

Hipertansiyonlu Hastalarda Hidroklorotiazid + Amilorid HCl Kombinasyonunun Etki ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yard.Doç.Dr.Hasan Fehmi TÖRE, Doç.Dr.Ersay IŞIK, Dr.Cihangir UYAN, Dr.Barbaros DOKUMACI,
Dr.Cemal S Afi, Prof.Dr.Oral PEKTAŞ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hipertansiyonlu hastalarda ülkemizde yeni kul- lanılmaya başlanan Hidroklorotiazid- Amilorid HCl kombinasyonunun etki ve yan etkileri plasebo kontrolü olarak araştırıldı.

Yaş ortalaması 53,47,94 olan toplam 50 hastaya (37 kadın, 13 erkek) günde tek doz Hidroklorotiazid 50 mg+ Amilorid HCl 5 mg kombinasyonu verildi. Hastalar da anamnezle tespit edilen ortalama hipertansiyon süresi 61,04 ay (0-360 arasında) idi. 15 hasta plasebo grubu olarak çatişmaya katıldı. Sekonder hipertansiyon, serum kreatinin seviyesi, 1,7 mg/dl den yüksek olan böbrek bozukluğu olanlar, normalden %30 fazla enzim yüksekliği olan karaciğer hastaları, konjeslif kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve plazma renin seviyesi yüksek olanlar çalışmaya alınmadı. Kan tablosu, kolesterol ve serum potasyum seviyelerine olan etkileride değerlendirildi.

Kan basıncı ölçümleri standart yöntemlerle oturma ve yatar pozisyonlarda birer hafta aralarla 4 ay boyunca yapıldı. Rutin biyokimya tetkikleri 4 haftalık aralarla tekrarlandı.

Kan basınçları 2. haftadan sonra düşmeye başladı, 30 hastada 10. hapa sonunda istenilen diyastolik kan basıncı seviyesi 90 mmHg ve altına ulaşıldı. 16. hafta sonunda 9 hastada ise istenilen seviyeye indirilemedi. 4 hastada cilt döküntüleri nedeniyle tedavi kesildi. 4 hastada görülen bulantı, kann ağrısı gibi hafif gasitrointestinal sistem belirtileri ilacın iki doza bölünmesiyle kayboldular. Tedavi öncesi ortalama (\pm SEM) değerleri sistolik 179,76 \pm 3,76 ve diyastolik 113,90 \pm 1,74 mmHg olan kan basınçları tedavi sonunda sistolik 128,35 \pm 3,14 ve diyastolik 82,15 \pm 1,56 mmHg ya düştü ($P<0.001$)

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE EFFECTS AND SIDE EFFECTS OF HYDROCHLOROTHIAZIDE+AMILORIDEHCl FOR THE PATIENTS WITH HYPERTENSION

The effects and side effects of Hydrochlorothiazide+Amiloride HCl combination which has been recently introduced to use in Turkey was evaluated in 50 patients with hypertension (37 female and 13 male). Hydrochlorothiazide 50mg+Amiloride 5 mg was given as single dose daily. Mean age was 53,4 \pm 7,94. Mean duration of hypertension by my history was 61,04 months (range 0-360 months). Fifteen patients was given placebo. Patients were not eligible if following was present; Secondary hypertension, renal disease; serum creatinine more than 1.7 mg/%, hepatic enzymes more than %30 above of normal, congestive heart failure, diabetes mellitus and high plasma renin level. Also the effects of blood picture, serum cholesterol and serum potassium level were evaluated.

The blood pressure was measured by standart methods in different sitting and supine positions during 4 months weekly intervals. Routine biochemistry assays repeated 4 weeks intervals.

The blood pressure started to decrease on 2nd weeks, and reached the target diastolic blood pressure (less than 90 mmHg) at the end of 10th weeks. The medication was stopped due to skin eruptions in 1 patient, and although some nausea and abdominal pain has occurred in 4 patients, all complains resolved by divided dose.

