.

Hipertansiyon İlaçları Günün Hangi Saatinde Alınmalı?

Dr. Oğuz Kayabaşı

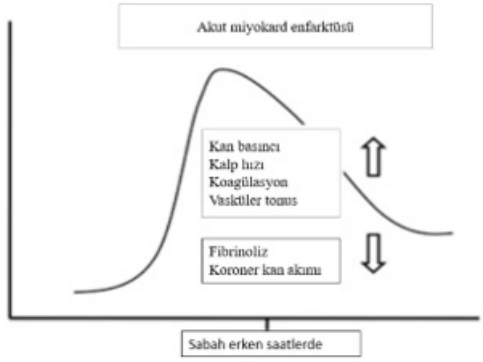
Hipertansiyon İlaçları Günün Hangi Saatinde Alınmalı?

Dr. Oğuz Kayabaşı

Çankırı Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Kronoterapi, bir hastalığın tedavisi sırasında ilaç ile elde edilebilecek maksimum fayda ile birlikte ilaç yan etkilerini ritmik değişimlere göre minimum seviyeye indirmeyi amaçlamaktadır. Bir hastalık seyrinde günlük değişimler görülmesi halinde kronoterapik yaklaşım gerekmektedir. Kronoterapinin amacı, ilacın en çok gereksinim olduğunda en yüksek dozda alınması, ihtiyacın azalması durumunda düşük dozda kullanılmasıdır.

Kan basıncı regülasyonu sırasında sirkadiyen ritim göz ününde bulundurulmalıdır(1). Sirkadiyen ritim, hipotalamus içinde suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenir. Sirkadiyen ritim esnasında endojen ve ekzojen faktörler rol alır. Endojen faktörlere bağlı olarak kan basıncı sabah erken saatlerde belirgin bir artış ile birlikte gün içinde aktif dönemde daha yüksek değerlere ulaşırken gece uyku sırasında düşüş göstermektedir(2, 3). Sabah erken saatlerde kan basıncı, kalp hızı, koagülasyon ve vasküler tonus artarken fibrinoliz ve koroner akım azalmaktadır (figüre 1)(4). Kan basıncındaki sabah dalgalanması miyokard enfarktüsü, ventriküler aritmi, inme ve koroner stent tıkanıklıklarını artırmaktadır. Sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir azalma, tüm majör kardiyovasküler olaylarda %20, koroner arter hastalığında %20, inmede %35, kalp yetersizliğinde %40 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde ise %10-15'lik bir azalma sağlamaktadır(5).



Şekil 1: Sabah erken saatlerde akut miyokard enfarktüsünü tetikleyen başlıca intrinsik faktörler(4)

Hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmalar ambulatuvar kan basıncı ölçümleri sonrası uykudaki kan basıncı ortalamasının, gündüz ve 24 saat kan basıncı ortalamasına göre kardiyovasküler hastalık riski ile daha ilişkili olduğunu göstermiştir(6, 7). Noktürnal kan basıncı gündüz kan basıncına oranla %10 ile %20 arasında azalma gösteriyorsa fizyolojik olan dipper patern, %10'un altında bir azalma gösteriyorsa non-dipper patern, %20 ve üzerinde bir azalma gösterirse aşırı dipper patern olarak adlandırılırken kan basıncında artış olması durumu ise ters dipper patern olarak sınıflandırılmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhitörleri(ACEi) ile yapılan çalışmalarda gündüz ve akşam tedavileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında gündüz ve gece verilen ACEi gün boyu etkili kan basıncı düşüşü sağlamıştır. Ancak akşam verilen tedaviler uykudaki kan basıncını daha fazla düşürerek non dipper paterndeki hastaların dipper paterne dönmesini sağlamıştır(8-10). Ayrıca ACEi kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkilerden biri olan öksürük ise tedavi saati 22.00'a çekilerek şikayetlerin gerileyebileceği bildirilmiştir(11).

Antijotensin reseptör blokerleri ise ACEi gibi sıkça kullanılan antihipertansif ilaç grubudur. Yapılan kronoterapi çalışmalarında gündüz ve gece dozlaması ile ACEi benzer olarak gündüz ve gece verilen grupta gün boyu etkin kasıncı düşüşü sağlanırken gece tedavi verilen hastalarda uykudaki kan basıncı daha fazla düşerek non dipper paternin dipper paterne döndüğü vurgulanmıştır(12-14).

Amlodipin dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olup 19 randomize kontrollü çalışma sonucu yapılan bir meta analizde, alınma zamanından bağımsız olarak gün boyu kan basıncını etkin düşürmüştür. Gece alınan grupta ise noktürnal kan basıncı daha fazla düşmesi sonrası non dipper hastalarda bu yaklaşımın kan basıncı kontrolünde tedavi zamanlaması için bir seçenek olabileceği belirtilmiştir(15).

Kronoterapi ile ilgili yapılan MAPEC (kardiyovasküler olayların öngörüsü için ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu)

çalışması en az 1 hipertansiyon ilacı kullanan hastaların sabah kalktıktan sonra ve gece yatmadan önce ilaç kullanmasının kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini araştırmıştır(16). Bu çalışmaya ortalama yaşları 55,6 olup 2156 hasta dahil edilmiş, çalışma sonucunda sabah ve gece tedavisinin kan basıncı kontrolü üzerine arasında fark bulunmamaktadır. Ancak uyku zamanı kan basıncı düşüşü gece yatmadan önce tedavi alan grupta belirgindir, bununla ilişkili olarak hastalarda kardiyovasküler hastalık riskin de azaldığı bildirilmektedir.

