



HT Bülteni, Özel Sayı "Güncel Kılavuzlar Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi"

Hipertansiyon Çalışma Grubu
Başkan: Alparslan Birdane
Önceki Başkan: Doğan Erdoğan
Başkan Yrd.: Hüseyin Uyarel
Üye: Enbiya Aksakal
Üye: Ali Yıldız

Kan basıncı ölçümleri ve hipertansiyon tanısı:

Dr. Alparslan Birdane

4

Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri:

Dr. Hüseyin Uyarel

6

İlaç tedavisi başlanması ve hedef değerler:

Dr. Cem Barçın

8

Antihipertansif ilaç seçimi:

Dr. Doğan Erdoğan

12

Antihipertansif kombinasyon tedavisi:

Dr. Fatih Sinan Ertaş

14

Özel hasta gruplarındaki hipertansiyona yaklaşım:

Dr. Enbiya Aksakal

16

Dirençli hipertansiyona yaklaşım:

Dr. Ali Yıldız

20

Tedavideki yeni gelişmeler ve cihaz tedavisi:

Dr. M. Sıddık Ülgen

22

Son söz: Hipertansiyon'da beklentiler

Dr. Serap Erdine

24

Başlarken...**Saygıdeğer Meslektaşlarım,**

Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından üç ayda bir yayınlanacak bültenin ilk sayısı ile karşınızdayız. TKD resmi web sitesinde online olarak yer alacak bültenlerin her sayısı; hipertansiyonla ilgili güncel ve pratik bilgiler yanı sıra, haberler, toplantılar ve yeni çalışmaların özetlerinin bulunduğu zengin bir içerikle çıkacak. Bu ilk sayımızda geçtiğimiz senenin kılavuzlar açısından oldukça yoğun bir yıl olması nedeniyle "Güncel kılavuzlar ışığında Hipertansiyon tanı ve tedavisi" konusu ele alındı. Değerli yazarlarımız tarafından yeni kılavuzlar genel hatlarıyla gözden geçirilerek dikkatlerinize sunuldu. Hipertansiyon çalışma grubumuz derneğimizin himayesinde özellikle yeni hipertansiyon kılavuzlarının ele alınacağı bilimsel mahalli toplantılar da düzenleyecektir.

Değerli meslektaşlarım; sizleri Hipertansiyon çalışma grubumuzun faaliyetlerine hem fikren hem de fiilen katkı ve destek vermeye davet ediyorum. Sizlerden gelecek öneriler alanımızla ilgili kısa ve uzun vadede planlayacağımız bilimsel proje ve çalışmalara yön verecektir. Bu bülten vesilesi ile yapılan bütün bilimsel faaliyetlerde hizmeti geçmiş olan hocalarımıza ve arkadaşlarımıza teşekkürü bir borç biliyor, bundan sonra da emekleri geçecek meslektaşlarımıza şimdiden şükranlarımı sunuyorum.

Saygılarımla,

Alparslan BİRDANE
HT Bülteni, Özel Sayı Sorumlusu

Hipertansiyon Bülteni, Özel Sayı

Kan basıncı ölçümleri ve hipertansiyon tanısı <i>Alparslan BİRDANE</i>	4
Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri <i>Hüseyin UYAREL</i>	6
İlaç tedavisi başlanması ve hedef değerler <i>Cem BARÇIN</i>	8
Antihipertansif ilaç seçimi <i>Doğan ERDOĞAN</i>	12
Antihipertansif kombinasyon tedavisi <i>Fatih Sinan ERTAŞ</i>	14
Özel hasta gruplarındaki hipertansiyona yaklaşım <i>Enbiya AKSAKAL</i>	16
Dirençli hipertansiyona yaklaşım <i>Ali YILDIZ</i>	20
Tedavideki yeni gelişmeler ve cihaz tedavisi <i>M. Sıddık ÜLGEN</i>	22
Son söz: Hipertansiyon'da beklentiler <i>Serap ERDİNE</i>	24



Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kan Basıncı Ölçümleri ve Hipertansiyon Tanısı:

Hipertansiyon (HT) tanısı için kan basıncını (KB) doğru ölçmek gereklidir. Kan basıncı ölçümünü etkileyen pek çok durum vardır. Bunlar; hastaya ait, ölçene ait ve ölçüm yöntemine ait faktörlerdir. Hipertansiyon tanısındaki standart ölçüm yöntemi olarak halen ofiste ölçülen KB alınmaktadır. Kan basıncını ölçümde onaylı oskultatuar veya osilometrik yarı otomatik sfigmomanometre cihazları kullanılmalı ve bunların periyodik kontrol kalibrasyonları yapılmalıdır. Hastayla ilk karşılaşmada her iki kolundan tansiyonu ölçmeye gayret etmeliyiz. Bilekten veya parmaktan ölçümler tercih edilmemeli, hastanın kolu manşon çapları olmayacak şekilde kalın olması durumunda kullanılmalıdır. Her 2 kol arası 10 mmHg'dan fazla fark varsa yüksek olan kol kullanılır. Hipertansiyon tanısı koyarken oturur pozisyonda en az iki vizitte 1 dk arayla en az iki KB ölçümü alınmalı, ikisi arasındaki fark yüksekse ilave ölçüm yapılmalı ve ortalamaları alınmalıdır. Atriyum fibrilasyon (AF) gibi aritmiler durumunda ardışık ölçümler yapılarak doğruluğu arttırılmalıdır. Diyabetiklerde, yaşlılarda, otonomik yetersizliği olanlarda ve postural hipotansiyon şüphesi bulunanlarda ilk muayenede ve icap ettiğinde hasta ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılmalı, sistolik KB 20, diyastolik KB 10 mmHg'dan daha fazla azalmışsa ortostatik hipotansiyondan bahsetmelidir. Bütün hipertansif hastalarda istirahat kalp hızını tesbit etmek ve özellikle AF gibi aritmi varlığını tesbit için nabıza bakılmalıdır. Hipertansiyonun tanımı genel olarak tüm HT kılavuzlarında sistolik 140 ve/veya diyastolik 90 mmHg ve üzeridir. Sadece ASH/ISH-2014 HT Kılavuzunda 80 yaş üstü için sistolik 150 mmHg üzerinin HT olarak ele alınmasından bahsedilmiştir.

Ofis KB ölçümleri ne kadar standart şartlar altında yapılırsa yapılsın burada; KB'nın tabiatının değişken oluşu, beyaz önlük etkisi, kişinin tansiyonunun sabah ve akşam farklılıkları, ölçüm yaparken rakamın yuvarlanması gibi problemler vardır. Bunun için ofis dışı ölçüm yöntemleri olarak evde ve ambulatuvar KB ölçümleri kullanılmaktadır. Tıbbi ortamdan uzakta KB'nı daha güvenilir yansıtırlar. Hem çok sayıda KB ölçümü alınabilir ve hem de 24 saat için tekrarlanabilirlikleri iyidir. Bunlar hem tanıda, takipde ve prognozu göstermede önemli oldukları gibi hem de gereksiz tanı ve tedaviyi, ziyaret sayısı ve ilaç sayısının azaltılmasında da rolleri vardır. Evde ve ambulatuvar KB ölçümleri birbirini tamamlayıcıdır. Ofis ölçümleri ofis dışı ölçüme göre genelde daha yüksektir ve bu fark ofis KB arttıkça artmaktadır. Ofis dışı KB ölçüm yöntemleri; beyaz önlük HT şüphesi (ev ölçümü normal, ofis ölçümü yüksek KB), maskeli HT şüphesi (ev ölçümü yüksek, ofis ölçümü normale yakın KB), hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin tanımlanması, ofis KB'daki ciddi değişkenlikler, otonom, postprandiyal, postural ve ilaca bağlı hipotansiyon şüphesi, gebelerde ofis ölçümü yüksek ve preeklampsisi şüphesi, gerçek ve yalancı dirençli HT' un tanımlanmasında kullanılmalıdır. Evde KB ölçümü; onaylı cihazlarla koldan hastanın kendisinin KB'nı ölçmesidir. Genel tansiyon ölçüm kuralları geçerli olup hastaya önceden anlatılmalıdır. Tanı aşamasında 7 gün (en az 3-4 gün) sabah ve akşam yemekten evvel ölçülecek, ilk gün ölçümleri dikkate alınmadan 6 günün ortalaması alınacaktır. Yaşam tarzı ve davranış tedavisi gereken HT gibi kronik hastalıklarda, hastayı tedavi sürecinin içine çekmenin başarıda önemli rol oynadığını bilmeliyiz.

Diğer avantajları arasında; basit ve ucuz bir yöntem olması, çok sayıda ölçüme ve uzun süreli takibe imkan sağlaması (gün içi, günler, haftalar, aylar), tedavinin günün değişik saatlerindeki etkinliğini ve uzun süreli etkinliğini değerlendirme imkanı, beyaz önlük etkisinin olmaması, tekrarlanabilirliğinin, prognoz gösterme özelliğinin ve hasta kabulünün iyi olmasıdır. Hastanın ilaca uyumunu artırır ve kan basıncı kontrol oranını artırmaktadır. Dezavantajları; Hasta eğitimi gerekmesi, doğru olmayan cihaz kullanım riski, ölçüm hataları, hasta ölçtüğü KB değerlerini yanlış aktarabilir, sık tansiyon ölçümünden kaynaklanabilecek anksiyete, KB ölçüm sonucuna göre hasta tarafından doktora danışmadan ilaç değişimi, uyku sırasında ölçüm yapılamaz, sık erken vuru veya AF varlığında osilometrik cihazlar iyi netice vermez. Ambulatuvar KB ölçüm yönteminde

otomatik cihazlar ile 15-30 dk da bir ölçüm yapılacak şekilde ayarlanır. Bu ölçümün spesifik endikasyonları arasında; ofis KB ile evde KB ölçümü arasındaki belirgin farklılıklar, dipping durumunun belirlenmesi (gece KB değerlerinin gündüze göre % 10-20 arasında azalması), nokturnal HT şüphesi, KB değişkenliğinin belirlenmesi sayılabilir. İhtiyaç olduğunda bu 3 KB ölçüm yönteminin kombinasyonundan yararlanılmalıdır. ESC/ESH 2013 HT kılavuzuna göre; HT tanısını doğrulamak, HT tipini anlamak, hipotansif epizodları saptamak ve kardiyovasküler risk öngörü gücünü artırmak için ofis dışı KB ölçümleri düşünülebilir (**IIa-B**). Ofis dışı KB ölçümleri için endikasyona, ulaşılabilirliğe, kolaylığa, maliyete ve uygunsa hastanın tercihinine de göre evde KB takibi ve ambulatuvar KB takibi düşünülebilir (**IIb-C**).

Ölçüm yöntemlerine göre Hipertansiyon Sınır Değerleri

Ölçüm yöntem kategorisi	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Ofis	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar			
Gündüz (uyanıkken)	≥135	ve/veya	≥85
Gece (uyurken)	≥120	ve/veya	≥70
24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Evde	≥135	ve/veya	≥85



Prof. Dr. Hüseyin UYAREL
Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tedavide Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada ve ülkemizde kardiyovasküler (KV) ve renal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olup çok sık karşılaşılan bir durumdur. Ülkemizde 16 milyon HT hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla hem insanlara yüklediği risk hem de ülke ekonomisine olan maliyeti nedeniyle erken tanınıp tedavi edilmesi gereken bir patoloji olduğu hepimiz tarafından bilinen bir gerçektir.

Yükselmiş kan basıncı (KB) birçok çevresel ve genetik faktör ile bu faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Çevresel faktörler içinde (diyet, fiziksel inaktivite, toksinler, psikososyal faktörler) diyet en önemli yeri tutmaktadır. Diyet denilince akla ilk gelen sodyum alımının azaltılması ve kilo kaybı gelir. Özellikle DASH diyetinin KBnı azaltmadaki önemli katkısı kanıtlanmıştır. Hipertansif olmayan bireylerde, KBnı azaltıcı diyet değişikliklerinin HTnu önleyici ve KB ilişkili KV olayları azaltıcı potansiyel etkileri vardır. Öyle ki, küçük bir KB düşüşünün belirgin faydası olmaktadır. Örneğin, sistolik KBda 3 mmHg azalma, inmeye bağlı mortaliteyi %8, koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi %5 azaltmaktadır. Komplike olmamış evre I HTda antihipertansif tedaviden önce diyet değişiklikleri ilk tercih edilecek tedavidir. Ayrıca ilaç tedavisi alan hipertansif bireylerde, diyet değişiklikleri özellikle de sodyum alımının azaltılması kan basıncını düşürmekte, ilaç sayı ve dozunu da azaltmaktadır.

Kilo kaybı

Yapılan bir meta-analizde, ortalama 5.1 kg kaybı, sistolik KBnı 4.4 mmHg, diyastolik KBnı 3.6 mmHg azaltmaktadır. Özellikle aşırı kilolu olanlarda bu etki daha fazla olmaktadır. Vücut kütle indeksinin 25 kg/m2 civarında olması, bel çevresinin erkeklerde <102 cm, kadınlarda <88 cm olması, hem HTnu önlemek hem de KBnı kontrol altında tutmak için önerilmektedir. Vücut kütle indeksinin optimal değeri konusunda süregelen bir tartışma vardır. Yapılan bir çalışmada mortalitenin en düşük olduğu aralık 22.5-25 kg/m2'dir. Kilo kaybının devamlılık göstermesi önemlidir. Bu amaç için düzenli fiziksel aktivite önemli kritik faktördür. Yaş faktörünün KB üzerindeki etkisi bilinmektedir. Her yıl ortalama sistolik KB

0.6mmHg artmaktadır. Yapılan bir çalışmada >4.5 kg kaybeden ve bunu koruyan bireylerde kilo kaybının yaşın etkisini bastırdığı gözlenmiştir.

