinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur. Mac Mahan ve arkadaşları 9 major prospektif çalışmada 420.000 hastadan elde edilen verileri değerlendirerek koroner kalp hastalığı ile diyastolik kan basıncı arasında J eğrisi ile ilgili bulgu bulunmaksızın pozitif bir ilişki olduğunu saptamışlardır (5).

Hastaların yoğun tedaviye karşın normal tedaviye randomize edildiği iki çalışmada kan basıncının daha fazla düşürüldüğü yoğun tedavi grubunda koroner mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (20,21). Yaşlı hastalardaki sistolik hipertansiyonla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, bu hasta grubunda altta yatan koroner arter hastalığı prevalansının daha yüksek olmasının beklenmesine karşı J eğrisi izlenmemiştir (22).

SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) çalışmasından çıkarılan sonuçlar, kan basıncı düşürüldüğünde azalmış koroner rezervin J şekilli mortalite eğrisi riskini arttırabileceği hipotezi ile tamamen çelişmektedir (23). Bu çalışma miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu bulunan ve anjiotensin konverting enzim inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda ortalama kan basıncı düzeyi kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen kardiyovasküler mortalite oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Bu durum J eğrisi hipotezi ile çelişmektedir. Benzer olarak miyokard infarktüslü hastalara beta bloker uygulandığında kan basıncı düzeylerinin azalmasına karşın koroner koruyucu etkilerin bulunduğu izlenmiştir (24).

Cruikshank temel olarak J eğrisinin sadece önceden koroner arter hastalığı bulunan kimselerde var olduğunu savunmuştur (19). Geniş populasyon çalışmalarının çoğunda, çalışmaya komplikasyonsuz hipertansif hastalar alındığından koroner arter hastalığı bulunanların sayısı nispeten düşüktür. Bu çalışmalarda J eğrisi fenomenini desteklemeyen sonuçların bulunması bu duruma bağlanabilir. Bununla birlikte önceden koroner arter hastalığı

bulunan grupta J eğrisinin varlığı araştırıldığında sıklıkla bu eğrinin bulunduğunu vurgulamak önemlidir. J eğrisinin varlığını reddeden pek çok araştırma hastaların çoğunluğunu önceden koroner arter hastalığı olmayan kimselerin oluşturduğu çalışmalardır. HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group) çalışmasının daha ileri analizleri gerçekte yoğun tedavi grubunda toplam mortalite oranlarının daha düşük olmasına rağmen, altta yatan EKG değişiklikleri olan hastalar incelendiğinde, bunlarda mortalitenin artmış olduğu gösterilmiştir (21).

J eğrisinin tartışmalı kalmasına karşın, altta yatan koroner arter hastalığı bulunan hipertansif hastalarda varlığını destekleyecek yeterince kanıt olduğuna inanmaktayız. Ancak bu ilişkinin antihipertansif tedavi ile ilişkisi henüz ispatlanmamıştır (25). Zira J eğrisinin varlığı bazı çalışmaların plasebo gruplarında da gösterilmiştir. Bu eğri iskemik olmayan hastalarda da bulunabilir, ancak bu hipotez daha da fazla tartışmalıdır. Bu çalışmaların ışığında, altta yatan koroner arter hastalığı bulunan kişilerin diyastolik kan basınçlarının düşürülmesiyle tehlike altına girmeleri olasıdır. Dolayısıyla koroner rezervleri azalmış, koroner arterlerinde daralma bulunan ve diyastolik kan basıncı kritik bir eşiğin altında olan hipertansif hastaların miyokard risk altına girebileceği ve iskemik olaylara yol açabileceği öne sürülebilir. Ambulatuvar basınçların genellikle klinik basınçlardan daha düşük olduğu bilinmektedir, bu durum özellikle ölçüm hekim tarafından yapıldığında belirgin olmakta ve "Beyaz gömlek etkisi" olarak bilinmektedir (26). Gece kan basıncı düzeyleri nadiren düşerek hipertansif hastaları uykuda risk altına sokabilir (27). Bu durum hastanede ölçülen diyastolik kan basıncını 80 mmHg'nm üzerinde tutmak için önemli bir neden olabilir.

Diyastolik kan basıncı düzeyinin daha fazla düşürülmemesi gereken kritik değeri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda çelişkili olarak kalmıştır. Bazı araştırmacılar (14) 85 mmHg'nm altındaki değerlerin kardiyovasküler riski arttırdığını ileri sürerken, diğerleri (16) 86-90 mmHg arasındaki değerlerin en düşük mortalite oranıyla birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir prospektif çalışmada Mc Closkey ve arkadaşları 84 mmHg'nm en

düşük risk taşıyan değer olduğunu bildirmişlerdir (28). Sonuç olarak 80-90 mmHg arasındaki diyastolik kan basıncı düzeylerinin kabul edilebilir terapötik hedef olduğu düşünülebilir.

