

ORJİNAL YAZI

## Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Losartanın Hipertansif Hemodiyaliz Olgularında Ambulatuvar Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Alpaslan ERSOY\*, Canan ERSOY\*\*, Kamil DİLEK\*\*\*, Mehmet USTA\*\*\*\*, Mustafa GÜLLÜLÜ\*\*\*, Mahmut YAVUZ\*\*\*, Mustafa YURTKURAN\*\*\*

\* Yard.Doç.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\* Uzm.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

\*\*\* Prof.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

\*\*\*\* Uzm.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

### ÖZET

Bu çalışmada, 28 hipertansif hemodiyaliz olgusunda anjiyotensin reseptör antagonisti losartanın ambulatuvar kan basıncı (AKB) üzerine etkisi araştırıldı. Olgular 2 gruba ayrıldılar. Losartan grubundaki 17 olgu 16 hafta boyunca 50-100 mg/gün losartan tedavisi aldı. Kontrol grubundaki 11 olgu ise herhangi bir tedavi almadı. Tüm olgularda hemen tedavi öncesi ve sonrası prediyaliz 24 saatlik AKB takibi yapıldı. Losartan grubunda 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerindeki tedavi sonrası değişiklikler tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında, gün boyu SKB dışındakiler anlamlı olarak azaldı. Fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece gece boyu ortalama SKB ve DKB'ndaki değişiklikler arasında fark vardı (sırasıyla  $-\%6 \pm 9$ 'a karşılık  $\%1 \pm 4$  ve  $-\%8 \pm 12$ 'ye karşılık  $\%1 \pm 7$ ,  $p>0.05$ ). Tedavi sonrası losartan grubunda SKB'nı 140 ile 160 mmHg arasında okuma oranı (%20), kontrol grubundan (%70) daha düşüktü. Losartan grubundaki iki olgunun diurnal varyasyonu düzeldi. Losartan grubunda gece boyu SKB'nı  $>140$  mmHg ve 24 saatlik ve gece boyu DKB'nı  $>90$  mmHg okuma yüzdeleri anlamlı azaldı. Losartan tedavisi olgular tarafından iyi tolere edildi.

Sonuç olarak, hipertansif hemodiyaliz olgularında losartanın kan basıncını ve basınç yükünü azalttığı ve daha iyi gece boyu kan basıncı kontrolü sağladığı kanaatine vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz. Hipertansiyon. Anjiyotensin reseptör blokajı. Losartan. Ambulatuvar kan basıncı.

### The effect of Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Hemodialysis Cases

#### SUMMARY

In this study, the effect of angiotensin II receptor antagonist losartan on ambulatory blood pressure (ABP) in 28 hypertensive hemodialysis cases was investigated. The cases were divided into two groups. Seventeen cases in losartan group received 50 to 100 mg/day losartan for 16 weeks. Eleven cases in control group did not receive any medication. In all cases, predialysis 24-hour ABP monitoring was performed just before and after the treatment. In the losartan group, when posttreatment changes in the 24-hour, daytime and nighttime systolic blood pressure (SPB) and diastolic blood pressure (DBP) values compared with pretreatment, the values except daytime SBP were significant decreased. But, there was only a difference between the changes in nighttime SBP and DBP when compared with control group ( $-\%6 \pm 9$  vs  $\%1 \pm 4$  and  $-\%8 \pm 12$  vs  $\%1 \pm 7$ ,  $p>0.05$ , respectively). After the treatment, the SBP reading rate between 140 to 160 mmHg (20%) in the losartan group was lower than the rate of the control group (70%). The diurnal variations of two cases in the losartan group were improved. The percentages of nighttime SBP reading  $>140$  mmHg, and 24-hour and nighttime DBP readings  $>90$  mmHg in the losartan group were significantly decreased. All cases tolerated losartan therapy well.

As a result, we concluded that losartan lowered blood pressure and pressure load in hypertensive hemodialysis cases and provided better nighttime blood pressure control.

**Key Words:** Hemodialysis. Hypertension. Angiotensin receptor blockade. Losartan. Ambulatory blood pressure.

Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) etiyolojisine bağlı olarak değişmekle birlikte hemodiyaliz (HD) hastalarının %80-90'ında sistemik hipertansiyon (HT) saptanmaktadır. Bu hasta grubunda morbidite ve mortaliteden birinci sırada sorumlu olan sebep

kardiyovasküler olaylar ve buna yol açan en önemli etmen de HT olduğundan, HD hastalarında kan basıncı (KB) düzeylerinin yakın izlemi ve HT'un etkin bir şekilde tedavisi gerekmektedir<sup>1-4</sup>.