Tuz (sodyum klorid) alımının kısıtlanması

Birçok çalışmada diyet sodyum alımının artmasıyla KBnın arttığı gösterilmiştir. Önemli bir meta-analizde, üriner sodyum atılımının 1.8gr/gün azalmasıyla nonhipertansiflerde sistolik KB ve diyastolik KB, 2 ve 1 mmHg, hipertansiflerde ise 5 ve 2.7mmHg düşmüştür. Dirençli HTnu olanlarda sodyum alımının 4.5 gr/gün azalması sistolik/diyastolik KBnı 22.7/9.1 mmHg azaltmıştır. Azalmış sodyum alımının HT gelişimini kilo kaybından bağımsız %20 azalttığı da gösterilmiştir. Tuz alımı ile KB arasındaki ilişkinin artmış ekstraselüler volüm ve artmış sempatik aktivasyona bağlı periferik vasküler dirençten kaynaklandığı söylenebilir. Birçok ülkede günlük tuz tüketimi 9 ila 12 gr/gündür. Ülkemizde ise bu rakamın 18 gr/gün civarında olması ise bizlerin ve sağlık politikamızın bu konuda daha hassas olması noktasında ciddi uyaran olmalıdır. Yüksek tuz alımı artmış inme riski ve KV olaylarla ilişkilidir. Tuz alımının azalmasıyla KV ölümlerin ve kalp yetersizliğinin azaldığı da gösterilmiştir. Özellikle DASH diyeti ve yüksek diyet potasyum tüketimi sodyum alımının negatif etkilerini dengelemektedir. Azalmış diyet sodyum/potasyum oranının KV olayları %30 civarında azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir. Orta-ileri yaş popülasyonunda, diyabetiklerde ve böbrek hastalığı olanlarda tuz alımının kısıtlanmasının KBnı azaltıcı etkileri daha fazla olmaktadır. Muhtemelen bu hastalarda düşük-yanıtlı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi bulunmaktadır.

Azalmış sodyum alımının KB üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisini, ventriküler fibrozisi, diyastolik disfonksiyonu, böbrek hasarını ve osteoporozu azalttığı bilinmektedir. Sol ventrikül kütlesi de sodyum alımıyla azalmaktadır.

Güncel kılavuzlarda sodyum alımı hipertansif olmayanlarda 2.3 gr/gün, hipertansif ve riskli popülasyonda ise 1.5 gr/gün ile sınırlanmaktadır. Sodyum alımının büyük bir kısmı hazır gıdalardan geldiği için gıda sektörü ve lokantalar

bu konuda eğitilmeli, uyarılmalı ve denetlenmelidir.

Artmış potasyum alımı

Yüksek potasyum alımı düşük KB ile ilişkilidir. Üriner potasyum atılımının 2.0gr/gün artmasıyla nonhipertansiflerde sistolik KB ve diyastolik KB 1.8 ve 1 mmHg, hipertansiflerde ise 4.4 ve 2.5 mmHg düşmüştür. Artmış potasyum alımının KB düşürücü etkisi artmış sodyum alımıyla doğru orantılıdır. DASH diyeti 4.7 gr/gün potasyum önermektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve potasyum atılımını bozan ilaçları kullanan hastalarda hiperkaleminin aritmojenik etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle ileri evre böbrek hastalığı olanlarda günlük alım 2 ila 4gr arasında olmalıdır.

Regüler fiziksel egzersiz

Epidemiyolojik çalışmalar regüler fizik aktivitenin hem HTnu önlemede hem de tedavi etmede ayrıca KV riski ve mortaliteyi azaltmada etkinliğini ispat etmişlerdir. Fizik aktivite sistolik/diyastolik KBnı hipertansif olmayanlarda 3.0/2.4 mmHg, hipertansiflerde 6.9/4.9 mmHg azaltmaktadır. Hipertansif hastalara en az 30 dakika orta-şiddette dinamik egzersiz (yürüme, bisiklet, yüzme vb.) haftada 5 ila 7 gün önerilmektedir.

Sigaranın bırakılması

Sigara KV hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Pasif sigaranın da olumsuz etkileri unutulmamalıdır. Tek bir sigaranın KB ve kalp hızında artışa yol açan akut etkileri vardır. Ve bu etki 15 dakikayı geçmektedir. Muhtemel santral sinir sistemi ve sinir uçlarındaki sempatik aktivite etkili olmaktadır. Ayrıca plazma katekolamin seviyelerinde artış ve barorefleks cevabın bozulması da katkıda bulunmaktadır. Ambulatuvar KB çalışmalarında, normotansif ve tedavi edilmemiş hipertansif sigara içicilerinde içmeyenlere göre KB seviyeleri daha yüksektir. Sigara içmenin KV bir risk faktörü olduğu ve bırakmanın da inme, miyokart enfarktüsü üzerine olumlu etkileri bulunduğu için sigarayı bıraktırmanın önemli bir yaşam tarzı değişikliği olduğu her fırsatta hastalara vurgulanmalı ve her kontrolde mutlaka sorgulanmalıdır. Her ne kadar sigara bıraktırma tedavileri etkili olsa da motive olmuş kişilerde bile bu oran yıllık %20-30'dur. İlaçların maliyeti, yan etkileri, kontrendikasyonları bu durumu etkileyebilir. Son yıllardaki sağlık politikaları önemli mesafe aldırsa da, son yapılan çalışmalarda ülkemizin sigara konusundaki sicili diğer Avrupa ülkelerine göre hayli kötü durumdadır. Ebeveynlerin eğitimi, okul çağlarında ders olarak okutulması, hasta-bazlı yaklaşımlar, aile hekimliği sisteminin daha aktif uygulanması, sigara bıraktıran hekimlerin ödüllendirilmesi gibi birçok sosyal proje uygulama alanına sokulabilir.

Diyet yaklaşımları

Hipertansif hastaların sebze, az-yagli süt ürünleri, lifli gıdalar, tam tahıl, bitkisel protein ve azaltılmış satüre yağ

ve kolesterol tüketmeleri önerilir. Taze meyve konusunda özellikle obez insanlarda dikkatli olunmalıdır. DASH diyeti olarak adlandırılan yaklaşım (taze meyve, sebze, az-yagli süt ürünleri, kümes hayvanları, balık, kabuklu yemiş ile azaltılmış doymuş yağ, kırmızı et, tatlılar ve şeker-içeren gazlı içecekler) en etkili diyet yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. DASH diyetinin tüm gruplarda KBnı ortalama 5.5/3.0 mmHg azalttığı ve bu etkinin sadece 2 hafta içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. DASH diyeti içeriklerine göre karşılaştırıldığında, özellikle bitkisel protein yoğunluğu artırılmış veya doymamış yağ içeriği (özellikle tekli-doymamış yağ) artırılmış DASH diyetinin karbonhidrat ağırlıklı DASH'a göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Diyet yaklaşımları diğer hayat tarzı değişiklikleri ile beraber uygulanmalıdır. DASH diyeti ile beraber egzersizin sadece DASH diyeti uygulamasına göre daha çok KB ve sol ventrikül hipertrofisini azalttığı gösterilmiştir.

Özetle dikkat edilmesi gereken hususlar;

1. Hipertansif olmayanlarda HTnu önlemek, hipertansiflerde KBnı azaltmak için 30 ila 60 dakika orta-şiddette dinamik egzersiz haftanın 5-7 günü önerilmektedir.
2. Bel çevresi ve vücut kütle indeksi tüm hastalarda ölçülmelidir. Tüm kilolu hastalara kilo vermeleri konusunda öneri sunulmalıdır. Kilo verme stratejileri, diyet eğitimi, artmış fizik aktivite ve davranışsal yaklaşımı da içerecek şekilde multi-disipliner tarzda olmalıdır.
3. DASH diyetinin uygulanması noktasında ısrarcı olunmalıdır.
4. Sodyum alımı kılavuzların önerdiği limitlere çekilmelidir. (Yaklaşık 2 gr/gün sodyum yani 5 gr/gün tuz).
5. Stres yönetimi konusunda eğitim verilmelidir.
6. Kalsiyum ve magnezyum alımı noktasındaki kanıtlar yeterli değildir.
7. Balık yağı kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Ancak haftada iki kez özellikle yağlı balık tüketimi (somon gibi) teşvik edilmelidir.

Son dönemde, diyet yaklaşımlarına özellikle de sodyum alımına KB cevabının genetik faktörlerle ilişkisi konusunda kanıtlar artmaktadır. 6 adet genin yüksek KB ile 8 adet genin de düşük KB ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Ve bu genlerin hepsi renal sodyum dengesiyle ilintilidir. Yine bazı çalışmalarda anjiyotensinojen geni ile ilgili genetik varyasyonların sodyum tüketimine KB cevabını regüle ettikleri tespit edilmiştir. Bu konuda ilerleyen çalışmalar HT patofizyolojisine ve bizlerin yaklaşımına aracılık edecektir.



Doç. Dr. Cem BARÇIN
GATA
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlaç Tedavisi Başlanması ve Hedef Değerler

Hipertansiyon, bir taraftan kişide kardiyovasküler olay sıklığını artıran önemli bir hastalık ve risk faktörü, diğer ise taraftan bir toplum sağlığı problemidir. Yapılan çalışmalar Türkiye’de her üç erişkinden birinin hipertansif olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla hipertansif hastalarda **ilaç tedavisine ne zaman başlayacağımız** ve belirleyeceğimiz **hedef değerler** sadece hasta olan birey için değil, toplum sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından da çok önemlidir. Özellikle son dönemde yayınlanan hipertansiyon kılavuzlarında bu temel iki konuda önemli değişiklikler mevcuttur. Ancak farklı kılavuzların her konuda hem fikir olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu bölümde antihipertansif ilaca başlama zamanı ve hedef değerler konusu dünyaca kabul edilen kılavuzlar ışığında ele alınacak özellikle yeni yaklaşımlar vurgulanacaktır.

“Yüksek Normal” Kan Basıncı Seviyesinde İlaç Kullanılmalı mı?

Arteriyal kan basıncının (AKB) 130-139/85-89 seviyesinde olması “yüksek normal” olarak adlandırılmaktadır. Daha önceki kılavuzlarda, hedef organ hasarı olan, diyabetik, renal yetmezlikli veya kardiyovasküler hastalığı olup AKB “yüksek normal” seviyesinde olanlarda ilaç kullanılması önerilirken, son kılavuzlarda yukarıda sayılan “yüksek risk grubu” hastalar da dahil olmak üzere *ilaç tedavisi önerilmemektedir*. Bu hastalarda önerilen yaşam şekli değişikliğinin ön plana çıkarılmasıdır.

Yaşlı Olmayan Evre 1 Hipertansif Hastalarda İlaça “Hemen” Başlayalım mı?

Son dönemde yayınlanan kılavuzlardaki önemli “tartışma alanlarından” biri de “evre 1” olarak tanımlanan, yani AKB 140-159/90-99 mmHg arasında olan hastalardır. Fikir ayrılıklarının sebebi kan basıncı bu seviyede olan “düşük riskli” hastaları “ilaç tedavisi” veya “sadece yaşam şekli değişikliğine” randomize eden çalışma olmamasıdır. Bu hastalar ile ilgili veriler farklı dizayn edilmiş çalışmaların alt grup analizlerinden gelmektedir. Diğer yandan kan basıncı evre 1 seviyesinde olan bireylerin toplumda nispeten yüksek oranda olması kılavuz

önerilerini çok önemli kılmaktadır. Ayrıca “ofis” ölçümlerine görebu grupta yer alan hastaların önemli bir bölümünde “beyaz önlük” etkisinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla sadece ofis ölçümlerine bakarak, risk düzeyi ne olursa olsun bütün Evre 1 hipertansiflere ilaç başlamak *belki de* çok sayıda hastaya gereksiz ilaç başlamak anlamına gelecektir. Daha önceki kılavuzlarda kardiyovasküler risk faktörü ve/veya hedef organ hasarı olan ya da ilaç dışı yaklaşımlarla kan basıncı kontrol edilemeyen Evre 1 hastalarda ilaç tedavinin başlanması önerilmekteydi. Son kılavuzların vurguladığı önemli bir konu özellikle komplikasyonsuz Evre 1 düzeyindeki hipertansiflerde tanının ambulatuvar veya ev ölçümleri ile teyit edilmesidir. Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Derneklerinin 2013 ortak kılavuzunda (ESH/ESC 2013) eğer hastada hedef organ hasarı (HOH), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH) veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) varsa Evre 1 hipertansiflerde yaşam şekli önerileri ile birlikte *“hemen” ilaç kullanılması* önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalarda ise, eğer başka bir KV risk faktörü yoksa birkaç “ay”, var ise birkaç “hafta” süre ile *ilaç başlamadan sadece yaşam şekli önerileri* ile takip edilebileceği vurgulanmaktadır. Bu kılavuzda *izole sistolik hipertansiyonu* olan (brakiyal ölçümlerde sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) < 90 mmHg) gençler için ayrı bir vurgu yapılmıştır. Santral kan basıncının yüksek olmayabileceği ve tedaviden fayda gördüklerine dair elde veri bulunmaması sebebiyle ESC/ESH 2013 kılavuzunda izole sistolik hipertansiyonu olan genç hastaların sadece *yaşam şekli önerileri* ile takip edilebileceği belirtilmiştir. Bu kılavuzun tüm Evre 1 hipertansifler için önerdiği tedavi hedefi (hemen tüm yaşlı olmayan hasta gruplarında olduğu gibi) AKB’nin 140/90 mmHg altında tutulmasıdır.