Initial mean systolic blood pressure (\pm SEM) levels 179,76 \pm 3,76, diastolic 113,90 \pm 1,74 mmHg decreased to systolic 128,35 \pm 3,14 and diastolic 82,15 \pm 1,56 mmHg after treatment.

detil Tarihi: 23.11'91

Kabul Tarihi: 21.4.91

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Hasan Fehmi TÖRE

GATA Kardiyoloji Bilim Dalı

Etilik-ANKARA

Sonuç olarak, Hidroklorotiazid+Amilorid HCl tedavisinin hipertansiyonla hastalarda etkili ve emin olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Hidroklorotiazid + Amilorid HCl.

Hipertansiyon günümüzde toplumun büyük bir kesimini etkilemekte ve zamanında gereği gibi tedavi edilmezse, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle uzun sürede ciddi sistemik hastalıklar oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar hipertansiyon sıklığının yaklaşık %15 yerleşmiş hipertansiyon olduğu, bir o kadarında da zaman zaman yükselen kan basıncı ile labil hipertansiyon olduğunu göstermektedir (1,2,3). Özellikle yerleşmiş hipertansiyon tedavi edilmezse başlıca serebrovasküler, periferik vasküler ve koroner kalp hastalıklarına neden olmaktadır. Tedavisi konusunda birçok düzenlemeler yapılmış ve bugün ilk basamak tedavisinin ne olması gerektiği halen tartışmalıdır (4,5,6).

Amerika ve Avrupa'da tiazid diüretiklerinin hipertansiyon tedavisinde ilk ilaç olarak kullanılmaları tavsiye edilmektedir (1,2). Bu uygulamada hipertansiyonun şiddeti ve hastanın yaşı bir fark oluşturmamaktadır. Özellikle yaşlılarda tiazid grubu diüretikler muhtemelen düşük renin seviyesine bağlı olarak tedavide iyi cevap vermekte ve diğer ilaçların kombine edilmesi gerekmemektedir.

Yapılan çalışmalarda gençlerde hipokalemi ve diğer biyokimyasal değişiklikler gösterilmiştir (7). Yaşlı hastalarda iskemik kalp hastalıklarının artan sıklığı ile birlikte düşük serum potasyumu aritmi gibi kardiyovasküler yan etkilerin oluşumunu arttırmaktadır (7,8). Tiazid diüretiklerin dozları ile ilgili yapılan çalışmalarda yeterli bir hipertansif etki alınabilecek miktarlarda ve uzun süre kullanımda serum potasyumunun düştüğü gösterilmiştir (9). Diüretikler HDL ye çok etki etmeksizin LDL seviyesini arttırmak suretiyle total kolesterolün artmasına neden olmaktadırlar. Düşük dozda fakat sürekli, uzun süre diüretik alanlarda kan lipitlerinde ve elektrolitlerinde değişiklikler olduğu birçok çalışmalardan bilinmektedir (7,10,11,12). Özellikle potasyum kaybı kalp hastalıklarında aritmilerin oluşumunda önemli bir mekanizmayı oluşturmaktadır (8,13). Diğer risk faktörlerinin yanında toplumumuzda bir alışkanlık olarak tuz tüketimi oldukça fazladır. Başlıca konsantre tuz kaynakları olan gıdalar, tuzsuz diyetle olan bir kişi tarafından nadiren alınsa bile önemli bir tuz fazlalığı ve buna bağlı olarak hipervolemik oluşturabilmektedir (4).

Türk toplumunun beslenme alışkanlıkları göz önüne alınırsa bizde de birinci basamak ilacın diüretik-

As a result, the combination of Hydrochlorothiazide+Amiloride HCl is an effective and safe treatment in the isolated hypertensive patients.

KeyWords: Hypertension, Hydrochlorothiazide-fAmiloride HCl.

ler olması daha akla uygun görünmektedir. Bu fazla tuz kullanma alışkanlığını dikkate alarak hipertansiyon tedavisinde ilk basamak ilacı olarak ülkemizde yeni olarak kullanıma sunulan Hidroklorotiazid + Amilorid HCl kombinasyonunun etkinliğini ve yan etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışmayı düzenledik.