HD hastalarında "volüme kontrolüne cevap veren" ve "volüm kontrolüne cevap vermeyen veya renine bağımlı" olmak üzere başlıca iki tip KB cevabı mevcuttur<sup>1,2</sup>. Ayrıca, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncının (AKB) ölçüldüğü çalışmaların çoğunda sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçlarının arttığı ve diurnal ritmin bozulduğu, böylece zayıf bir KB kontrolünün yapıldığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Yeterli volüm kontrolüne rağ-

Geliş Tarihi: 08.03.2002

Kabul Tarihi: 22.07.2002

Yard.Doç.Dr.Alpaslan Ersoy  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim dalı, 16059 Görükle - BURSA  
Tel: 0.224.4428030  
Fax: 0.224.4428046  
e-mail: alpersoy@uludag.edu.tr

men HT'un sebat ettiği hastalarda antihipertansif ilaç kullanılmalıdır. HD hastalarının %58-83'ünde KB kontrolü için antihipertansif tedavi gerektiği bildirilmektedir<sup>6</sup>. Bu grup hastalarda diüretikler dışında antihipertansif ilaçların her grubu kullanılabilir<sup>7</sup>.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>8</sup>. ACE inhibitörlerine benzer antihipertansif etkinliğe ve düşük bir yan etki insidensine sahiptirler<sup>9</sup>. Losartanın, kronik böbrek yetmezlikli hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir<sup>10</sup>. HD hastalarında daha önce ACE inhibitörleri ile tanımlanan anafilaktoid reaksiyonların etiyojisinde, AN69 membranı tarafından Hageman faktörün aktivasyonu nedeniyle bradikinin salınmasındaki artış ve bunların yıkıma uğrayamaması olduğu düşünülmektedir<sup>11</sup>. Losartan ise bradikinin metabolizmasını etkilememektedir<sup>12</sup>. Son zamanlarda Saracho ve ark.<sup>13</sup>, losartanın HD hastalarında güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Literatürde HD hastalarında losartanın antihipertansif etkinliğinin AKB ile değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, HD hastalarında losartanın ambulatuar arteriyel kan basıncı ve diurnal ritm üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu prospektif, açık etiketli ve kontrollü çalışma, Haziran 1999 – Şubat 2000 tarihleri arasında hemodiyaliz ünitemizde SDBH tanısıyla en az 6 aydır kronik diyaliz tedavisi gören Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine<sup>14</sup> göre hafif veya orta derecede hipertansif 28 HD olgusunda yapıldı. Altı aydan daha kısa yaşam süresi beklenen terminal hastalığı, böbrek hastalığı dışında kronik hastalığı, gebelik veya laktasyon durumu ve losartana karşı aşırı duyarlılığı olmayan 18-70 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların 8'i hipervolemi sorunu olmayan ve interdialitik kilo değişikliklerinin 4 kg'ın üstünde olmadığı bilinen, 6 ardışık HD seansında prediyaliz ortalama SKB'nın 140 ve/veya ortalama DKB'nın 90 mmHg üzerinde seyrettiği, antihipertansif ilaç kullanmayan kişilerden oluşuyordu. ACE inhibitörleri dahil herhangi bir antihipertansif ilaç kullanan ve KB normal sınırlarda bulunmayan kalan 20 olgunun ise tedavileri kesilerek en az 2 haftalık bir yıkanma dönemi (wash-out period) geçirmeleri sağlandı. Tüm olguların çalışmaya katılmak için onayları alındı.

Olgulara tam bir fizik muayene ile elektrokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik araştırma yapıldı. Çalışma kapsamındaki olguların daha önceden önerilen diyet alışkanlıkları değiştirilmedi (protein: 1.2 gr/kg/gün, kalsiyum: 1200 mg/gün, inorganik fosfor: 600 mg/gün ve NaCl: 4 gr/gün). Reverse Osmosis yöntemiyle elde edilen deiyonize su ve litrede 3.5 mEq/L elemental kalsiyum ve 35 mEq/L asetat içeren diyalizat ile volüm kontrollü diyaliz yapıldı.

Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldılar, 17 olguya 16 hafta boyunca her sabah aynı saatte günde bir kez 50 mg oral losartan (Cozaar tb, Merck Sharp Dohme) tedavisi uygulandı (losartan grubu). İki haftada bir yapılan

vizitler sırasında 6 olguda doz 100 mg/güne yükseltildi. Kalan 11 olguya ise herhangi bir antihipertansif ilaç verilmedi (kontrol grubu). Tüm olgularda hemen tedavi öncesi ve 16 hafta sonra, hafta başı HD seansından önceki günde 24 saatlik AKB takibi yapıldı. AKB takibi intraarteriyel KB ölçümleri için geçerli hale getirilmiş taşınabilir, invazif olmayan, tam otomatik KB kaydedici (ABP Monitor, Space Labs Medical Inc., Redmond, Washington, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Kaydedici 24 saatlik süre boyunca, gün boyu 30 dakikalık aralarla, gece boyu ise hastanın uykusunu bölmek amacıyla 60 dakikalık aralarla ölçüm almak üzere ayarlandı. Kayıtlar her zaman sabah aynı saatte başlatıldı ve 24 saatlik süre boyunca uygulandı. Bu süre boyunca, olguların normal günlük yaşamlarını sürdürmelerine izin verildi. Her ölçüm alınırken hareketsiz kalmaları söylendi.