Amerika kaynaklı Birleşik Ulusal Komite (“Joint National Comitee”)’nin 2013 Aralık ayında yayınlanan sekizinci kılavuzunda (JNC 8) ise 60 yaş altındaki popülasyonda SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olan “tüm” hastalarda ilaç başlanması önerilmektedir. Bu kılavuzda AKB düzeyine göre bir evreleme yapılmasından veya sadece yaşam şekli değişikliği ile takipten bahsedilmemiştir. Yine KBY

ve DM dışında diğer risk faktörlerinin durumuna da vurgu yapılmamıştır! JNC 8 kılavuzunda < 60 yaş altındaki tüm hipertansif hastalarda *tedavi hedefinin* yine AKB’nin 140/90 mmHg altında tutulması olduğu belirtilmektedir.

JNC 8 ile hemen aynı anda yayınlanan Amerikan Hipertansiyon Deneği ile Uluslararası Hipertansiyon Derneklerinin birleşik kılavuzunda (ASH/ISH) ise AKB 140-149/90-99 mmHg arası olanlar yine Evre 1 hipertansif olarak sınıflandırılmıştır. Bu kılavuzda da genel olarak *yaşam şekli değişikliğine rağmen kan basıncı hala $> 140/90$ mmHg olan* bireylerde *farmakolojik tedaviye* başlanması gerektiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, maddi kaynakların kısıtlı olması ve komplikasyonsuz Evre 1 hipertansiyonun tedavisi konusunda yeterli veri olmamasının altı çizilerek, başka bir KV hastalığı veya risk faktörü bulunmayan hastalarda *ilaç tedavisinin birkaç ay geciktirilebileceği* vurgulanmıştır. Bu açıdan ESC/ESH ve ASH/ISH kılavuzlarının çok benzer olduğu söylenebilir.

Sonuçta *hedef organ hasarı veya başka bir kardiyovasküler hastalık/risk faktörü yokluğunda* ilaca hemen başlamamak, hem hipertansiyonun teyit edilmesi hem de yaşam şekli değişikliklerinin ön plana alınması ve sonuçlarının görülmesi amacıyla *birkaç ay beklenmesi* rasyonel bir yaklaşım olacaktır. Hem sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilen hem de ilaç başlanan hastalarda *tedavi hedefi* AKB’nin $< 140/90$ mmHg altında tutulmasıdır.

Evre 2 ve 3 hipertansiyon ile, yüksek riskli evre 1 hipertansiyon hastalarında yaklaşım:

Bu grup hipertansif hastalarda ilaç tedavisine başlama konusunda yukarıda bahsedilen kılavuzlar benzer önerilerde bulunmaktadır. ESC/ESH kılavuzu hastada HOH, semptomatik KVH, DM veya evre ≥ 3 KBY ya da ≥ 3 kardiyovasküler risk faktörü varsa *yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisine başlanmasını* önermektedir. Bunun dışındaki hastalarda risk faktörü sayısı ≤ 2 ise çok kısa süre (özellikle tanının teyidi için) sadece yaşam şekli değişikliği denenebilir. Ancak ASH/ISH kılavuzunda kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg olan tüm hastalarda yaşam şekli değişikliğinin sonuçları beklenilmeden ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir. Kan basıncı bu düzeyde olan hastalarda ilaca direk “kombinasyon” tedavisi ile başlanması da öneriler arasındadır. Tedavi hedefi yine AKB’nin $< 140/90$ mmHg altında tutulmasıdır.

Diyabetik Hastalar ile Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Hedefler Farklı mı?

Daha önceki kılavuzlarda gerek tedaviye başlangıç seviyesi, gerekse de tedavi hedefleri açısından daha agresif bir strateji izlenen diyabetik ve/veya KBY’li hastalara yaklaşımda son kılavuzlar ile birlikte önemli değişiklikler olmuştur. Genel olarak AKB’nin düşürülmesinin bu gruplarda KV olayları azalttığı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak bu hastalarda tedavi hedefinin “diğer gruplardan daha

düşük seviyede” olması gerektiğini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla diyabetik ve/veya KBY’li hipertansif hastalar için de diğer gruplarda olduğu gibi *ilaç tedavisine başlama düzeyinin 140-90 mmHg olması gerektiği* söylenebilir. *Tedavi hedefi* ise genel olarak bu gruplarda da AKB’nin $< 140/90$ mmHg altında tutulmasıdır. Diğer yandan ESC/ESH kılavuzunda *diyabetik hastalarda* diyastolik KB hedefinin < 85 mmHg olması önerilmektedir. ASH/ISH kılavuzunda da bu gruplar için farklı hedefler konulmazken, “bazı otoritelerin albüminürisi olan KBY hastalarında tedavi hedefi olarak $< 130/80$ seviyesini önerdiği” belirtilmektedir.

Yaşlı Hastalarda Hipertansiyona Yaklaşım:

Eski kılavuzlar ile karşılaştırıldığında son kılavuzlarda yaşlı hastalarda yüksek kan basıncına yaklaşım konusunda da önemli değişiklikler olmuştur. Ancak bu konuda kılavuzlar arasında da yaklaşım farkları mevcuttur.

Nüfusun gittikçe yaşlanması ve 60-65 yaş üzerindeki insanlarda hipertansiyon görülme sıklığının % 60-80’lere ulaşması konuyu toplumsal anlamda da daha önemli kılmaktadır. Ayrıca *yaşlılar* ile *yaşlı olmayanlar* arasında kan basıncı profili ve hipertansiyon mekanizmaları açısından farklar bulunması da dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda *izole sistolik hipertansiyon* daha sıktır. Sonuçta nabız basıncı, yani SKB ile DKB arasındaki fark yaşlılarda artmıştır. Bu durum yaşlılarda damar elastisitesinin azalması ile ilişkilidir.

Yaşlı hipertansif hastalarda bir başka önemli fark baroreseptör duyarlılığının ve reflekslerin azalmasıdır. Dolayısıyla kan basıncı düşmesine cevap olarak nabız ve periferik vasküler direnç artışı gençlere göre daha az oranda olmaktadır. Bunun klinik sonucu ise yaşlı hastalarda *ortostatik ve postprandiyal hipotansiyonun* daha sık görülmesidir.

Yukarıdaki farklara rağmen, yakın zamana kadar hipertansiyon kılavuzları yaşlı hipertansifler için de “orta yaşlı ve genç hastalar” ile aynı hedefleri önermişlerdir. Daha da önemlisi yaşlı hastaları inceleyen randomize kontrollü çalışmaların hemen tümünde “SKB ≥ 160 mmHg olan hastalar” çalışmaya alınmıştır. Dolayısıyla SKB Evre 1 düzeyinde (140-159 mm Hg) olan yaşlı hastalara *tedavi başlanmasını* öneren randomize kontrollü çalışma yoktur. Diğer yandan yaşlı hastalarda *tedavi hedefinin* $< 140/90$ mmHg olarak belirlenmesi de randomize kontrollü çalışmalara dayanmamaktadır. Zira yaşlı hastaları inceleyen bu tür çalışmaların neredeyse hiçbirinde çalışma sonucunda elde edilen SKB değeri < 140 mmHg değildir. Sonuçta, ESC/ESH kılavuzunda yaşlı hastalar için özellikle SKB konusunda önceki kılavuzların aksine “gerçek yaşama” ve randomize kontrollü çalışma sonuçlarına daha uygun hedefler önerilmiştir. Ancak bu kılavuzda yaşlı tanımıyla ilgili bir “alt yaş sınırı” tanımlanmamış, kronolojik yaştan çok hastanın genel durumuna vurgu yapılmıştır. ESC/ESH kılavuzu, SKB > 160 mmHg olan, ve yaşı < 80 olan yaşlı hipertansiflerde SKB’nin 140-150 mmHg aralığına düşmesiyle klinik yarar sağlandığını gösteren güçlü kanıtlar olduğunu vurgulamaktadır. Dolayısıyla

ESC/ESH kılavuzu *yaşlı hastalarda tedaviye başlama sınırı olarak SKB'nın>160 mmHg olmasını, tedavi hedefi olarak ise de SKB'nın 140-150 mmHg aralığına düşürülmesini* önermektedir. Bu hastalarda SKB'nın 140 mmHg altına düşürülmesi ile ilgili yeterli kanıt olmamasından dolayı ise *genel durumu iyi olan < 80 yaşındaki "yaşlı" hastalarda* SKB hedefinin<140 mmHg olmasının değerlendirilebileceği de vurgulanmıştır. Yaşı > 80 ancak fiziksel ve mental durumu "iyi" olan hastalarda ise ESC/ESH kılavuz önerisi, ilaca SKB > 160 mmHg ise başlanması ve hedefin 140-150 mm Hg aralığında olmasıdır.

Diyastolik kan basıncı hedeflerine gelince, bu konu biraz daha karmaşıktır. Yaşlı hipertansiflerde DKB çoğunlukla çok yüksek değildir. Hatta DKB düşük seyredebilmekte ve belli bir değerin altında prognozu kötüleştirebilmektedir. Bu durumda DKB hangi düzeye kadar düşürülmelidir veya SKB düşürülürken DKB'nın hangi düzeylere kadar düşmesine izin verilmelidir ? 65 yaş üzeri hastaların alındığı (ortalama yaş: 72) SHEP çalışmasının aktif tedavi kolunda DKB 60 mHg ve altına düşen hastalarda kadiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Yine koroner arter hastalığı olan hipertansiflerin ve rapamil veya atenolole randomize edildiği INVEST çalışmasında DKB < 60 mHg olanlarda miyokard infarktüsü riskinin 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Ancak bu durumun gerçekten antihipertansifler ile DKB'nın"fazla" düşürülmesine mi, yoksa bu hastaların genel sağlık problemlerinin daha fazla olmasına mı bağlı olduğu tartışmalıdır. ESC/ESH kılavuzunda yaşlı hastalarda DKB hedeflerinden net olarak bahsedilmemektedir.

JNC 8 kılavuzunda ise yaşlı hipertansifler konusunda, *>= 60 yaş hastalarda* tedaviye SKB >= 150 mm ve/veya DKB >=90 mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin de kan basıncının bu değerler altına düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ancak tedavi ile elde edilen SKB seviyesi <= 140 mmHg ise ve hasta tolere ediyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. ASH/ISH kılavuzunda ise *>80 yaş hastalarda* tedaviye SKB >= 150 mm ve/veya DKB >=90 mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin " çoğu hasta için" <140/90 mmHg olması önerilmiş, özellikle tolere edemeyecek nispeten daha yaşlı hastalarda hedefin <150/90 mmHg olabileceği belirtilmiştir.

Sonuçta görüldüğü gibi yaşlı hipertansiflere yaklaşım konusunda kılavuzlar arasında ciddi farklar vardır. ESC/ESH kılavuzu "yaşlı" derken bir yaş sınırı koymamış, ancak 80 yaş üstü hastaları farklı değerlendirmiştir. Bu kılavuz "kırılgan" diğer bir deyimle genel durumu çok iyi olmayan, tedaviyi tolere edemeyecek >80 yaş hastalarda *sınırların hekime bırakılmasını* önermiştir. JNC 8 kılavuzu *>= 60 yaş hastaları* "yaşlı" olarak değerlendirip, gençlere göre farklı kriterler ortaya koyarken, ASH/AHI kılavuzunda *<80 yaş olan tüm hastalar için* "orta yaşlı ve gençler" ile aynı hedefler ortaya konmuştur. Kılavuzlar arasındaki bu farklar konu hakkında yeterli kanıt olmamasından ve eldeki kanıtların farklı bakış açılarıyla değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

Genel olarak yaşlı hastalarda agresif tedavi hedeflerinden kaçınılması, hedef değer seçiminde esas

belirleyicinin hastanın kronolojik yaşından çok, biyolojik yaşı ve verilen tedaviyi tolere edip etmemesi (örneğin tedavi sırasında postural hipotansiyon gibi komplikasyonların olup olmaması) olduğu söylenebilir. Bu açıdan bakıldığında "klinik pratiğe" en yakın olan yaklaşımın da ESC/ESH kılavuzu önerileri olduğu söylenebilir.

Hedefler Belirlenirken Ofis Ölçümleri mi Kullanılmalı?

Yukarıda bahsedilen AKB değerlerinin "ofis" ölçümleri olduğu unutulmamalıdır. Çalışma boyunca *ambulatoriyum veya evde kan basıncı* ölçümlerinin kullanıldığı, hedef olarak ise "ofis ölçümleri" ile aynı değerlerin alındığı bazı çalışmalarda sonuçta ilaçların daha "az sayıda ve/veya dozda" kullanıldığı, buna rağmen hedef organ hasarının aynı derecede önlenemediği gösterilmiştir. Ancak halen ev veya ambulatoriyum ölçüm değerlerine göre tedavi hedefi koyan *randomize* kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden de hipertansiyon tanısının *konulmasında* ambulatoriyum veya evde kan basıncı değerleri ile ilgili öneriler olsa da, tedaviye başlama ve tedavi hedefleri konusundaki kılavuz önerileri genel olarak "ofis ölçümlerine" dayanmaktadır.