MATERYAL ve METOD

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Polikliniğine hipertansiyon şikayeti ile müracaat eden hastalardan 5 dakika istirahat sonra oturur durumda sistolik 160, diastolik 95 mmHg'dan yüksek kan basıncı olanlar çalışmaya alındı. Sekonder hipertansiyon, plazma renin seviyesi yüksek, diabetes mellitus, serum kreatinin seviyesi 1,7 mg/dl den yüksek, ve konjestif kalp yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan yaş ortalaması 53,4 ± 7,94 ve 37 kadın 13 erkek toplam 50 hastanın tedaviye başlamadan daha önce kullandığı antihipertansif ilaçları kesildi ve her sabah kahvaltıda sonra tek doz Hidroklorotiazid 50 mg. + Amilorid HCl 5 mg kombinasyonu verildi. Tedaviden önce anamnezle tespit edilen hipertansiyon süresi 0-360 ay. Kan basınçları haftada bir aynı kişi tarafından, aynı koldan 5 dakika istirahat sonra aynı tansiyon aleti ile ölçüldü. Tedaviye başlanacağı gün bütün hataların gizik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları ve vuruları kaydedildi. Kan ve idrar örnekleri alındı. Her ay tekrarlanan kan örneklerinde glisemi, azotemi, kreatinemi, kan elektrolitlerinden Na ve K, ürik asit, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, kolesterol, trigliserit ve HDL-Kolesterol tetkikleri yapıldı.

Hastaların 15'inde plasebo çalışıldı. Bu gruba tüm antihipertansif ilaçları kesilerek dört hafta boyunca şekli ve tadı benzer olan plasebo verildi, Plasebo öncesinde ve her hafta kan basınçları ve vuruları aynı şekilde ölçüldü. Kan ve idrar tetkikleri yapıldı. 4 haftanın sonunda bu grupta da çalışmaya Hidroklorotiazid 50 mg + Amilorid HCl 5 mg verilerek devam edildi. Her hafta yapılan kontrollarda tedavinin etkinliği ve yan etkileri etraflıca sorularak varsa kaydedildi.

İstatistik! analizler, student t testi ve eşleme yöntemi ile anlamlılık değerleri bulundu.

Tablo 1. Tedavi Grubu Sistolik, Diastolik Kan Basıncı Ortalama (± SEM) Değerleri (mmHg).

	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diastolik kan basıncı (mmHg)
Başlangıç	179,76 ± 3,76	113,90 ± 1,74
4. hafta	149,27 ± 3,29	97,9# ± 2,38
8. hafta	141,06 ± 2,82	88,33 ± 1,75
12. hafta	131,46 ± 3,09	84,17 ± 1,64
16. hafta	128,35 ± 3,14	82,15 ± 1,56

Tablo 2. Plasebo Grubu Sistolik, Diastolik Kan Basıncı Ortalama (± SEM) Değerleri (mmHg)

	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diastolik kan basıncı (mmHg)
Başlangıç	181,46 ± 2,74	112,48 ± 1,94
Plasebo sonu	179,57 ± 3,48	110,84 ± 1,67

Tablo 3. Tedavi Grubu Na ve K Ortalama Değerleri

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
Başlangıç	136,81 ± 1,09	3,87 ± 0,07
8. hafta	140,05 ± 0,97	4,60 ± 0,15
16. hafta	138,75 ± 1,33	3,88 ± 0,16

BULGULAR

Çalışma süresince ve her ay ölçülen kan basıncı ortalaması (± SEM) değerleri sırasıyla sistolik 179,76 ± 3,76 - 149,27 ± 3,29 - 141,06 ± 3,09 - 128,35 ± 3,14 mmHg ve diastolik 113,90 ± 1,74 - 97,20 ± 2,38 - 88,33 ± 1,75 - 84,17 ± 1,64 - 82,15 ± 1,56 mmHg olarak bulundu. Sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Başlangıç kan basıncına göre bulunan bu değerler istatistik olarak anlamlı bulundu (P<0.001).

Plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı ortalaması (± SEM) değerleri sırasıyla sistolik 181,46 ± 2,74 - 179,57 ± 3,48 mmHg ve diastolik 112,48 ± 1,94 ± 1,67 mmHg olarak bulundu ve sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler istatistik olarak anlamsız bulundu (P>0,05)

Araştırılan kan testlerinden kan sayımları, glisemi, azotemi, kreatinemi, trigleserid, kolesterol, Na ve K değerleri tedavi öncesi ve sonrası normal limitler arasında bulundu ve istatistik olarak anlamsızdı (Tablo 3) (P>0.05).