Her olgu için SKB, DKB, ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atımı ile ilgili 24 saatlik, gün boyu (sabah 08'den akşam 23'e) ve gece boyu (gece 23'den sabah 08'e) ortalama, maksimal ve minimal değerler elde edildi. Bunun yanısıra her olgu için 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu >140 mmHg SKB ve >90 mmHg DKB okuma yüzdelerinin ortalama değerleri alındı. Bütün ölçümlerin %10'undan fazlası eksik veya yanlış olduğunda kayıtlar analize dahil edilmedi. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi süresince 2 hafta aralıklarla olguların diyaliz öncesi (DÖ) ve sonrası (DS) vücut ağırlıkları kaydedildi. İlaça bağlı gelişebilecek anafilaksi ve benzeri yan etkiler açısından hastalar takip edildi. 2 haftalık vizitler sırasında hastaların yakınmaları kaydedildi.

Tüm sonuçlar, ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edildi. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon signed rank test, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U-testi veya eşleştirilmemiş serilerde Student's t-test ve oranların karşılaştırılmasında ise Fisher exact test kullanıldı. Gruplardaki yüzde değişiklikleri standart bir biçimde hesaplamak için [(Tedavi sonrası – Tedavi öncesi) x 100 / Tedavi öncesi] formülü kullanıldı. p değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Başka merkezlere transfer olan losartan grubundaki 2 ve kontrol grubundaki 1 olgu dışında kalan 25 olgu çalışmayı tamamladılar. Grupların karakteristik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grubun ortalama yaşı, vücut kitle indeksleri, diyaliz süreleri, cinsiyet oranları ve haftalık diyaliz seans sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Her iki grupta yer alan olguların HT süreleri, yaklaşık ideal kuru ağırlıkları ve çalışma boyunca tespit edilen interdialitik minimal veya maksimal kilo değişiklikleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo II). Her iki grubun çalışma süresince (+2. ile +16. haftalar arasında) kaydedilen DÖ ve DS vücut ağırlıkları birbirleriyle karşılaştırıldığı zaman aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

## Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Losartanın... Kan Basıncı Üzerine Etkisi

**Tablo I-** Losartan ve kontrol grubunda olguların karakteristikleri

	Losartan grubu (n 15)	Kontrol grubu (n 10)
Ortalama yaş (yıl)	36.7 ± 13.9	41.2 ± 16.1
Cinsiyet (K/E)	7/8	2/8
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 ± 4.5	23.1 ± 5.9
Diyaliz süresi (ay)	63.4 ± 38.1	39.3 ± 36.8
Haftalık diyaliz seansı sayısı	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Primer Hastalıklar		
İdiopatik	7	6
Hipertansif nefroskleroz	2	1
Glomerulonefrit	2	2
Amiloidoz	1	-
Polikistik Böbrek Hastalığı	1	-
Akut Tubuler Nekroz	1	-
Piyelonefrit	1	1
HBSAg (+) (n) (%)	2 (13.2)	4 (40)
Anti-HCV (+) (n) (%)	7 (46.6)	3 (30)
Eritropoietin kullanımı (n) (%)	12(80)	6 (60)

**Tablo II-** Her iki gruptaki olguların hipertansiyon süreleri, ideal kuru ağırlıkları, interdiyalitik maksimal veya minimal kilo değişiklikleri\*

	Losartan grubu (n 15)	Kontrol grubu (n 10)
Hipertansiyon süresi (ay)	60 ± 69 (8-228)	81 ± 69 (6-204)
İdeal kuru ağırlıkları (kg)	59 ± 13 (32-85)	60 ± 15 (33-82)
İnterdiyalitik min. kilo değişikliği (kg)	2.5 ± 0.4 (2-3)	2.7 ± 0.4 (2-3.5)
İnterdiyalitik maks. kilo değişikliği (kg)	2.6 ± 0.5 (2-3.5)	3.0 ± 0.4 (2.5-4)

\*p>0.05.