Sonuç olarak, bugün kılavuzların geldiği noktada tedaviye başlama sınırı ve hedefler açısından eski kılavuzlara göre önemli değişikliklerin olduğu söylenebilir. Önemli temel farklar genel hatlarıyla şu şekildedir:

- Komplikasyonsuz evre 1 hipertansiyonda "hemen" ilaç vermek yerine hastanın durumuna göre birkaç hafta, hatta birkaç ay yaşam şekli önerileri ile takip yapılabilir; ilaç başlamadan önce bu grupta hipertansiyonun teyit edilmesi önemlidir.
- Hipertansiyona eşlik eden hastalığa (DM, KBY gibi) göre "farklı" başlangıç ve hedef değerleri yerine genel olarak 140/90 mm sınırını almak daha uygundur. Ancak ESC kılavuzu diyabetik hastalarda DKB'nın<85 mm Hg olmasını önermektedir.
- Yaşlı hastalarda sınırlar "yaşlı olmayanlara" göre daha "ılımlı" olabilir; bu açıdan hastanın genel durumu ve tedaviyi tolere edebilme kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak "yaşlı hastalarda tedaviye başlangıç sınırı SKB'nın>150-160 mmHg olması, hedef değerininse SKB'nın<150 mmHg olmasıdır" yorumu yapılabilir.

Tablo 1: Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri (Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri)

Öneriler	Öneri Sınıfı	Kanıt Seviyesi
Kan basıncı >=160/100 mmHg (Evre 2 ve 3) olan hastalarda ilaç tedavisine (yaşam şekli önerileri ile birlikte) hemen veya birkaç hafta sonra başlanmalıdır.	I	A
Kan basıncı 140-149/90-99 mmHg (Evre 1) olan yüksek riskli (beraberinde HOH, DM, KBY, KVH bulunan) hastalarda ilaç tedavisi önerilmektedir.	I	B
Kan basıncı 140-149/90-99 mmHg (Evre 1) olan düşük-orta hastalarda yaşam şekli değişiklikleri ile bir süre (birkaç hafta veya ay) takipten sonra, kan basıncı değişik vizitlerde, ya da ev/ambulatoriyum ölçümlerinde hala bu seviyede ise ilaç başlanması düşünülmelidir.	IIa	B
Yaşlı hastalarda SKB >= 160 mmHg ise ilaç başlanmalıdır.	I	A
SKB 140-159 mmHg olan yaşlı hastalarda (en azından yaş <80 olanlarda) hasta antihipertansif ilacı tolere edebiliyorsa ilaç tedavisi önerilebilir.	IIb	C
Mevcut veriler ile kan basıncı "yüksek normal" olan hastalarda ilaç kullanılmamalıdır.	III	A
İzole sistolik hipertansiyonu olan "genç" hastalarda ilaç tedavisi önermek için yeterli veri bulunmamaktadır; ancak bu hastalar yakından takip edilmelidir.	III	A

HOH: hedef organ hasarı, **DM:** diyabetes mellitus, **KVH:** kardiyovasküler hastalık, **KBY:** kronik böbrek yetmezliği, **SKB:** sistolik kan basıncı,

Tablo2: Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri (Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri)

Öneriler	Öneri Sınıfı	Kanıt Seviyesi
SKB < 140 mmHg olması:		
a)Düşük-orta KV risk grubu olanlarda önerilmektedir.	I	B
b)DM olan hastalarda önerilmektedir.	I	A
c)Daha önce inme ve geçici iskemik atak geçirenlerde düşünülmelidir.	IIa	B
d)KAH olanlarda düşünülmelidir.	IIa	B
e) Diyabetik veya non-diyabetik KBY'li hastalarda düşünülmelidir.	IIa	B
80 yaş altında ve SKB > 160 mmHg olan "yaşlı" hastalarda SKB'nın 140-150 mmHg seviyesine düşürülmelidir.	I	A
İlaç tedavisini tolere edebilen, <80 yaşındaki "aktif" yaşlılarda SKB'nın<140 mmHg seviyesine düşürülmesi hedeflenebilir.	IIb	C
SKB >=10 mmHg seviyesinde, yaşı 80 üzerinde olan ve gerek fiziksel gerekse de mental açıdan "iyi" düzeyde olan yaşlı hastalarda SKB'nın 140-150 mmHg seviyesine düşürülmesi önerilmektedir.	I	B
Diyabetik hastalar dışında tüm bireylerde DKB hedefinin <90 mmHg olması önerilmektedir. Diyabetik hastalarda DKB nın< 85 mmHg olması önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda DKB'nın 80-85 mmHg arasında olması güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir.	I	A

SKB: sistolik kan basıncı, **KV:** kardiyovasküler, **DM:** diyabetes mellitus, **KAH:** koroner arter hastalığı, **KBY:** kronik böbrek yetmezliği, **DKB:** diyastolik kan basıncı,



Prof. Dr. Doğan ERDOĞAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Antihipertansif İlaç Seçimi

Oldukça yeterli hasta sayıları içeren büyük randomize çalışmalarda, hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin sağladığı faydanın en önemli kısmının kan basıncı (KB) düşürücü etkiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu yüzden mevcut tüm kılavuzlar başlangıç ilaç seçimi konusunda hemfikir olup 5 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceğini önermektedir. Bu 5 grup ilaç, diüretikler (tiyazid grubu, klortalidon, indapamid), beta blokörler (60 yaşın altındaki hastalarda), kalsiyum kanal blokörleri (KKB) (nifedipin, amlodipine, verapamil, diltiazem vs.), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, zofenopril vs.) ve anjiotensin reseptör blokörlerinden (ARB) (losartan, valsartan, kandesartan, olmesartan vs.) oluşmaktadır. Ancak, zorlayıcı endikasyon varsa ilaç tercihi ilgili endikasyon göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bazı zorlayıcı endikasyonlar ve bu endikasyonlar için önerilen ilaç grupları Tablo 1'de özetlendi. Öte yandan, bazı hasta gruplarında bazı ilaç gruplarının yararının az olduğu veya yan etki profilinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar ışığında ilaç seçiminde bazı noktaları göz önünde bulundurmak gerekir. Tablo 2 antihipertansif ilaçların mutlak ve olası kontrendike olduğu durumları göstermektedir. Örneğin beta blokörlerin özellikle 60 yaş üstü hastalarda yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu ve yaşlılarda kognitif fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer 4 ilaç grubuna kıyasla inmeyi önlemede daha az etkili olduğu, ARB'lere ve KKB'lere kıyasla kıyasla da hedef organ hasarı/disfonksiyonunu (sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima-media kalınlığı, aortik elastisitede azalma, mikrovasküler disfonksiyon vs.) geriletilici etkisinin daha zayıf olduğu bildirilmiştir. Buna ilaveten, beta blokörler vücut ağırlığı artışına yol açabilir ve özellikle diüretiklerle kombine edilirse yatkın bireylerde diyabet başlangıcına katkı sağlayabilir. Fakat metabolik etkileri görece nötr olan ve vazodilatatör etki gösteren yeni kuşak beta blokörlerde (karvedilol, nebivolol) bu olumsuz etkiler henüz gösterilmemiştir.

Diüretikler uzun yıllardır antihipertansif tedavinin köşe taşıdır. Fakat son yıllarda tek ilaç olarak reçete edilmekten ziyade kombinasyon tedavisinde tercih edilir hale gelmiştir. Öte yandan günümüzde KKB içeren kombinasyonlar diüretikli kombinasyonlara tercih edilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak diüretik seçilecekse tiyazid diüretik yerine (ör. hidroklorotiyazid) tiyazid benzeri bir diüretik (klortalidon, indapamid) ön planda tercih edilmelidir. Ülkemizde zaten izole hidroklorotiyazid preparatı olmadığı için indapamid başlangıç ilaç olarak tercih edilebilir. Tiyazid/tiyazid benzeri diüretikleri kullanırken hipopotasemi açısından dikkatli olunmalıdır. Aldosteron antagonistleri tek başına başlangıç ilaç olarak tercih edilmemeli, spesifik ek endikasyon varsa kombinasyon tedavisi içinde verilebilir.

Kalsiyum kanal blokörleri özellikle inmeyi önlemede diğer gruplara karşı avantajlı gibi görünmektedir. Beta blokörlere kıyasla sol ventrikül hipertrofisini geriletilici ve aterosklerozun ilerlemesini azaltıcı etkileri daha fazladır. En sık görülen yan etkileri ayak bileği ödemidir.

Günümüzde ACE inhibitörleri veya ARB'ler antihipertansif tedavide tüm dünyada en yaygın tercih edilen ilaçlardır. Meta analizler, ACE inhibitörlerinin inmeyi önlemede diğer gruplardan daha az etkin olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda ACE inhibitörleri ile kanser gelişimi arasında bir ilişki ortaya atılmış, fakat geniş hasta serileri içeren meta-analizlerde ACE inhibitörlerinin kanser insidansını artırıcı etkisi olduğu yönünde bir kanıt elde edilmemiştir. Hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB'lerin en önemli faydası, proteinüriyi azaltıcı ve kronik kalp yetersizliği gelişmesini önleyici etkileridir. Monoterapi esnasında etki azlığı veya yan etki durumu olursa bu gruptan bir diğer ilaca geçilebilir.

Sonuç olarak, diüretikler, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri ve ARB'lerden herhangi biri HT'da hem başlangıç hem de idame tedavisi olarak tercih edilebilir. Fakat bu ilaç gruplarından bazıları koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, diyabet ve/veya böbrek yetersizliği gibi özel durum varlığında öncelikli olarak tercih edilebilir.

Tablo 1: Özel hasta gruplarında antihipertansif ilaç seçimi.

Asemptomatik organ hasarı	
Sol ventrikül hipertrofisi	ACE inhibitörü, KKB, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KKB, ACE inhibitörü
Mikroalbuminüri	ACE inhibitörü, ARB
Böbrek yetersizliği	ACE inhibitörü, ARB
Klinik olay varlığı	
Geçirilmiş inme	Etkin KB düşüşü sağlayabilen herhangi bir ilaç
Geçirilmiş ME	BB, ACE inhibitörü, ARB
Angina pectoris	BB, KKB
Kalp yetersizliği	Diüretik, BB, ACE inhibitörü, ARB, aldosteron antagonisti (spironolakton)
Aort anevrizması	BB
Atriyum fibrilasyonu (önleme)	ACE inhibitörü, ARB, BB
Atriyum fibrilasyonu (hız kontrolü)	BB, KKB (verapamil, diltiazem)
KBY/proteinüri	ACE inhibitörü, ARB
Periferik arter hastalığı	ACE inhibitörü, KKB
İzole sistolik HT (yaşlılarda)	Diüretik, KKB
Metabolik sendrom	ACE inhibitörü, ARB, KKB
Diyabet	ACE inhibitörü, ARB
Gebelik	Metildopa, BB, KKB

Kısaltmalar: **ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim; **KKB:** Kalsiyum kanal blokörü; **ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü;

ME: Miyokard enfarktüsü; **BB:** Betablokör; **KBY:** Kronik böbrek yetersizliği; **HT:** Hipertansiyon.

Tablo 2: Antihipertansif ilaçların kesin ve olası kontrendikasyonları.

İlaç Grubu	Kesin KE	Olası KE
Tiyazid diüretikler	Gut	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipopotasemi
Beta blokörler	Astım, ileri derece (2. veya 3.) atriyoventriküler bloklar	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, sporcular veya fiziksel olarak aktif hastalar, KOAH hastaları (vazodilatatör etkisi olanlar hariç)
KKB (dihidropiridin grubu)		Taşiaritmiler, kalp yetersizliği
KKB (verapamil, diltiazem)	İleri derece (2 veya 3) AV bloklar, kalp yetersizliği, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu	
ACE inhibitörleri	Gebelik, anjiyotik ödem, hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
ARB'ler	Gebelik, hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
Aldosteron reseptör antagonistleri	Akut/ciddi böbrek yetersizliği, hiperpotasemi	



Prof. Dr. Fatih Sinan ERTAŞ
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

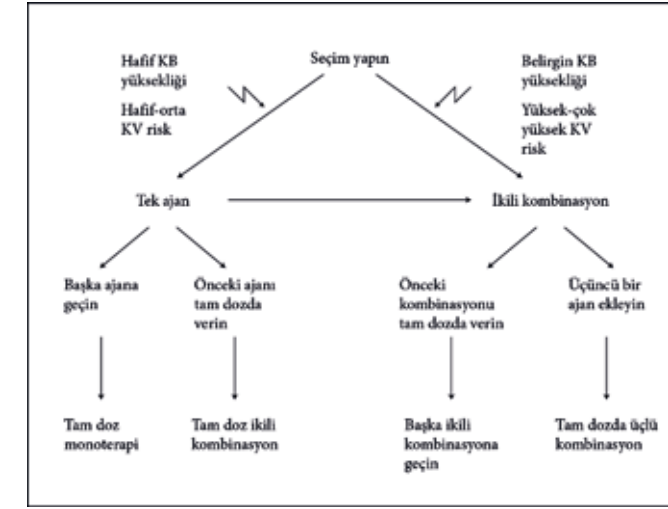
Antihipertansif Kombinasyon Tedavisi

Güncel hipertansiyon kılavuzlarına göre antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir. KB düşüş derecesi ile fayda arasında direkt ve yakın bir ilişki vardır. Hedef değere ulaşılan bireylerde (KB <140/90) ortaya çıkan fayda büyük ölçüde kullanılan tedavi tipinden bağımsızdır. İlaç seçiminde yaklaşım burdan hareketle şu şekildedir: Tiyazid tipi diüretikler (klortalidon ve indapamid dahil), Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler), ACE inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ve beta blokerler hepsi tedaviye başlarken monoterapi şeklinde ya da kombinasyon içerisinde ve uygulama sırası farketmeden kullanılabilir. Hepsi kan basıncını yeterli biçimde düşürebilir, anlamlı ve önemli ölçüde kardiyovasküler olayları azaltabilirler. Öte yandan Dünya Sağlık Örgütü" ise ideal bir antihipertansif ilaçtan beklentileri şu şekilde özetlemektedir:

- Tek başına kullanılabilme, vakaların büyük bir bölümünde normotansif kan basıncı düzeylerini sağlayabilme
- Uzun etkili olma, etkili bir doza basit bir şekilde ulaşabilme
- Az sayıda metabolik ve öznel yan etki
- Kan basıncı düşürücü etkinin zaman içinde kaybolmaması
- Organ hasarının önlenmesi
- Kullanımı ile morbidite ve mortalitenin azalması
- Ucuz olması

Halbuki elimizdeki mevcut ilaçlar tek başına kullanıldıklarında ideal bir antihipertansiften öngörülen beklentilerin tümünü karşılayamadıkları açıktır. Ancak birlikte kullanıldıklarında ideale biraz daha yaklaşabilmektedirler. Örneğin; iki farklı ilaçtan oluşan kombinasyonlara hastaların %75-80'i cevap verirken tek ilaç tedavisinde ilacın en yüksek dozuna bile, hastaların yaklaşık %55-60 kadarı yanıt vermektedir.