Bir diğer kronoterapi çalışması ise HYGIA çalışmasıdır(17). Çok merkezli randomize kontrollü yapılan bu çalışma yaklaşık 10 yıl sürmüş, medyan takip süresi 6,3 yıl ve 19084 hasta dahil edilmiştir. Hastalar sabah veya yatmadan önce tüm antihipertansif ilaçlarını kullanmıştır. Hastalar ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda 1752 hastada kardiyovasküler olay görülürken, gece tedavi alan grupta bu olayların sıklığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha azdı. Gece tedavi grubunda uyku sırasındaki kan basıncı ortalaması ve uykudaki kan basıncı düşüşü hipertansiyona bağlı kardiyovasküler riskin en önemli belirteçleridir.

MAPEC ve HYGIA çalışmaları hipertansiyon tedavisinde kronoterapi açısından önemli çalışmalar olmasına rağmen gerek tek merkezli ve az hasta sayısı bakımından MAPEC çalışması, gerekse ilaç sınıflarının gruplar arasında dengeli olmamasıyla HYGIA çalışması önemli kısıtlılıklar göstermiştir. TIME (Gündüz ve gece tedavisinin karşılaştırılması) çalışması ise 2011 ve 2018 yıllarında bu kısıtlılıkları gözeterek 21104 hastanın katılımıyla yapılmıştır. Çalışmanın amacı akşam antihipertansif ilaç kullanımının sabah tedavisine göre kardiyovasküler sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini karşılaştırmak ve akşam tedavisinin yan etkilerinin hastalar tarafından tolere edilip edilemeyeceğini saptamaktı(18). Sabah tedavi verilen grupta 390, akşam tedavi verilen grupta 362 hastada primer sonlanım (vasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme) gerçekleşmiştir. Çalışma sonunda majör kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısında sabah ve akşam grubunda istatistiksel olarak fark saptanmamıştı. Akşam tedavi grubunda tedavi zamanına uyumsuzluk daha fazlaydı. Ayrıca diüretik kullanan hastalardan 617'si tedavi saatini değiştirmek zorunda kaldıklarını belirtti. Diüretik ilaç zamanını değiştirenlerin 71'i sabah grubunda olup 546'sı akşam tedavi grubundaydı. Sonuç olarak tedavi zamanlamasının kardiyovasküler olaylar üzerine herhangi bir etkisi olmayıp, hastaların tedavilerini ilaca bağlı istenmeyen yan etkilerin en az zaman diliminde almalarını önermiştir.

Antihipertansif ilaç tedavisini düzenlerken ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) önemli yer almaktadır. AKBM hastaların gün boyu ve gece uykudaki kan basıncını değerlendirmemizi sağlarken antihipertansif ilaç kronoterapisinde klinisyenlere yol göstermektedir. Kronoterapi çalışmalarına baktığımız zaman sabah ve akşam antihipertansif ilaç kullanmanın kan basıncına etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir. Akşam antihipertansif ilaç kullanan hastaların sabah kullananlara göre gece uykudaki kan basıncı daha düşük olup, non dipper paterni olan hastaların dipper paterne dönebileceği vurgulanmıştır. Hastaların kan basıncı düzenlemesinde sadece klasik sabah tedavisinden farklı olarak AKBM ile bireye özgü tedavi saatinin düzenlenmesi etkili ve kolay bir yöntem olabilir.

Kaynak

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(11):1165-73.
2. White WB. Relating cardiovascular risk to out-of-office blood pressure and the importance of controlling blood pressure 24 hours a day. The American journal of medicine. 2008;121(8):S2-S7.
3. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. Neuron. 2012;74(2):246-60.
4. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and the onset of cardiovascular events. Hypertension Research. 2016;39(6):383-90.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957-67.
6. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. The Lancet. 2007;370(9594):1219-29
7. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. Archives of internal medicine. 2008;168(21):2340-6.
8. Witte K, Weisser K, Neubeck M, Mutschler E, Lehmann K, Hopf R, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics, and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1993;54(2):177-86.
9. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. Journal of hypertension. 1997;15(2):205-11.
10. Kuroda T, Kario K, Hoshide S, Hashimoto T, Nomura Y, Saito Y, et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. Hypertension research. 2004;27(1):15-20.
11. FUJIMURA A, EBIHARA A, SHIIGAI T, SHIMADA K, TAGAWA H, GOMI T, et al. Amelioration of enalapril-induced dry cough by changing dosing time from morning to evening; a preliminary trial. Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1999;30(5):741-4.
12. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. Journal of Hypertension. 2005;23(10):1913-22.
13. Tofe Povedano S, Garcia De La Villa B. 24-Hour and Nighttime Blood Pressures in Type 2 Diabetic Hypertensive Patients Following Morning or Evening Administration of Olmesartan. The Journal of Clinical Hypertension. 2009;11(8):426-31
14. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. Hypertension. 2007;50(4):715-22.
15. Luo Y, Ren L, Jiang M, Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: a

meta-analysis. Reviews in cardiovascular medicine. 2019;20(2):91-8.
16. Hermida RC, Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. Chronobiology international. 2007;24(4):749-75.
17. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moya A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European heart journal. 2020;41(48):4565-76.
18. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. The Lancet. 2022;400(10361):1417-25.