Losartan tedavisi sonrası elde edilen 24 saatlik ortalama SKB, DKB ve OAB değerlerindeki azalmalar anlamlı bulundu, fakat kontrol grubunda bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Her iki grubun tedavi öncesi değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Losartan ve kontrol grubunda ortalama SKB (-%5 ± 9'a karşılık -%0.8 ± 11), ortalama DKB (-%8 ± 11'e karşılık -%0.8 ± 8) ve OAB (-%6 ± 11'e karşılık %0.6 ± 5.8) değerlerinde oluşan yüzde değişiklikler arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Losartan grubunda tedavi sonrası gün boyu ortalama DKB ve OAB değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı azalmasına karşın (p<0.05), ortalama SKB'ndaki azalma istatistiki anlama ulaşmadı. Her iki gruptaki gün boyu ortalama SKB, DKB ve OAB'ndaki yüzde değişiklikler arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla -%6 ± 13'e karşılık %1.2 ± 8; -%13 ± 28'e karşılık %1 ± 13 ve -%6 ± 10'a karşılık %1.9 ± 8). Gece boyu ortalama SKB, DKB ve OAB düzeyleri, losartan tedavisi ile anlamlı azalırken kontrol grubunda anlamlı değişmedi. Her iki grubun gece boyu ortalama SKB ve DKB'ndaki yüzde değişiklikler arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla -%6 ± 9'a karşılık %1 ± 4 ve -%8 ± 12'ye karşılık %1 ± 7). OAB'larındaki yüzde değişiklikler arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi (-%6 ± 11'e karşılık %0.9 ± 5). Olguların 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu ortalama kalp hızlarında anlamlı bir değişiklik olmadı. Her iki gruptaki yüzde değişiklikler arasında da fark yoktu (Tablo III).

**Tablo III-** Her iki gruptaki olguların 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu ambulatuvar SKB, DKB, OAB ve kalp hızı değerlerindeki değişiklikler

	24 saat		Gün boyu		Gece boyu	
	TÖ	16.hafta	TÖ	16.hafta	TÖ	16.hafta
SKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	158±13	149±21a	156±14	148±23	159±15	149±52a
Kontrol (n 10)	148±4	149±9	147±6	149±11	148±5	151±8
DKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	101±10	93±13b	102±11	94±14a	101±10	92±16a
Kontrol (n 10)	93±7	94±7	93±7	94±9	91±10	93±9
OAB (mmHg)						
Losartan (n 15)	121±10	113±16a	121±11	113±15a	121±10	112±18a
Kontrol (n 10)	110±3	111±4	110±5	112±5	109±7	110±7
Kalp hızı (atım/dak)						
Losartan (n 15)	79±11	77±8	82±12	80±9	76±11	74±8
Kontrol (n 10)	80±7	83±6	83±8	84±7	76±8	81±7

a : p<0.05, grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

b: p<0.01, grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, TÖ: Tedavi öncesi.

Çalışma sonrası her iki gruptaki SKB ve DKB'larının hangi düzeylerde kontrol altına alındığı değerlendirildi (Tablo IV). Losartan grubunda sadece AKB takibi ile 140<SKB≤160 mmHg ölçme oranı (%20), kontrol grubuna göre (%70) anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05, Odds oranı 0.1071, %95 güven aralığı: 0.01681-0.6831). Diğer oranların karşılaştırmalarında anlamlı fark yoktu.

**Tablo IV-** Onaltı hafta sonra olguların 24 saatlik ortalama AKB takibi ile SKB ve DKB kontrol düzeyleri

	Losartan n (%)	Kontrol n (%)
SKB>160 mmHg	5 (33.3)	1 (10)
140<SKB≤160 mmHg	3 (20)	7 (70) a
SKB≤140 mmHg	7 (46.6)	2 (20)
DKB>90 mmHg	8 (53.3)	4 (40)
DKB≤90 mmHg	7 (46.6)	6 (60)

a : p<0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı.

AKB: ambulatuvar kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı.

Çalışma sonrası her iki grupta da 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu SKB ve DKB değerlerinin kaç mmHg değiştiği incelendi. Onaltı hafta sonra losartan ve kontrol grubunda 24 saatlik ortalama SKB ve DKB'larındaki değişiklikler arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla -8.4 ± 15.6 mmHg'ya karşılık 2.2 ± 8.6 mmHg, p: 0.0522 ve -8.7 ± 11.7 mmHg'ya karşılık 1.0 ± 9.4 mmHg, p: 0.0545). İki grubun gün boyu ortalama SKB ve DKB'ndaki değişiklikler arasında da anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla -8.6 ± 18.2 mmHg'ya karşılık 1.7 ± 12.4 mmHg ve -7.6 ± 12.5 mmHg'ya karşılık 1.3 ± 12

mmHg). Fakat iki grubun gece boyu ortalama SKB ve DKB değışiklikleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla  $-9.6 \pm 16.1$  mmHg'ya karşılık  $2.9 \pm 6.4$  mmHg ve  $-9.2 \pm 12.5$  mmHg'ya karşılık  $1.2 \pm 7.5$  mmHg,  $p<0.05$ ).