Bu nedenle kombinasyon tedavisinin önemi yeni kılavuzlarda artan ölçüde vurgulanmaktadır (ESC 2013 ve ACC/AHA 2013 arteriyel hipertansiyon klinik kılavuzları). Klinik pratikte hastaların çoğunda hedef değere ulaşmak için kombinasyon zaten gerektiğinden tedaviye hangi ilaçla başlanmasının çok da önemli olmadığı öne sürülmektedir. Hatta kılavuzlarda "hangi ilaçla tedaviye başlanmalı?" sorusunun yerine daha akılcı olan sorunun "hangi ideal kombinasyonla tedaviye başlanmalı?" olmalıdır denmektedir. Buna göre, evre 2 ve 3 hipertansiyonda ve çok yüksek KV riske sahip bireylerde tedaviye 2 ilaçla başlanmalıdır (Şekil 1). Elbetteki monoterapinin sınırlı KB düşürme yeteneği nedeniyle evre 2 ve üzeri hipertansiyonda hedef KB'na ulaşmada kombinasyon eskiden beri önerilen akılcı bir öneridir. Ancak hafif yüksek KB na sahip, ancak yüksek risk taşıyan bireylerde de tedaviye kombinasyonla başlanması da güncel kılavuzlarda yer almaktadır. Klinik kanıtlara (VALUE çalışması) dayalı bu tavsiye böylesi bir hasta grubunda KB nın ilk 6 ay içinde kontrol edilmeyişinin yüksek KV olaylarla seyretmesi nedeniyledir. Herhangi iki grup iki ilacın düşük dozda kombinasyonu, tek ajanın maksimum tolere edilen dozuna göre daha fazla KB düşüşü sağlamaktadır. **Tedaviye kombine ilaçlarla başlamanın avantajları;** olguların çoğunda çabuk yanıt alınması, yüksek KB değerleri olan hastalarda hedef KB'na ulaşma olasılığının artması ve tedavi değişimi olasılığının az olması nedeniyle tedaviye uyum ve motivasyonda azalma olasılığının düşük olmasıdır. Yine kombinasyon tedavisi alan hastaların tedaviyi, monoterapi alan hastalardan daha az oranda bıraktığı gösterilmiştir. Öte yandan kılavuzlarda tek tablette sabit doz kombinasyonlar, kullanılan tablet sayısını azaltarak tedavi uyumunu ve böylelikle KB kontrol oranını artırmaları nedeniyle önerilmektedir.

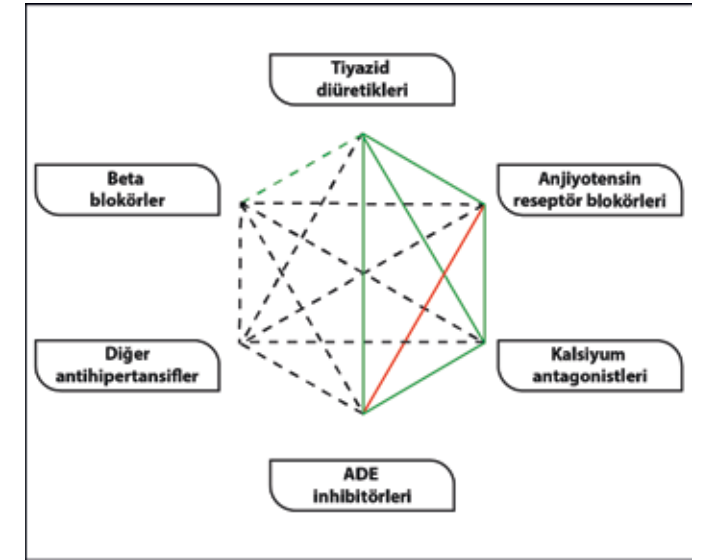


Şekil 1. ESC 2013 kılavuzunda önerilen kombinasyon stratejileri

Tüm bunların yanı sıra kombine kullanımda en büyük beklenti daha güçlü kan basıncı düşüşü yanı sıra daha az metabolik yan etki ya da üstün metabolik koruma yönündedir. Bu bakış açısını matematiksel olarak formüle edecek olursak; antihipertansif tedavide iki ilacın birlikte kullanımı, kan basıncını azaltmada 1+1>2 iken, yan etki bakımından 1+1 <2 olmalıdır. ESC kılavuzlarının kombinasyon tercihi bu yaklaşıma bir örnektir (Şekil 2). Tabii bu beklenti kullandığımız kombine ilaç tarafından karşılanırken, kombinasyonun "ideale" ulaşması aynı zamanda mortalite-morbidite'yi azaltması ve organ hasarını geriletmesi ya da önlemesi gibi diğer bir hedefi de karşılaması yönündedir. Bu perspektifle bakıldığında genel hipertansif popülasyonda ACE ya da ARB ile diüretik ve KKB kombinasyonları en iyi gözükmemektedir. Yine de ideal olduklarını iddia edebilir miyiz? Kesinlikle hayır. İçlerinde bazılarının uzun dönemde az da olsa basit yan etkiler nedeniyle tolerans ya da tedaviye uyum gibi sorunları ideale ulaşmalarındaki en önemli engeldir. Öte yandan eşlik eden hastalıklara faydaları göz önüne alındığında, örneğin; beta bloker + KKB kombinasyonu iskemik kalp hastalığı ve angina pectoris'te ya da beta bloker + ACE ya da ARB kombinasyonu kalp yetersizliğinde ideal kombinasyonlar olmaktadır. ACE+ARB kombinasyonları yan etki artışı ve düşük etkinlik nedeniyle kullanımı sakıncalı bir kombinasyondur. Beta bloker+diüretik kombinasyonları birçok çalışmada öteki kombinasyonlar kadar etkili bulunsa da, hassas bireylerde öteki kombinasyonlara kıyasla yeni diyabet gelişimine daha fazla neden olduğu görülmüştür. Böylesi sorunların varlığında metabolik olumsuzluklar hesaba katılmalı mıdır? Elbette ki bu tür metabolik olumsuzluklar organ hasarını azaltma ve kardiyovasküler olayları azaltma gibi önemli hedeflerin yanında gözardı edilmelidir.

Öte yandan hastanın hipertansiyona eşlik eden klinik

ya da subklinik hastalık varlığı bir ilaç grubunu ötekinden üstün kılabilir. Özel bazı durumlarda ve klinik koşullarda ilaç seçimi kılavuzlarda ayrıntılı olarak yer almaktadır. Kılavuzlar ilaç seçiminde klinik olayların önlenmesi yanında organ hasarını önlemek ve hatta mümkünse bireyin daha yüksek riskli bir duruma geçmesini de önlemesinin önemine sürekli vurgu yapmaktadır. Yüksek KV riski yansıtan diyabet ya da atrial fibrilasyonun gelişmesinin önlenmesi veya böbrek yetmezliğindeki kötüleşmenin önlenmesi, bu duruma verilebilecek örneklerdir. Örneğin renal korunmada RAS blokajının diğer ilaç gruplarından daha iyi sonuç verdiği iyi bilinmektedir ve bu nedenle seçilecek kombinasyonlarda mutlak yer almalıdır. Metabolik sendromlu bireylerde diyabetin önlenmesinde RAS blokajı ve kalsiyum antagonistlerinin beta bloker ve diüretiklerden üstün koruma sağladığı da örnek gösterilebilir.



Şekil 2. Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları:

- 1-Yeşil sürekli çizgiler tercih edilen kombinasyonları, yeşil kesik çizgiler yararlı kombinasyonları, siyah kesik çizgiler olası kombinasyonları, kırmızı sürekli çizgi önerilmeyen kombinasyonları göstermektedir.
- 2-Normal koşullarda BB'ler ile KA'lerinden yalnızca dihidropiridin grubu kombine edilmelidir.



Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL
Yrd. Doç. Dr. Selim TOPÇU
Atatürk Üniversitesi - Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özel Hasta Gruplarında Hipertansiyona Yaklaşım

Beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyon

Evde ve gündüz ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (AKBÖ) normal (<135/85 mmHg) olmasına karşın, ofis ölçümlerinin yüksek olması ile karakterize bir durumdur. Son çalışmalar bu grupta da yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) ve ilaç tedavisi ile kan basıncını (KB) düşürmenin kardiyovasküler (KV) olayları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. ESC/ESH-2013 kılavuzunda beyaz önlük hipertansiyonu olanlarda ek risk faktörü varlığında YTD'ne ilave olarak ilaç tedavisi önerilirken, risk faktörü olmayan hastalarda tedavinin YTD ile sınırlandırılması ve yakın takip edilmesi önerilmektedir.

Maskeli hipertansiyon

İzole ambulatuvar HT olarak da bilinen maskeli HT; ev ve gündüz AKBÖ yüksek (>135/85 mmHg) olmasına rağmen ofis ölçümlerinin <140/90 mmHg olduğu durumdur. Ofis hipertansiyonu ile benzer KV riske sahiptir. Bunun için KB'nın düşürülmesi önerilmektedir. ESC/ESH-2013'de Sınıf IIa öneri ile YTD ve ilaç tedavisi tavsiye edilmektedir.

Tablo 1. Beyaz önlük Hipertansiyonu ve Maskeli Hipertansiyon

	Ofis KB Ölçümü	
EKBÖ AKBÖ	< 140/90 mm Hg	≥ 140/90 mm Hg
< 135/85 < 130/80	Normotansiyon	Beyaz önlük HT
≥ 135/85 ≥ 130/80	Maskeli HT	Hipertansiyon

Yaşlılar

Yaşlılarda HT'a yaklaşımda KB sınır değeri, KB hedef değeri ve tercih edilecek tedavi açısından bir takım farklılıklar mevcuttur. JNC 8 kılavuzunda yaş sınırı 60 olarak belirlenmiş, 60 yaşından büyük olanlarda tedavi başlama sınırı ve tedavi hedef değeri olarak 150/90 mmHg önerilmiştir. ESC/ESH-2013 ve Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı'nın (CHEP -2014) kılavuzlarında da tedavi hedef değeri aynı olmasına karşın, yaş sınırı 80 ve kan basıncı sınır değeri >160 mmHg

olarak kabul edilmiştir. 60-80 yaş arası için tedavi hedef değeri JNC 8'de 150/90 mmHg iken ASH/ISH-2014, CHEP 2014 ve ESC/ESH-2013 (fiziksel ve mental olarak sağlıklı yaşlılar için) kılavuzlarında 140/90 mmHg'dir. İlaç tedavisi tercihi olarak yaşlılarda siyahî ise tiyazid veya kalsiyum kanal blokerleri (KKB), siyahî değilse tiyazid veya renin anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/ ACEİ, anjiyotensin resoptör blokeri/ARB) öncelikli olarak önerilmektedir. CHEP kılavuzunda ilk tedavi tercihinde beta blokerlere yer verilmemiş ve >50 yaş hastalarda düşük doz aspirin önerilmiştir. ESC/ESH-2013 de yaşlılarda bütün antihipertansif ilaçların kullanılabileceği önerilmiştir. Fakat izole HT'ı olan yaşlılarda KKB ve diüretiklerin tercih edilebileceği belirtilmiştir.

Kadınlar ve hipertansiyon

Yapılan çalışmalarda KB' nı düşürmenin ve tercih edilecek ilacın cinsiyetler arasında herhangi bir sonlanım farkına yol açmadığı gösterilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda potansiyel teratojenik etkilerinden dolayı ACEİ ve ARB'lerden uzak durulması önerilmektedir (ESC/ESH 2013; Sınıf III). Kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil korumasında hormon replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör modülatörlerinin yeri yoktur (ESC/ESH 2013; Sınıf III)

Gebelerde Hipertansiyon

Gebelikle birlikte sistemik HT'nun varlığı maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Gebelikte şiddetli HT(>160/110 mmHg) varlığında tedavinin gerekliliği ve faydası konusunda kılavuzlar arasında görüş birliği mevcut iken hafif-orta HTda (≤160/110 mmHg) tedavinin faydası kesin değildir. ESC/ESH-2013 de 160/110 mmHg (ESC 2007 kılavuzunda bu değer 150/95 mmHg idi), Amerika'da 160/105 mmHg ve CHEP de 140-150/90 mmHg üzeri KB değerleri için tedavi önerilmektedir. ESC/ESH-2013 de ayrıca Sınıf IIb öneri olarak kan basıncı >150/95 mm Hg için ve >140/90 mmHg değeri ile birlikte organ hasarı ve semptom varlığında tedavi önerisi yer almaktadır.