TARTIŞMA

Hipertansiyon genellikle sinsi başlayan ve ilerleyici seyir göstererek tüm organ ve sistemleri bozan bir özellik göstermektedir. Bir çok yazarlarca hipertansiyon tedavisinin çeşitli basamaklarda yapılması önerilmektedir (3). Ancak ilk basamak tedavisi olarak hangi grup seçilirse seçilsin tedavi prensiplerinin başlıcası bu ilacın devamlı olarak kullanılmasının gereğidir. Böylece devamlı olarak kullanılan ilaçlarda önceleri hafif olan yan etkiler zamanla iyileşerek daha belirgin olmaktadır, Antihipertansif tedavideki özellik 1)Seçilecek ilk basamak ilacın ne olacağı 2)Sürekli uzun süre kullanımda çıkabilecek yan etkilerin neler olacağı önem kazanmaktadır. Özellikle gençlerde ilk

basamak ilacın betabloker ajanlar veya ACE inhibitörleri olması önerilse de toplumumuzda tuz tüketimi genellikle fazladır. Tuza duyarlı hastalarda proksimal tubuluslarda sodyum reabsorpsiyonunun aşırı arttığı saptanmış ve bu itrah bozukluğunun böbrek dopamin mobilizasyonundaki yetersizlikle ilgili olduğu belirlenmiştir. Özellikle sıcak ve rutubetli iklimde uyum sağlanabilmesi için renal dopamin sentezi veya mobilizasyonu azalmakta, sodyum itrahi gerçekleşmemektedir (14). Hipertansif hastaların %50'sinde tuz yüklemesi adrenajik sistemi, angiotensin II ve böbrek vasküler sistem cevaplarını belirgin etkilemez, diğer %50'sinde ise tuza değişik derecelerde duyarlıdır. Bu hastalar diüretiklere iyi cevap verirler. Hipertansif hastaların günde 5 gramdan fazla (100mEq)sodyum almamaları tavsiye edilmektedir (5). Yapılan çalışmalarda tiazidlerin sodyum eksikliği oluşturduğu gösterilmiştir (11). Ancak birçok hipertansif hastanın bu miktardan fazla tuz aldığı bir gerçektir. Çalışmamızda kan sodyumu normal sınırlar içinde kaldı, tedavi öncesi ve sonrası fark istatistik yönden anlamsızdı (P>0,01). Tedavi ile itrah edilen sodyuma rağmen kan sodyumunun normal düzeyde kalması buna karşılık kan basıncının düşmesi günlük alınan sodyum miktarının gerekenden fazla olabileceği fikrini ve elde edilen bu sonuçları toplumumuzda ilk basamak ilacı olarak diüretiklerin kullanılması fikrini destekler gibi görünmektedir.

Uzun süre kullanılan ilaçlardaki istenmeyen etkiler konusunda diüretiklerde biyokimyasal parametrelerde değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (10). Total kolesterol artırırlar, bu artış LDL artışı ile oluşmaktadır. HDL çok fazla etkilenmemektedir. Keza diüretik-

lerVLDL nin artışına bağlı olarak plasmatrigliseridlerini arttırmaktadırlar (15). Çalışmamızda kolesterol, trigliserid, HDL-Kolesterol üzerine ve karaciğer fonksiyon testleri azotemi, glisemi üzerine olumsuz etkisi bulunmadı, tedavi öncesi ve sonrasında normal limitler içinde kaldıkları ve farkları istatistiki olarak anlamsızdı.