Losartan grubundaki olguların diurnal varyasyonu değerlendirildi. 24 saat boyunca SKB değerlerinde sabah 08<sup>30</sup>'dan itibaren tüm gün ve gece 04<sup>00</sup>'e kadar, DKB'nda ise saat 06<sup>00</sup> ile 21<sup>30</sup> arasında anlamlı düşmeler gözlemlendi. Saat 22<sup>00</sup>'den sabah 05<sup>00</sup>'e kadar ki DKB değışiklikleri anlamsızdı. Losartan tedavisi öncesi diurnal varyasyon bozulmuş 8 (%53.3) olgunun, 2'sinde tedavi sonrası diurnal varyasyon düzeldi.

Tedavi sonrası maksimal ve minimal SKB veya DKB değışiklikleri de değerlendirildi. Losartan grubunda 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu ortalama minimal SKB ve DKB değerlerinde tedavi sonrasında görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat ortalama maksimal SKB ve DKB'nda görülen azalmalar istatistiksel anlamda ulaşmadı. Kontrol grubunda ise sadece 24 saatlik ve gün boyu ortalama maksimal SKB'nda anlamlı artışlar gözlemlendi (Tablo V).

**Tablo V-** Onaltı hafta sonra olguların 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu AKB takibi ile ortalama minimal ve maksimal SKB ve DKB değerlerindeki değışiklikler

	24 saat		Gün boyu		Gece boyu	
	TÖ	16.hafta	TÖ	16.hafta	TÖ	16.hafta
Min. SKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	134±11	120±17a	138±14	127±16a	141±14	128±24a
Kontrol (n 10)	126±10	125±14	127±9	126±17	136±18	136±11
Maks. SKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	183±20	179±29	179±20	177±29	179±19	174±28
Kontrol (n 10)	165±11	174±13a	163±13	171±16b	160±11	166±12
Min. DKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	82±9	71±12a	86±13	76±12b	87±10	77±17a
Kontrol (n 10)	76±12	75±9	77±14	76±9	76±11	76±8
Maks. DKB (mmHg)						
Losartan (n 15)	121±14	111±17	118±15	110±18	117±12	117±12
Kontrol (n 10)	111±12	114±12	106±10	110±10	113±16	108±18

a :  $p<0.01$ , grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

b :  $p<0.05$ , grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

AKB: ambulatuar kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, TÖ: tedavi öncesi.

16 hafta sonra olgularda, 24 saatlik SKB'nı 140 mmHg'dan ve DKB'nı 90 mmHg'dan daha yüksek okuma yüzdeleri değerlendirildi. Losartan tedavisi alan grupta, gece boyu SKB'nı 140 mmHg'dan (%99.7  $\pm$  0.6'dan %87.9  $\pm$  25.2'ye,  $p<0.05$ ) ve 24 saatlik (%82.1  $\pm$  20.4'den %60.9  $\pm$  32.7'ye,  $p<0.05$ ) ve gece boyu (%95.8  $\pm$  7.6'dan %74.1  $\pm$  34.6'ya,  $p<0.01$ ) DKB'nı 90 mmHg'dan yüksek okuma yüzdelerinde anlamlı bir düşüş oldu. Kontrol grubunda ise 24 saatlik, gün boyu ve gece boyu DKB'nı 90 mmHg'dan yüksek okuma yüzdeleri anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ).

Losartan tedavisi alan olgularda hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerinde, serum PTH düzeylerinde, eritropoietin dozlarında, üre azalma oranlarında (URR) ve Kt/V değerlerinde anlamlı değışiklik saptan-

madı. Ayrıca, her iki grupta bu parametrelerdeki yüzde değışiklikler arasında da fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Çalışma dönemi boyunca ilaca bağlı tedavinin kesilmesini gerektiren belirgin bir yan etki izlenmedi. Diyaliz seansı sırasında veya sonrasında sadece 4 olgunun SKB'ları bir seansta 75 veya 80 mmHg olarak ölçüldü.