Gebelikte ilaç tedavisi için seçenekler sınırlıdır. Fakat

kesin kullanılacaklar ve kesinlikle kullanılmayacaklar için kılavuz önerilerinin varlığı tedavi tercihini kolaylaştırmaktadır. RAS blokerleri (ACEİ, ARB, renin inhibitörleri) kesinlikle kullanılmamalıdır. Beta blokerler ve diüretikler dikkatli kullanılmalıdır. Kullanımı önerilen ilaçlar ise: metildopa, labetalol ve nifedipindir. Acil durumda kullanılacak ilaçlar iv labetalol, sodyum nitroprusid ve nitroglicerindir. Preeklampsi riski yüksek olan hastalarda gebeliğin 12. Haftasından doğuma kadar düşük doz aspirin tedavisi sınıf IIb önerisi olarak ESC/ESH kılavuzunda yer almıştır.

Dişabet ve Hipertansiyon

Yüksek KB değerleri tip 1 ve tip 2 dişabetes mellitus (DM) için yaygın bir özelliktir. Ayrıca maskeli HT nadir olmayan bir durumdur. Bunun için AKBÖ, DM hastaları için önemlidir. Genel olarak bütün kılavuzlar dişabetik bir hastada >140/90 mmHg KB değerlerinde tedavi başlanmasını önermektedir. Fakat tedavi hedefi olarak kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur.

Tablo 2. Dişabetes Mellitus'ta hipertansiyon tedavi hedefleri

Kılavuzlar	Tedavi hedefi(mmHg)
ESC/ESH 2013	140/85
JNC 8 ve ASH/ISH 2014	140/90
CHEP 2014	130/80
ADA 2014	140/80

ADA; Amerika Dişabet Birliğı, ASH; Amerika Hipertansiyon Derneğı, CHEP; Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı, ESC; Avrupa Kardiyoloji Derneğı, JNC; Birleşik Ulusal Komite.

Tedavi tercihi olarak bütün antihipertansif ilaçlar kullanılabilir. Fakat özellikle mikroalbuminuri ve proteinuri varlığında RAS blokeri tercih edilebilir. Bu durumda daha faydalı olduğu bilinse dahi iki RAS blokerinin birlikte kullanılması önerilmemektedir. Kanada kılavuzu ek KV riski varsa RAS blokerlerini öncelikli tercih olarak önermektedir.

Hipertansiyon ve metabolik sendrom

Yüksek normal KB ve HT metabolik sendromun sık görülen bileşkelerindendir. Kan basıncı yüksekliği olmadan da metabolik sendrom tanısı mümkündür. Metabolik sendromda HT varlığında KB sınır ve hedef değerleri diğer normal HT grupları ile benzerlik göstermektedir. Kan basıncı ≥140/90 mmHg olması durumunda KB hedef değeri <140/90 olacak şekilde tedaviye başlanmalıdır. Yüksek normal KB değerlerinde antihipertansif tedavi vermenin KV sonuçlar üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir. Bütün metabolik sendromlu hastalara YTD (özelikle kilo verme ve fiziksel aktivite) önerilmelidir. YTD sadece KB düşüşü üzerine değil metabolik bozukluklar üzerine ve DM gelişimini geciktirme üzerine olumlu katkıda bulunur. Metabolik sendrom prediyabetik bir durum olduğu için insülin direncini düzelten veya en azından kötüleştirmeyen ilaçlar (RAS blokerleri ve KKB) tercih edilebilir. Diüretikler ve betablokerler ilk ilaç olarak değil ek ilaç olarak düşünülebilir.

Diüretik olarak potasyum tutucu özelliğı olanlar tercih edilebilir.

Hipertansiyon ve Nefropati

Yapılan çalışmalarda KB ile kronik böbrek yetmezliğine ilerleyiş ve son dönem böbrek yetersizliğı arasındaki ilişki doğrudan ve ilerleyicidir. Nefropati varlığında sistolik KB'nın <140 mmHg olması hedeflenmelidir. Aşıkâr proteinüri varsa, sistolik KB 'nın 130 mmHg'nın altına indirilmesi düşünülebilir. Bu durumda eGFR takibi yapılmalıdır. RAS blokerleri albüminüriyi azaltmada diğer antihipertansiflere göre daha etkilidir. Bu nedenle mikroalbuminüri veya aşıkâr proteinüri olan HT hastalarında tercih edilmelidir. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için çoğu kez kombinasyon tedavisi gerekir. İki RAS blokerinin kombine edilmesi önerilmemektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde aldosteron antagonistleri ve RAS blokerlerinin birlikte kullanımı, hiperkalemi riski nedeniyle önerilmemektedir.

Hipertansiyon ve Serebrovasküler Hastalıklar

Akut inme; inmenin akut fazındaki KB kontrolü bugün halen net olarak aydınlatılamamış bir sorundur. Avrupa (ESC 2013) HT kılavuzunda inmenin ilk haftasında KB değerinden bağımsız olarak KB düşürücü tedavi verilmesi önerilmemektedir. Çok yüksek KB değerleri için klinik olarak karar verilmelidir. Amerika Kalp Birliğı (AHA) 2013 kılavuzunda KB >220/120 mmHg ise ilk 24 saatte % 15 oranında düşürülmesi önerilmektedir. (Sınıf I). Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet (NICE) 2010 inme kılavuzunda akut inmede hipertansif acil durumlar varsa (hipertansif ensefalopati, nefropati, aort diseksiyonu, kalp yetersizliğı, miyokart infarktüsü, preeklampsi) veya sistolik KB >200 mmHg ise tedavi verilmesi önerilmektedir.

Geçirilmiş inme/geçici iskemik atak; inme veya geçici iskemik atak öyküsü olanlara sistolik KB >140-150 mmHg arasında olsa bile antihipertansif tedavi başlanmalıdır (ESC/ESH 2013, Sınıf I). Hedef KB değeri <140/90 mmHg olarak değerlendirilmelidir. Yaşlılarda hedef değer biraz daha yüksek tutulabilir. İnmenin önlenmesinde kan basıncının etkili düşüren herhangi bir antihipertansif rejim önerilebilir. KKB'nin inmenin önlenmesinde biraz daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon ve Kalp hastalıkları

Koroner Arter Hastalığı

Sistolik KB>140 mmHg olması koroner arter hastalığının önemli risk faktörlerindendir. INTERHEART çalışmasında göre miyokard infarktüslerin (Mİ) %25'inden HT öyküsü sorumludur. Koroner arter hastalığında tedavi hedefi olarak sistolik KB <140 mmHg hedeflenmelidir. Yeni geçirilmiş Mİ hastaları için tedavi tercihinin beta blokerlerden yana kullanılması önerilmektedir. Diğer hasta gruplarında bütün antihipertansif ajanlar verilebilir. Semptomatik (anjinası olanlarda) hastalarda beta blokerler ve KKB'ler tercih edilebilir.

Kalp Yetersizliğı

Kalp yetersizliğı (KY), HT'nun tetiklediğı klinik durumlardan biridir. Öyle ki KY, HT'la ilişkili komplikasyonlar

içinde neredeyse inme kadar yaygın olan bir hastalıktır. Antihipertansif tedavinin en belirgin faydası KY gelişimini önlemek üzerinedir. Bu fayda diüretikler, betablokerler, ACEİ ve ARB'ler ve az da olsa KKB'ler tarafından sağlanmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi ve hastane yatışını azaltmak için diüretikler, beta blokerler, ACEİ/ARB ve/veya MRA önerilmektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında antihipertansif ilaçlar için grup farkına dair bir kanıt yoktur. Kan basıncını 140 mmHg civarına düşürecek herhangi bir tedavi verilebilir. Semptomlar için uygun tedavi (konjesyon için diüretik ve kalp hızı kontrolü için beta bloker) verilmelidir.

Hipertansiyon ve atriyum fibrilasyonu

Hipertansiyon atriyum fibrilasyonlu (AF) hastalarda en sık eşlik eden klinik durumdur. Yüksek normal KB değerleri bile AF gelişimi ile ilişkilidir ve HT, AF için geri dönüşlü bir nedensel faktördür. Hızlı ventrikül cevaplı AF hastalarında antihipertansif tedavi olarak beta bloker veya nondihidropidin grubu KKB'ler tercih edilebilir. Yeni ve rekürren AF gelişimini önlemek için ACEİ veya ARB'lerin faydalı olduğu gösterilmiş ve kılavuz önerisi olarak verilmiştir. Aynı fayda KY hastalarında beta bloker ve MRA tarafından sağlanmaktadır.

Sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi özellikle konsantrik hipertrofi KV risk ile yakından ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisi olan bütün hipertansif hastalara antihipertansif tedavi başlanmalıdır (ESC/ESH 2013, Sınıf I). Tedavide öncelikli olarak sol ventrikül hipertrofisini daha etkili gerilettiği gösterilmiş olan ACEİ, ARB ve KKB tercih edilebilir (ESC/ESH 2013, Sınıf IIa).

Karotis arter hastalığı ve periferik arter hastalığı

Çalışmalarda KB kontrolü ile karotis arter hastalığının ilerlemesinin durdurulabileceği gösterilmiş. ACEİ ve KKB bu durumda diüetiklerden ve beta blokerlerden daha etkili bulunmuş.

Periferik arter hastalığı olan hipertansif hastalarda hedef <140/90 mmHg olacak şekilde antihipertansif tedavi başlanmalıdır (ESC/ESH 2013, Sınıf I). Beta blokerler iyi bir takip ile hipertansif periferik arter hastalığı hastalarında da kullanılabilir (ESC/ESH 2013, Sınıf IIb).

Dirençli hipertansiyon

Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak birisi diüretik olmak üzere en az üç antihipertansif ajan kullanmasına rağmen KB değerlerinin <140/90 mmHg hedefine ulaşamadığı hastalar için bu ifade kullanılır. Bu durumda ek ilaç olarak MRA, alfa-1-bloker, doksazosin ve amilorid düşünülebilir. İlaç tedavisinin etkisiz olduğu durumlarda renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi girişimsel tedaviler deneyimli merkezlerde ve AKBÖ ile kanıtlanmış KB değerleri ≥160/110 olan gerçek dirençli HT için kullanılmalıdır.

Malign hipertansiyon

Çok yüksek KB değerlerinin eşlik eden iskemik organ hasarı (göz, böbrek, kalp, beyin) varlığını ifade eden hipertansif acil bir durumdur. Tedavide KB değerlerinin ani ve yoğun bir şekilde düşürülmesi önerilmez. Venöz yolla labetolol, nitroprusid, nitrat ve furosemid infuzyonu tedavi için tercih edilebilir.

Hipertansif acil ve ivedi durum

Hipertansif acil: belirgin sistolik KB (>180mmHg) veya diyastolik KB (>120mmHg) yüksekliğine bağlı progresif organ hasarının (major nörolojik değişiklikler, hipertansif ensefalopati, serebral infarkt, intrakraniyal kanama, akut KY, akut akciğer ödemi, aort diseksiyonu, renal yetersizlik ve eklampsi) olması şeklinde tarif edilir. Organ hasarı olmadan belirgin KB yüksekliği varlığına ise hipertansif ivedi durum denir. Daha çok tedavinin aksatılmasına veya anksiyeteye bağlıdır. Tedavinin yeniden başlanması, artırılması veya anksiyetenin giderilmesi ile tedavi edilebilir. Hipertansif acil durumlarda tedavi organ hasarının tipine göre değişir. Akut inme varlığında kan basıncı düşürülmesi önerilmezken, akut akciğer ödemi ve aort diseksiyonu varlığında acil ve hızlı bir KB düşürülmesi önerilmektedir. Diğer durumlarda ilk saatlerde <% 25 kan basıncı düşüşü olacak şekilde acil bir tedavi önerilmektedir.

Renovasküler hipertansiyon

Ateroskleroza bağlı renal arter stenozu daha çok yaşlılarda görülür ve HT veya renal yetersizliğe ilerlemesi nadirdir. Bu durumda 6-12 ay boyunca renal fonksiyonlar stabil seyrediyorsa veya ilaç tedavisi ile HT kontrol altındaysa girişim (stentleme) önerilmez (ESC/ESH 2013, Sınıf III). Fibromuskuler displazi daha çok genç bayanlarda görülen bir durum olup, kontrolsüz HT varlığında perkütan renal arter stentleme önerilmektedir (ESC/ESH 2013, Sınıf IIa).

Primer aldosteronizm

Tek taraf primer aldosteronizm için tedavi adrenaletomidir. Bu durumda metabolik bozukluklar tamama yakın düzelirken %50 hastada HT tamamen düzelmektedir. Bilateral adrenal hastalık (hiperplazi veya adenom) varlığında veya ameliyat olamayan tek taraflı adrenal hastalıkta tedavi MRA'lerinin kullanımıdır. Spironolakton, 12,5-25 mg dozunda başlanıp 100 mg'a kadar çıkılabilir. Eplerenon, yeni selektif bir MRA'dır. Antiandrojen ve progesteron agonist etkileri olmadığından yan etki oranları daha düşüktür. Kısa etki süresi nedeniyle günde iki kez 25 mg dozda başlanması gerekir. Primer aldosteronizmde spironolaktonun antihipertansif etkinliği eplerenona göre belirgin olarak üstündür.