Tiazidlerin potasyum üzerine etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Potasyum eksikliğinin özellikle kardiovasküler sistem üzerine olan kötü etkisi nedeniyle potasyum tutucu bir diüretikle kombine edilmesiyle bu olumsuz etkiden korunulmaktadır. Yaşlılarda aterosklerotik kalp hastalıkları sıklıkla hipertansiyonla birlikte olmaktadır. Hipertansif hastaların yaklaşık %30unda asemptomatik koroner kalp hastalığı bulunur. Sessiz iskemiyeye ve ani ölümlere daha sık rastlanmaktadır (16). Potasyum seviyesinin düşüklüğü disritmilerin oluşmasında başlıca etkidir. Potasyum itrahının önlenmesinin iskemik kalp hastalığı onları hayati önemi vardır. Ani ölüm oranını arttırmaktadır (17). Çalışmamızda serum potasyum değeri öncelerine göre yüksek bulunmuşsa da istatistiki olarak anlamlı değildi ve hastalarımızda herhangi bir htm bozukluğu şikayeti ve bulgusu görülmedi. Tedavide alınan cevaplar yeteriydi, 2. haftadan itibaren kan basınçları düşmeye başladı. 10. hafta sonunda 30 hastamızda yeterli kan basıncı düşüşü elde edildi. 16. hafta sonunda 9 hastada hala yeterli kan basıncı düşüşü elde edilemedi. Muhtemelen diğer başka faktörlerin araya girdiği hipertansiyon nedeniyle bu hastalar betabloker ve ACE inhibitörü ile kombine edildi. 1 hastada ciltte döküntüler ilk hafta içinde oluştu. Hipersensitivite ve allerjik nedenlerle oluştuğunu düşündüğümüz hastada ilacı kesmek zorunda kalındı. Baş ağrısı, kann ağrısı, zaman zaman bulantı şikayetleri olan 5 hastamızda ilaç sabah ve akşam iki doza bölünerek verildi ve tedaviye devam edildi. Muhtemelen yan etkileri arttıracığı, ilacın rahatça alınmasını etkileyeceği ve hastanın ilaca isteksiz olmasına, tedavinin kesilmesine neden olacağı düşünüldüğünden dozu arttırmadık, bu dozda alınması yeterli kan basıncı düşüşünü sağladı.

Sonuç olarak, başka hastalıklarla komplike olmamış izole hipertansiyonlarda hidroklorotiazid + amilorid HCl kombinasyonunun etkin olduğu ve ilk basamak ilacı olarak kullanılabilmesi kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Buhler FR, Doyle A E, Epstein FH, et. al.: Guidelines for the treatment of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting. Hypertension 394-397,1983.
2. The 1984 Report of the joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, Arch Intern Med 131:1053-1057,1984.
3. World Health Organization Expert Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, Arch Intern Med 140:1280,1980.
4. The 1980 Report of The joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, Arch Intern Med 140:1280,1980.
5. Fröhlich ED.: Antihypertensive Therapy: Newer concepts and agents. Cardiology 72:349, 1985.
6. Holgreve II, Distler A, Michaelis J. et al.: Verapamil versus hydrochlorothiazide in treatment of hypertension Br Med J 299:881-886,1989.
7. Kaplan NM: Our Appropriate concern about hypokalemia. Am J Med. 77:1-4,1984.
8. Holland OB: Diuretic-induced hypokalemia and ventricular arrhythmias. Drugs 28 (Suppl.1) 86-92,1984.
9. Beerman B, Groschinsky-Grind M: Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of drug. Eur J Clin Pharmacol 13:195-201, 1978.
10. Chait A: Effects of Antihypertensive Agents on Serum Lipids and Lipoproteins Am J Med 86:(Suppl. IB): 5-7, 1989.
11. Friedman E, Shadel M, Halkin II, Farfel Z; Thiazide-, induced hyponatremia. Ann Intern Med 110:24-30,1989.
12. Medical Research Council Working Party: MRC trial of the treatment of mild hypertension: Principal results. Br Med J 291:97-104,1985.
13. Harrington JT, Isner JM, Kassierer JP: Our National Obsession with potassium. Am J Med 73:155-159,1982.
14. Lee M.R.: Salt, renal dopamine and essential hypertension. Triangle: 26:1,1987.
15. Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids; Evidence, mechanism and implications. Arch Intern Med 1145:1102-1105,1985.
16. Dunn FG; et. al.: Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. Am J Cardiol 60:191,1987.
17. Borhani NO: Left ventricular hypertrophy, arrhythmias and sudden death in systemic hypertension. Am J Cardiol 60:131,1987.