## Tartışma

Bu çalışmada anjiyotensin II reseptör antagonisti losartanın kronik HD olgularında AKB üzerine etkisi ve güvenilirliği araştırıldı. Sonuçlarımız, 16 hafta boyunca günde bir kez uygulanan 50/100 mg losartan tedavisinin hafif veya orta derecede hipertansif HD olgularında, kalp hızını etkilemeden KB'nı azalttığını düşündürmektedir. Fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece gece boyu KB'ndaki azalmaların daha anlamlı olduğunu gözlemledik. Tedavi sonrası olgularımızın SKB değerlerinde ortalama 8.4 mmHg, DKB değerlerinde 8.7 mmHg'lık anlamlı azalma saptadık. Literatürde HD hastalarında losartanın antihipertansif etkinliğini inceleyen birkaç çalışma mevcuttur<sup>9,13,15</sup>. Losartanın KB'nı azaltmada etkili olduğu ve hastalarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmektedir. Fakat bu çalışmalarda AKB takibi yapılmamıştır. Bir başka çalışmada da renal fonksiyon bozukluğu olan esansiyel HT'lu hastalarda 3 ay süreyle tek başına ya da 12.5 mg hidroklorotiyazid ile birlikte 50 mg/gün losartan uygulanmasının, 5-10 mg/gün amlodipin tedavisine göre SKB ve DKB'nı daha anlamlı azalttığı gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Joint National Committee'nin (JNC) altıncı raporuna<sup>17</sup> göre, SKB ve DKB'larının 120 ve 80 mmHg'nın altında olması idealdir. Bir çalışma grubu<sup>18</sup>, raporunda kronik böbrek yetmezlikli ve renovasküler HT'lu hastalarda hedef KB'nı 130/85 mmHg olarak tavsiye etmiştir. Diyaliz tedavisi gören birçok hastada istenen ortalama hedef KB 150/90 mmHg'nın altındaki bir değerdir<sup>19,20</sup>. Bununla birlikte, Saracho ve ark.'nın<sup>13</sup> çalışmasında HD hastalarında iyi bir KB kontrolü sağlama yüzdesi düşüktü. 6. ayın sonunda olguların %22'sinde KB 140/90 mmHg'nın ve %60'ında 160/90 mmHg'nın altındaydı. Onların hastalarının yarısı 60 yaşın üzerinde olduğundan 160/90 mmHg'lık sınırı iyi KB kontrolü olarak kabul ettiler. Bizim losartan alan olgularımızın %20'sinde SKB 140 ile 160 mmHg arasında ve %46.6'sında 140 mmHg'nın altında, %33.3'ünde ise 160 mmHg'nın üstündeydi. Sadece %46.6 olguda DKB 90 mmHg'dan daha düşüktü. Fakat çalışma grubumuzdaki olguların yaş ortalamaları Saracho ve ark.'ninkinden<sup>13</sup> çok daha düşüktü (36.7  $\pm$  13.9 yıla karşılık 55.5  $\pm$  15 yıl) ve losartan tedavisi ile hastaların yarısından biraz fazlasında SKB ve DKB kontrolü hedeflenen düzeyin üstünde kaldı. Şayet, Saracho ve ark. gibi düşünürsek, losartan SKB'nı kontrol etmede nispeten daha başarılıydı. Ayrıca, losartanla bu düzeyde bir kontrol, diyaliz seansı sırasında hipotansiyon ataklarında bir artışa yol açmayabilir. Çünkü, hipotansiyon gelişmesi nörohumoral uyarılmaya ve böylece sol ventrikül hipertrofinine ve dolayısıyla morbidite ve mortalite artışına yol açabilir<sup>21</sup>. Losartan tedavisi alan sadece 4 olgumuzda, bir diyaliz seansı sırasında veya

## Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Losartanın... Kan Basıncı Üzerine Etkisi

çıkışında olan ama devam etmeyen asemptomatik hipotansiyonla karşılaştık. Losartan tedavisi, SKB yüksekliğinin daha ön planda olduğu HD hastalarında daha uygun olabilir.

Kronik HD tedavisindeki hastaların çoğu hipertansif olmasına rağmen, çoğunluğunda KB iyi kontrol edilememektedir<sup>22,23</sup>. Yeterli volümün diyalizle uzaklaştırılmaması, diyalize dirençli HT'un başlıca nedenidir<sup>21,24</sup>. HD hastalarında KB ve interdiyalitik kilo alımı arasındaki korelasyonu inceleyen veriler tartışmaya yol açmaktadır<sup>21,25,26</sup>. Savage ve ark.<sup>27</sup> da ortalama interdiyalitik kilo alımı ile sol ventrikül kitle indeksi ve KB değişikliği arasında korelasyon saptamamış; aşikar volüme bağımlı HT olsa bile interdiyalitik KB değişikliklerinin interdiyalitik sıvı alımı ile ilgili olmadığı sonucuna varmışlardır. Buna karşın, çalışma boyunca olgularımızın ağırlıklarında anlamlı bir artış gözlemlenmedi. Tüm olgularımızda ultrafiltrasyon hedeflerimize ulaştık ve çalışma boyunca diyaliz yeterliliğini gösteren Kt/V değerlerinde de anlamlı bir değişiklik tespit etmedik. Bu hastalarda KB kontrolünde ilave faktörlerin önemi olabilir. Örneğin, eritropoietin tedavisinin KB'ni etkileyebileceği bilinmektedir. Eritropoietin ile tedavi edilen böbrek yetmezlikli hastaların yaklaşık 1/3'ünde 10 mmHg veya üzerinde KB artışı gözlenmiştir<sup>28</sup>. Olgularımızın önemli bir kısmı eritropoietin tedavisi alıyorlardı. Fakat, çalışma süresince her iki grupta da hem eritropoietin dozlarında hem de hemogloblin düzeylerinde anlamlı bir artış olmadı.