Tablo 3. ESC/ESH-2013 Hipertansiyon Kılavuzuna göre Özel hasta gruplarında hipertansiyona yaklaşım

KLİNİK DURUM	ÖNERİ	SINIF	KANIT
Beyaz önlük hipertansiyonu	İlave risk faktörü yoksa tedavi YTD ile sınırlandırılmalıdır.	IIa	C
	Asemtomatik organ hasarı veya metabolik bozukluklara bağlı KV risk artışında ilaç tedavisi ilave edilebilir.	IIb	C
Maskeli hipertansiyon	YTD'ne ilave olarak ilaç tedavisi düşünülmelidir.	IIa	C
Yaşlılar	SKB≥160 mmHg ise, SKB 140-150 aralığına düşürülmelidir.	I	A
	<80 yaş fit hastalarda sınır(≥140) ve hedef(<140) KB değeri 140 mm Hg olarak düşünülebilir.	IIb	C
	Bütün antihipertansifler kullanılabilir. İzole sistolik HT'de diüretikler ve KKB'ler tercih edilebilir.	I	A
Kadınlar	KV hastalıkların önlenmesi için hormon replasman tedavisi ve selektif östrojen reseptör modülatörleri önerilmez, kullanılmamalıdır.	III	A
	Doğurganlık çağındaki kadınlarda RAS blokerlerinden kaçınılmalıdır.	III	C
Gebelik	Şiddetli HT'da (SKB>160 mmHg veya DKB>110 mmHg) ilaç tedavisi önerilir.	I	C
	KB'nın sürekli >150/95 mmHg olması durumunda veya KB>140/90 olması durumuna ilaveten asemptomatik organ hasarı veya semptom varlığında ilaç tedavisi düşünülebilir.	IIb	C
	Yüksek preeklampsi riski bulunan kadınlarda 12. haftadan doğuma kadar düşük dozda aspirin tedavisi düşünülebilir.	IIb	B
	Gebelikte öncelikli olarak tercih edilecek ilaçlar metildopa, labetolol ve nifedipindir.	IIa	B
Diyabet	SKB hedefinin <140 mmHg , DKB hedefinin <85 mmHg olması önerilir.	I	A
	Diyabetiklerde tüm antihipertansif ilaçlar kullanılabilir, özellikle proteinüri veya mikroalbuminüri varlığında RAS blokerleri tercih edilmelidir.	I	A
	İki RAS blokerinin eşzamanlı verilmesi önerilmez.	III	B
Metabolik sendrom	Metabolik sendromda RAS blokerleri ve kalsiyum antagonistleri tercih edilmeli. Beta blokerler (vazodilatör beta blokerler hariç) ve diüretikler (tercihen potasyum tutucu) sadece ek ilaç olarak düşünülmelidir.	IIb	C
	Uygun YTD ye rağmen KB ≥140/90 olması halinde KB<140/90 hedeflenerek ilaç tedavisi önerilir.	I	B
	Metabolik sendromlu ve yüksek normal KB'li bireylerde antihipertansif ilaçlar önerilmez.	III	A
Nefropati	SKB'nı <140 mmHg' ya indirmek düşünülmelidir.	IIa	B
	Belirgin proteinüri varlığında, eGFR deki değişikliklerin izlenmesi şartıyla SKB <130 mmHg değerleri düşünülebilir.	IIb	B
	Mikroalbuminüri veya belirgin proteinüri varlığında RAS blokerleri diğer ajanlara göre daha etkindir.	I	A
	Proteinürinin azaltılmasında potansiyel olarak daha etkin olmasına rağmen, iki RAS blokeri kombinasyonu önerilmez.	III	A
	KBH'da; RAS blokerlerine ilaveten aldosteron antagonisti kombinasyonu, renal fonksiyonlarda azalma ve hiperkalemi riski nedeniyle önerilmez.	III	C
Serebrovasküler hastalıklar	Akut inme sonrasındaki ilk hafta içerisinde KB seviyesine bakılmaksızın ilaç tedavisi önerilmez fakat çok yüksek SKB değerlerinde klinik olarak karar verilmelidir.	III	B
	İnme ve GİA öyküsü olan hipertansif hastalarda başlangın SKB 140-150 mmHg olsa dahi antihipertansif tedavi verilmelidir.	I	B
	İnme ve GİA öyküsü olan hipertansif hastalarda SKB hedefi <140 mmHg olmalıdır.	IIa	B
	İnmenin önlenmesi için kan basıncını efektif düşüren tüm ilaç rejimleri önerilir.	I	A
Kalp hastalıkları	Koroner arter hastalığı olan hipertansif hastalarda SKB hedefi <140 mmHg olmalı	IIa	B
	Yakın zamanda miyokart infarktüsü geçiren hastalarda BB önerilir. KÂH vakalarında tüm ajanlar kullanılabilir fakat anjina için BB ve KKB tercih edilmelidir.	I	A
	Yeni veya rekürren atriyal fibrilasyon riski altındaki hastalarda ACEİ veya ARB düşünülmelidir. Kalp yetersizliği varlığında aynı etkiyi BB ve aldosteron antagonistleri gösterir.	IIa	C
	Sol ventrikül hipertrofisi olan tüm hastalar antihipertansif ilaç almalı	I	B
	Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda ACEİ, ARB ve KKB ile tedaviye başlanmalıdır.	IIa	B
Dirençli hipertansiyon	Kontrendikasyon yoksa aldosteron antagonistleri, amilorid ve doksazosin eklenebilir.	IIa	B
	İlaç tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi girişimsel yaklaşımlar düşünülebilir.	IIb	C
	Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha çok kanıt elde edilene kadar, bu prosedürlerin deneyimli operatörler tarafından yapılması önerilmektedir.	I	C
	İnvazif yaklaşımlar sadece gerçek dirençli HT olup KB>160/110 olan ve AKBÖ ile KB artışı doğrulanmış hastalarda önerilmektedir.	I	C

ACEİ; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **AKBÖ;** Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, **ARB;** Anjiyotensin reseptör blokeri, **BB;** Beta bloker, **DKB;** Diyastolik kan basıncı, **eGFR;** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **GİA;** Geçici iskemik atak, **HT;** Hipertansiyon, **KAH;** Koroner arter hastalığı, **KB;** Kan basıncı, **KBH;** Kronik böbrek hastalığı, **KKB;** Kalsiyum kanal blokeri, **KV;** Kardiyovasküler, **RAS;** Renin anjiyotensin blokeri, **SKB;** Sistolik kan basıncı, **YTD;** Yaşam tarzı değişikliği,



Doç. Dr. Ali YILDIZ
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dirençli Hipertansiyona Yaklaşım

Dirençli Hipertansiyon

Uygun yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte yeterli dozda diüretik ve ikili antihipertansif ilaca rağmen sistolik kan basıncı (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 90 mmHg altına düşürülemeyen kan basıncı (KB) yüksekliği dirençli hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır. Dirençli HT, kardiyovasküler ve renal olaylar yönünden artmış risk ile ilişkilidir.

1-Epidemiyoloji

Hipertansif popülasyondaki dirençli HT yaygınlığı %5-30 aralığında (genelde %10) rapor edilmiş olsa da incelenen popülasyonun ve tarama yöntemlerinin bu oran üzerinde etkisi olacağı aşikardır.

2-Etiyoloji

Gerçek dirençli HT tanısı yanında dirençli HT nu taklit edebilecek klinik tabloların (Tablo 1) akılda bulundurulması ve öncelikle bu klinik antitelerin ekarte edilmesi gerekir.

Tablo 1. Dirençli Hipertansiyonu Taklit Eden Klinik Tablolar

Klinik Tablo	Tanısal İpuçları	Klinik Belirleyiciler	Tanısal Yaklaşım	Tedavi
Beyaz önlük hipertansiyonu	Ofis KB yüksek Ev KB normal	Hedef organ hasarı Hipertansif atak sıklığı	Ambulatuvar KB takibi	Bireysel yaklaşım
Küçük manşon kullanımı	Uygun manşon boyutu ile KB normaldir.	Gerçek KB yüksekliği yoktur.	Uygun manşon seçimi	Gerekmez.
Psödo-hipertansiyon	Yaşlı (genelde erkek) Sicim belirtisi	Yüksek KB ve hedef organ hasarı yokluğu	İnvazif arteriyel monitorizasyon	Gerekmez.

Dirençli HT u taklit edebilecek tablolar ekarte edildikten sonra dirençli HT nedenleri (Tablo 2) ayrıntılı olarak irdelenmelidir. Günlük pratikte dirençli HT ile en çok karışan tablo hastaların reçete edilmiş olan ilaçlarını yeterli doz ve sıklıkta almamalarıdır.

Tablo 2. Dirençli Hipertansiyon Nedenleri

Etyolojik Faktör	Etki Mekanizması
Yaşam tarzı özellikleri	
<i>Obezite/kilo alımı</i>	İnsülin rezistansı ve artmış insüline bağlı vazokonstriksiyon
<i>Aşırı alkol tüketimi</i>	Su ve tuz tutulumu, vazokonstriksiyon
<i>Yüksek sodyumlu diyet</i>	Su ve tuz tutulumu, antihipertansif ilaç etkinliğinin azalması
Kronik vazopressör veya sodyum tutucu madde tüketimi	Su ve tuz tutulumu, vazokonstriksiyon
Obstrüktif uyku apnesi	Hipoksi, kemoreseptör aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyon
Sekonder HT	Altta yatan nedene bağlı
Organ hasarı	Renal disfonksiyon, arter distensibilitesinde azalma

3-Tanısal Yaklaşım

Temel kardiyak değerlendirmeden ayrıntılı tetkiklere uzanan özenli bir tanısal yaklaşım (Tablo 3) tanı konulması için esastır.

Tablo 3. Dirençli Hipertansiyonda Tanısal Yaklaşım

Ayrıntılı öykü alınması: Yaşam tarzı özelliklerini de içerecek şekilde
Dikkatli fizik muayene
Ambulatuvar KB ölçümü
Laboratuvar testleri
<i>İlişkili risk faktörleri: Hiperlipidemi, diyabetes mellitus</i>
<i>Organ hasarı: Ekokardiyografi, renal fonksiyon testleri</i>
<i>Glukoz metabolizması bozuklukları</i>
<i>Sekonder HT nedenlerinin araştırılması: Primer aldosteronizm, renal arter stenozu</i>

Dirençli HT'da ambulatuvar KB ölçümü, dirençli HT'nu taklit eden klinik antitelerin ekartasyonunu, KB değerlerinin doğru bir şekilde belirlenmesini ve antihipertansif tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar. Hastadan alınan bilgilerin güvenilirliği ve tedaviye uyumu değerlendiren ölçütler ile ilgili sorunlar hasta uyumunu değerlendirmede karşılaşılan temel zorluklardır.

Dirençli Hipertansiyona Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Tedavi yaklaşımında basitten karmaşığa medikalden invazife doğru yaklaşım stratejisi benimsenmesi uygun olur (Tablo 4).

Tablo 4. Dirençli Hipertansiyona Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Tedavi uyumu olmayan olgularda tedavilerin kesilerek yakın takip ile daha basit yeni tedavi algoritmalarının başlatılması
Nadir olgularda birkaç günlük yatış ile ilaçların antihipertansif etkinliğinin değerlendirilmesi
Diüretik tedavinin düzenlenmesi
<i>Diüretik dozunun arttırılması</i>
<i>Tiyazid grubu diüretik alan olgulara amilorid eklenmesi</i>
<i>Mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) eklenmesi</i>
<i>Tiyazid diüretik/klortalidon yerine loop diüretik verilmesi (renal disfonksiyon varlığında)</i>
Doksazosin (Alfa 1 bloker) eklenmesi
Üçlü ilacın yanına yeni bir ilaç ilave edilmesi

Tablo 4'te listelenen tedavi yaklaşımlarından hangisinin ilk seçenek olacağı ve nasıl bir sıra takip edileceği hastanın klinik özellikleri ışığında bireyselleştirilmelidir. Listelenen bu tedavi seçenekleri yanında ümit vadeden yeni tedavi seçeneklerinin (Tablo 5), dirençli HTda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 5. Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Ümit Vadeden Yeni Ajanlar

Nitrik oksit donörleri
Vazopressin antagonistleri
Nötral endopeptidaz inhibitörleri
Aldosteron sentaz inhibitörleri

İlaç tedavisine cevap alınamayan olgularda girişimsel tedavi seçeneklerinin (Tablo 5) dirençli HT üzerine olumlu etkileri olabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur.

Tablo 6. Girişimsel tedavi yaklaşımları

Karotis baroreseptör stimülasyonu
Renal denervasyon
Venöz-arteryal fistül oluşturulması
Nörovasküler dekompresyon

Dirençli Hipertansiyon Olgularının Takibi

Dirençli HTnün uygun tanı ve tedavisinin yanında belirli aralıklarla takibinin yapılması (Tablo 6, Tablo 7) da sağkalım ve hayat kalitesi üzerinde hayati öneme sahiptir.

Tablo 7. Dirençli Hipertansiyonda Takipte Yapılması Gerekenler

Sık aralıklarla ofis KB takibi
Yakın ev KB takibi
Ambulatuvar KB takibi (en az yılda bir defa)
Organ fonksiyonlarının yıllık takibi (özellikle renal)
MRA alanlarda (özellikle RAS blokerleri ile beraber) sık aralıklarla serum potasyum ve kreatinin takibi

Tablo 8. 2013 ESC/ESH Kılavuzunun Dirençli Hipertansiyona Yaklaşım Önerileri

Öneri	Sınıf	Kanıt düzeyi
Çoklu ilaç alan dirençli HT da ajanların tedavi edici etkinliği değerlendirilip etkin olmayan ilaçlar kesilmelidir.	I	C
Kontrendikasyon yok ise tedaviye MRA, amilorid, doksazosin (alfa 1 bloker) eklenmesi düşünülmelidir.	IIa	B
İlaç tedavisin etkin olmadığı olgularda renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invazif girişimler düşünülebilir.	IIb	C
Uzun dönem etkinlik ve güvenilirliğine dair güçlü kanıtlar elde edilinceye kadar renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invazif girişimler, tecrübeli operatör-ler ve özelleşmiş HT merkezleri tarafından uygulanmalıdır.	I	C
İnvazif girişimler, yalnızca, SKB>160mmHg veya DKB>110mmHg olup KB yüksekliği ambulatuvar KB takibinde doğrulanmış gerçek dirençli HT olgularında uygulanmalıdır.	I	C



Prof. Dr. M. Sıddık ÜLGEN
Mevlana Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Gelişmeler ve Cihaz Tedavisi

Giriş:

Hipertansiyon (HT), salgın bir hastalık gibi hızla dünya üzerinde yayılmakta ve geleceğe dair yapılan tahminlere göre 2025'te dünya nüfusunun yaklaşık yarısının güncel kılavuzların HT sınırları içine gireceği öngörülmektedir.