Mevcut veriler kan basıncı düzeyleri ile inme arasında J şekilli bir ilişkinin varlığını göstermemektedir (29-31). Bu durumda kan basıncını inme ve beraberindeki mortalite oranlarını düşürecek şekilde azaltmak (70-90 mmHg) akıllıca gibi görülebilir. Maalesef kan basıncını bu derecede düşürmek özellikle bilinen kalp hastalığı olan kişilerde olmak üzere kardiyak olayları presipite edebilir. Dolayısıyla antihipertansif tedavide hekim, serebrovasküler olayları mı, kardiyovasküler olayları mı öncelikli düşünmeli ikilemi ile karşı karşıya kalabilir.

Bu derlemede sunulan çalışmaların şüphesiz bazı sınırlamaları mevcuttur. Örneğin pek çok çalışmada antihipertansif tedavinin hipokalemi, hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi metabolik yan etkileri üzerinde durulmadığı gibi, hiçbir çalışmada kardiyovasküler sonuçları etkilemiş olabilen girişim ve risk faktörlerine de değinilmemiştir. Bu faktörlerin kısmen de olsa gözlenmiş olan J şekilli eğriden sorumlu tutulabileceğini kabul etmek gerekir.

Sonuç olarak diyastolik kan basıncı düzeyleriyle kardiyovasküler risk arasında J şekilli bir ilişkinin varlığı kesin gibi görünmektedir. J eğrisinin en alt noktasının tam olarak belirlenememesine karşın, mevcut veriler 80-90 mmHg arasında olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla özellikle koroner arter hastaları olmak üzere diyastolik kan basıncını 80-90 mmHg arasında tutmaya çalışmak ve daha fazla düşürmekten kaçınmak akıllıca bir yaklaşım olacaktır. Bu konu, daha fazla ve daha detaylı çalışmaların yapılmasına gereksinim göstermektedir. Yine de koroner arter hastalarında antihipertansif tedavi düzenlenirken diyastolik kan basıncının fazla düşürülmesinin mortaliteyi arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Collins R, Mac Mahan S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50:272-98.

2. Craikshank JM, Pennert K, Sorman AE, et al. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta blocker plus other anti-hypertensives. *J Hypertens* 1987; 5:489-98.
3. Berglund G. Goals of hypertensive therapy: Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *Am J Hypertens* 1989; 2:586-93.
4. Kaplan NM, Alderman MH, Flamenbaum DA, et al. Guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:75-7.
5. Mae Mahan S, Peto R, Cutler J, Collins C, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
6. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307:1.362-66.
7. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76:1183-89.
8. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 1976; 53:720-7.
9. Brush JE Jr, Cannon RO III, Sehenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319:1302-07.
10. Svensson GI, Ludstrom A. Hypertension and mortality. *J Chronic Dis* 1982; 35:165-72.
11. LeHeuzy J, Guize L. Cardiac prognosis in hypertensive patients: incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *Am J Med* 1988; 84(Suppl 1B):65-8.
12. Stewart IM, DeG. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1:861-5.
13. Anderson TW. Re-examination of some of the Framingham blood pressure data. *Lancet* 1978; 2:1139-41.
14. Craikshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 329:581-4.
15. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leuw P, Fagard R, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension; report of the European Working Party in the Elderly. *BMJ* 1989; 298:1552-56.
16. Samuelsson OG, Wilhelmson LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990; 8:547-55.
17. Cox JP, O'Brien E, O'Malley K. The J-shaped curve in elderly hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992; 10(Suppl 2): 17-23.
18. D'Agostino RB, Bélanger AJ, Kannel WB, Craikshank JM. Relation of low diastolic pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study. *BMJ* 1991; 303:385-9.
19. Craikshank JM. Coronary flow reserve and the J-curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *BMJ* 1988; 297:1227-30.
20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-67.
21. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. 1-Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242:2562-71.
22. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-64.
23. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1990; 6:547-55.
24. Beta-Blocker Pooling Research Group. The beta-blocker pooling project: subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9:8-16.
25. Cooper J. Hypertension: the cause of the J-curve. *J Hum Hypertens* 1990; 4:1-4.
26. Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1991; 4:844-9.
27. Floras JS. Antihypertensive treatment, myocardial infarction, and nocturnal myocardial ischemia. *Lancet* 1988; 2:994-6.
28. McCloskey LW, Psaty B, Koepsell TD, Aagard GN. Level of blood pressure and risk of myocardial infarction among treated hypertensive patients. *Arch Int Med* 1992; 152:5 13-20.
29. Strandgaard S, Haunso S. Why does antihypertensive treatment prevent stroke but not myocardial infarction? *Lancet* 1987; 2:658-61.
30. Medical Research Council Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. *BMJ* 1988; 296:1565-70.
31. Rabkin SW, Mathewson FAL, Tate RB. Predicting risk of ischemic heart disease and cerebrovascular disease from systolic and diastolic blood pressures. *Ann Intern Med* 1978; 88:342-5.