Charra<sup>29</sup> uzun süreli ve yavaş hemodiyaliz antihipertansif tedaviye gerek kalmaksızın hemodiyaliz hastalarının %95'inde KB'ni kontrol edeceğini düşünmektedir. Gerçi uzun süreli diyaliz, böbrek yetmezliğinde biriken bir nitrik oksid sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetil L-arginin'in uzaklaştırılmasını sağlayabilir. Böylece endotele bağımlı vasküler relaksasyon oluşur ve KB düşebilir<sup>30</sup>. Bununla birlikte önceki çalışmalar volüme bağımlı olmayan HT'da bir faktör olarak uygunsuz renin anjiyotensin sistemi aktivitesi ve efferent sempatik sinir aktivitesi artışı gibi diğer faktörlerin dahi rol oynayabileceğini vurgulamaktadırlar<sup>31-33</sup>. Tedaviye uyumsuzluk problemi olmayan olgularımızdan bazılarında KB'nin losartan tedavisi ile arzu edilen düzeylerde olmamasının nedeni muhtemelen KB artışından aynı mekanizmaların sorumlu olmamasıdır. Bu nedenle, 24 saatlik AKB takibi, seçilmiş hipertansif HD olgularında KB kontrolünü daha doğru değerlendirmek amacıyla yararlı bir yöntem olabilir.

Sağlıklı kişilerde KB gün içinde diurnal varyasyon göstermektedir. Diurnal varyasyon kronik böbrek yetmezliğinde bozulmuş olabilir. Gece boyunca yüksek KB değerini koruyan diurnal varyasyonu bozulmuş hipertansif hastalarda (non-dippers) uç-organ hasarının, diurnal varyasyonu koruyan hipertansif hastalara (dippers) göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. AKB takibi kayıtlarının, hedef organ hasarı ile izole klinik KB ölçümlerinden daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmektedir<sup>34</sup>. Farmer ve ark.<sup>35</sup>, 68 HD hastasında (ortalama yaşları, 53 ± 18 yıl) gün boyu KB'ni ortalama 146/85 mmHg ve gece boyu KB'ni 141/81 mmHg olarak kaydettiler. Bu hastaların %82'sinde anormal

diurnal ritim tespit ettiler. Ayrıca diyaliz tedavi süresi ve diurnal ritim KB seviyeleri arasında da ilişki olmadığını buldular. Losartan grubumuzdaki olguların %53.3'ünde diurnal ritim bozulmuştu. Losartan tedavisi sonrası ise bu oran %40'a düştü. SKB genellikle gün boyu ve gece boyu anlamlı azalırken, DKB sadece gün boyu anlamlı azaldı. Anlamlı olmamasına rağmen bu gözlem, en azından bazı olgularda losartan tedavisinin diurnal ritmi tekrar düzenleyebileceğini düşündürmektedir.

Antihipertansif tedavinin, 24 saatlik basınç üzerine etkisi genellikle gün boyu ve gece boyu basınç üzerine olan etkisi ile yakından bağlantılıdır. Gün boyu ve gece boyu KB HT'a eşlik eden uç organ hasarı ile ilişkili olduğundan dolayı klinik açıdan önemli olabilir<sup>36</sup>. Çalışmamızda losartan tedavisi, tedavi öncesi dönemine kıyasla hem gün boyu hem de gece boyu SKB ve DKB'larını anlamlı düşürdü. Fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece gece boyu KB'ndaki düşmeler anlamlıydı. Buna karşın, 24 saat boyunca SKB veya DKB'nda gözlenen maksimal yükselmeler anlamlı azalmadı. Ayrıca 24 saatlik süre boyunca AKB takibi ile kaydedilen anormal KB okumalarının yüzdesi olarak tanımlanan KB yükü losartanla anlamlı azaldı. Dolayısıyla anormal yüksek KB'nin kalpte neden olduğu yük de azalmış oldu. Fogari ve ark.<sup>37</sup>, hafif orta dereceli esansiyel HT'lu hastalarda 24 saatlik AKB takibi ile losartan ve valsartanın etkinliğini karşılaştırdılar. 1 ay süre ile 50 mg/gün losartan 24 saatlik anormal SKB okuma yüzdesini 59'dan 35.4'e, DKB okuma yüzdesini ise 41.2'den 20.3'e anlamlı düşürdü. Bu gözlemler önemlidir. Çünkü HT'u olan hastalarda kronik KB aşırı yükü miyokardiyal ve vasküler hasara neden olur. KB yükünün kardiyak ve vasküler anormallikler açısından rastlantısal veya ortalama 24 saatlik AKB takibi değerlerine göre daha iyi bir belirleyici olduğu düşünülmektedir<sup>38</sup>. Sonuçta, losartanın HD olgularında kan basıncı yükünü de azaltabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda diyaliz sırasında veya sonrasında sadece 4 olguda hipotansiyon problemi oldu. Semptomatik değildi ve tedavinin kesilmesini gerektirmedi. ACE inhibitörleri ve AN69, polisulfon ve diğer sentetik membranların birlikte kullanıldığı hastalarda bildirilen anafilaktoid reaksiyonları<sup>11</sup> olgularımızda gözlemlenmedi.

Çalışmamızın sonuçları losartan tedavisinin, HD hastalarında KB'ni ve basınç yükünü azalttığını ve yan etki profilinin düşük olduğunu göstermektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HT'un hedef organ komplikasyonları yönünden önemli olan gece boyu KB kontrolü dışında losartanın üstünlüğünün olmadığını gözlemledik. Sonuçta anjiyotensin II reseptör antagonisti losartan, hipertansif HD hastalarında seçilebilecek uygun ve güvenilir antihipertansif ilaçlar arasında düşünülebilir.

## Kaynaklar

1. Campese VM, Bigazzi R. Hypertension in chronic renal failure, dialysis, and transplantation. In: Glasscock RJ (ed). Current Therapy in Nephrology and Hypertension. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1992. 391-405.

2. Ertürk Ş. Hipertansiyon. Akpolat T, Utaş C (eds). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık; 2001. 184-6.
3. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S92-8.
4. Amann K, Rychlik I, Miherberger-Miltény G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S78-85.
5. Scribner BH. Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients: yes or no? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2599-601.
6. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-8.
7. Salem MM, Bower J. Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 737-40.
8. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: Focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-7.
9. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium and angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-5.
10. Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther* 1997; 19: 604-16.
11. Verresen L, Waer M, Vanrenterghem Y, Michielsen P. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336: 1360-2.
12. McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, Reid JL. Losartan, an orally active angiotensin (AT(1)) receptor antagonist: A review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacology Therapeutics* 1997; 74: 181-94.
13. Saracho R, Martin-Malo A, Martinez I et al. Evaluation of the losartan in hemodialysis (ELHE) study. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S125-9.
14. 1999 World Health Organisation International Society of Hypertension Guide lines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
15. Toto R, Shultz P, Raji L et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; 31: 684-91.
16. Fernandez-Andrade C, Russo D, Iversen B. Comparison of losartan and amlodipine in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S120-4.
17. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH/NHLBI. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group: 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1938-47.
19. Cheigh JS. What are the unique aspects of antihypertensive therapy in dialysis patients? *Semin Dial* 1994; 7: 170-2.
20. Highlights from the 1996 Core Indicators Project for hemodialysis patients. HEFA. *Dial Transplant* 1997; 26: 188-95.
21. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 705-19.
22. Raine A, Margreiter R, Brunner F. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 2: 7-35.
23. Rahman M, Dixit A, Donley V et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498-506.
24. Martinez-Maldonado M: Hypertension in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S67-72.
25. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF et al. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 453-9.
26. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: 118-24.
27. Savage T, Fabbian F, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2308-11.
28. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 74-9.
29. Charra B. Control of blood pressure by long slow haemodialysis. *Blood Purif* 1994; 12: 252-8.
30. MacAllister R, Vallance P. Nitric oxide in essential and renal hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1057-65.
31. Herrera-Acasta J. Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1992; 22: 702-12.
32. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB et al. Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 978-81.
33. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 32: 1912-8.
34. Arık N. Giriş, tanımlamalar ve kan basıncı ölçümü. Arık N, Korkmaz M (eds). Hipertansiyon. İstanbul: Format Matbaacılık; 1999. 10-4.
35. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J et al. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2301-7.
36. The SAMPLE Study Group: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
37. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A et al. Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: Results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Therapeutic Res* 1999; 60: 195-206.
38. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrini M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1991; 81: 528-36.