Hipertansiyon tedavisinde güncel kılavuzlar bizlere farmakolojik olmayan, farmakolojik ve girişimsel tedavi seçenekleri sunmaktadır. Günümüzde HT tedavisinde yaygın olarak farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Fakat hipertansif popülasyonun büyük bir kısmı hala hedef değerlere ulaşamamakta ve HT na bağlı gelişen mortalite ve morbidite gerçeği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Bu nedenle farklı tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç günden güne artmaktadır.

Duyulan bu ihtiyaca cevap olarak geliştirilen cihazların ana etki mekanizması sistemik değildir. Ayrıca sistemik etki gösteren farmakolojik ajanlara alternatif de değildir. Bunlara yardımcı tedaviler olarak görülmelidir. Sempatik sistemi hedef alır ve bu etkisini gerçekleştirirken diğer farmakolojik ajanlarla etkileşime girmez. Bu tedavi yönteminde ana amaç farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi ile beraber kullanılarak HTun toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini azaltmaktır.

Cihaz Kullanımında Temel Prensipler ve Güncel Durum:

Sempatik hiperaktivasyonun HTun farklı türlerinin patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Bu hiperaktivasyonun gerek santral sinir sisteminin modülasyonu yöntemiyle (karotis) gerekse de periferden ablasyon yöntemiyle (renal) blokajı tedavideki temel prensiptir. Tedavi sonucunda nörojenik vazokonstriksiyon azalmakta ve normal kan basıncı-natriürez ilişkisi normalleşmektedir.

1- Radyofrekans renal denervasyon

Radyofrekans enerjisinin kateter yardımıyla bilateral renal arterlerin sempatik sinirlerin destrüksiyonu prensibine dayanan radyofrekans ablasyon işlemidir. Randomize kontrollü çalışmalar ile işlemin güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır. Bu

çalışmaların ışığında 2013'de yayınlanan Avrupa HT Cemiyeti Kılavuzunda Radyofrekans ablasyon tedavisi Sınıf 2B olarak tedavi endikasyonu almıştır (Tablo 1). Daha çok sayıda hasta ile doğrulanması amacıyla gerçek invazif plasebo kontrollü çalışma olan Symplicity HTN-3 çalışmasında sonuçlar maalesef beklendiği gibi çıkmamış ve renal denervasyon tedavisi konusunda ciddi şüpheler oluşmasına yol açmıştır. Hipertansiyon tedavisinde renal denervasyon'un yeri hakkında kesin karar vermek için bir süre daha beklemek gerekir.

Resim-1 Renal arter Denervasyonu



2- Baroreseptör stimülasyonu:

Radyofrekans ablasyonun yanında sempatik sistemin blokajı amacıyla kullanılan bir diğer tedavi de baroreseptör stimülasyonudur. Yapılan araştırmalarda hipertansif hastalarda baroreseptörlerin desensitize olduğu ve yüksek kan basıncına cevap olarak santral sinir sistemine yeteri miktarda impuls göndermediği tespit edilmiştir. Bu bulgudan hareketle karotid sinüsün dışarıdan elektriksel impuls ile uyarılmasının karotid sinüsü yeniden harekete geçireceği düşünülmüştür. Bu tedavi ile ilgili iki cihaz geliştirilmiştir.

a- Rheos barorrefleks stimülasyon cihazı: Bu alanda günümüzde aktif olarak Rheos Barorefleks tedavi cihazı kullanılmaktadır. Bu cihaz ana güç ünitesi, karotis lead'leri ve programlama ünitesi olmak üzere 3 parçadan oluşmakta ve implantasyonu cerrahi olarak yapılmaktadır . Ancak

cihazın bölgesel ağrı, iritasyon ve enfeksiyon gelişimi gibi hasta toleransını etkileyen birtakım düzeltilmesi gereken yan etkileri de bulunmaktadır.

b- Barostim neobaroreseptör refleksi cihazı: Rheos cihazı ile işleme ait komplikasyon ve yan etkiler (enfeksiyon, sinir hasarı, glassofaringeal sinir kökünde ağrı, vb) nedeniyle Barostimneo adlı yeni bir cihaz geliştirilmiştir. Bilateral değil unilateral karotid elektrodu içermek olup pil bataryası daha küçük olduğu için işleme ait komplikasyonlar daha azdır.

Şu ana kadar bu cihazla ilgili veriler sınırlı sayıda hasta popülasyonundan elde edilmiş olması sebebiyle daha çok sayıda hasta üzerinde etkisinin sürekliliği ve güvenilirliği ile ilgili verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Şimdilik görünen o ki sempatik blokaj tedavileri ek ilaca cevap vermeyen dirençli HT hasta grubuna spesifik tedaviler haline gelmekte ve teknik bir takım problemlerin giderilmesi açısından üzerlerinde daha belki de uzun sürecek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

1- Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer invazif işlemler

Arteriyovenöz fistüller ve nörovasküler dekompresyon işlemi renal muhtemelen sempatik hiperaktivasyonu baskılayarak iki yıllık takiplerde kan basıncı kontrolü sağlamıştır. Ancak bu konuda yapılan klinik çalışmalar çok az sayıda vaka içermekte bu konuda daha geniş prospektif ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Karotid sinüs ablasyonu ile ilgili olarak da çalışmalar devam etmektedir.

2- Hipertansiyonda gen tedavisi:

Hipertansiyonda yakın gelecekte kür sağlayabilecek bir diğer umut vaat eden tedavi de gen terapisi. Şu ana kadar yapılmış deneysel çalışmalarda hedef genin iyi belirlenmesi, belirlenmiş alana geni transfer edecek uygun taşıyıcının bulunması ve genin aşırı ekspresyon miktarının iyi belirlenmesi gibi aşılması gereken bir takım problemler saptanmıştır. Ancak yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalarda uygun taşıyıcı sorununa önemli ölçüde çözüm bulunmuştur. Gen taşıyıcısı olarak şimdiye kadar kullanılagelen virüsler yerine polyethylenimine glikol kullanılarak toksisite sorunu en aza indirgenmiş ve rat karaciğerinden renin salınımını sağlayan genin ekspresyonunu önemli ölçüde baskılamıştır. Bulunan bu başarılı taşıyıcılar konusunda kapsamlı klinik çalışmalar gerekmektedir.

3- Hipertansiyonda immün tedavi:

Hemosiyanin veya tetanustoksoid antijeniyle kaplanmış Anjiyotensin 1'in aşı şeklinde hazırlanması ilkesine dayanır. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar hemosiyanin antijeninin daha iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ancak yapılan klinik çalışmada henüz beklenen sonuçlar elde edilememiştir. Antijen dozunun yetersizliği bu sonuca katkı sağlamış olabilir. Sonuç olarak yakın gelecekte olmasa bile immün tedavi HT tedavisinde ümit vadeden bir yöntemdir.

Tablo 1. ESC/ESH – 2013 Hipertansiyon kılavuzunda cihaz tedavisi önerisi

6.14.5 Dirençli hipertansiyonu olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf _a	Düzye _b
İlaç tedavisinin etkili olmaması durumunda, renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invaziv girişimler düşünülebilir.	IIb	C
Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu işlemlerin deneyimli operatörler tarafından yapılması ve tanı ve izlemin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması önerilir.	I	C
İnvaziv yaklaşımların, yalnızca gerçekten dirençli hipertansiyonu olan ve klinik SKB ≥160 mmHg veya DKB ≥110 mmHg olup KB artışı AKBÖ ile doğrulanmış hastalar için düşünülmesi önerilir.	I	C



Prof. Dr. Serap ERDİNE
Hipertansiyon ve
Ateroskleroz Derneği Başkanı

Son Söz: Hipertansiyon'da Beklentiler

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada, mortalite ve morbidite açısından önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. Ülkeler arasında sıklığı değişse de %30'lara varabilmektedir. Kan basıncı (KB) ile kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu kadar sık görülmesine ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olmasına rağmen KB kontrol oranları istenen düzeyde değildir.

Arteriyel HT'nin etiyolojisi, tanısı, tedavisi ve önlenmesi gibi konuları kapsamlı bir biçimde ele alan kılavuzlar hazırlanırken ulaşılabilen kanıtlar üzerindeki incelemelere göre, çeşitli terapötik konuların hala tartışmaya açık olduğu ve bu alanlarda daha fazla araştırılma yapılmasının yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından 2013 yılında yayınlanan Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu bazı kısıtlamalara da değinilmiştir:

Kanıtlardaki Eksiklikler ve Gelecekte Yeni Çalışmaların Gerekliliği

1. Antihipertansif ilaç tedavisi KV riski düşük-orta düzeyde olan birinci derece hipertansiyonlu hastalara verilmeli mi?
2. SKB değeri 140 mmHg ve 160 mmHg arasında olan yaşlı hastalara antihipertansif ilaç tedavileri uygulanması gerekir mi?
3. İlaç tedavisi beyaz önlük hipertansiyonlu kişilere verilmeli midir? Bu koşul tedavinin gerektiği veya gerekmediği hastalar şeklinde ayrılabilir mi?
4. Antihipertansif ilaç tedavisi yüksek-normal KB aralığında başlatılmalı mı? Başlatılması gerekiyorsa hangi hastalarda başlatılmalıdır?
5. Farklı demografik ve klinik koşullarda hastalar için tedavi ile elde edilecek optimum klinik KB değerleri (en koruyucu ve güvenli gibi) nelerdir?
6. Ofis dışı KB kontrolüne dayalı tedavi stratejileri geleneksel (ofis) KB kontrolüne dayalı stratejilere kıyasla bir avantaj (klinik morbidite ve mortalitede azalma, daha az ilaç, daha az yan etki) sağlar mı?
7. Tedavi ile erişilecek optimum ofis dışı KB (evde ve ambulator) değerleri nelerdir ve bu hedeflerin yüksek riskli hipertansif hastalarda daha düşük veya daha yüksek olması gerekir mi?
8. Santral KB tedavi görmemiş ve görmüş hipertansif hastalarda KV olayın öngörücüleri arasına eklenmeli midir?

9. Dirençli hipertansiyon tedavisi için girişimsel prosedürler en iyi ilaç tedavisine kıyasla avantajlı mıdır; uzun dönem KB kontrolü ve sonuçlarda azalma sağlar mı?
10. Klinik belirti göstermeyen organ hasarındaki tedavi kaynaklı değişiklikler sonuçların öngörülmesini sağlar mı? Hangi önlemler veya önlem kombinasyonları en yararlı olanlardır?
11. KB'yi düşürdüğü bilinen yaşam tarzı önlemleri hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir mi?
12. 24 saatlik KB değişkenliğinin tedavi yoluyla azaltılması hipertansiyonda KV korumada ek yarar sağlar mı?
13. KB'deki azalma dirençli hipertansiyonda KV riski ciddi şekilde düşürür mü?

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) terapötik sorunların çözümünde altın standart olmaya devam etmekle birlikte, bu soruların tümünün öngörülebilir bir gelecekte RKÇ'lar tarafından yanıtlanmasını beklemenin mantıklı olmadığı da aynı derecede açıktır. 1. derece hipertansif kişileri KVH için düşük riskli olarak değerlendirip tedavi uygulanmasıyla sonuçlarda azalma sağlamak veya yaşam tarzı önlemleriyle sonuçlarda azalma sağlamak gibi bu soruların bazılarında sergilenen yaklaşım, binlerce kişinin yer aldığı çok uzun süreli çalışmaların yapılmasını gerektirdiği gibi, bazı etik sorunlara da neden olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişiler için yarar veya periferik KB'ye karşı santral KB'nin ek öngördürücü değeri gibi diğer konular küçük prospektif yararlar uğruna geniş kapsamlı araştırma çabası gösterilmesini gerektirir. En azından önümüzdeki birkaç yıl için RKÇ'larda, tedavi ile elde edilecek optimum KB hedefleri, tedavi uygulanacak ve yaşlı hipertansif kişilerde erişilen KB değerleri, dirençli hipertansiyon tedavisi için yeni yaklaşımlarla sonuçlarda azalma ve yüksek-normal KB bulunan yüksek riskli kişilerin tedavi edilmesinin olası yararları gibi önemli ve daha kolay değerlendirilebilen konulara odaklanmanın mantıklı olduğu düşünülmektedir. Ofis dışı KB'nin ve organ hasarının prediktif değeri gibi diğer önemli konular, bu ölçümlerin yakın gelecekte planlanan RKÇ'ların bazılarının tasarım süresine eklenmesiyle daha gerçekçi şekilde değerlendirilebilir.

Kılavuzlardaki eksikliklerin giderilebilmesi için, boşluk bulunan alanlarda daha geniş, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Unutulmaması gereken bir nokta da kılavuzların kanıta dayalı önerilerinin hasta popülasyonunun çoğunun ihtiyacına karşılık gelmesi gerektiği, bunların klinik bir kural olmadığı ve kararların her hasta için bireysel olarak alınması gerektiğidir.



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

Hipertansiyon
Çalışma Grubu



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

2.Kardiyo ~ Bahar Kardiyo Bahar Güncellemesi

5 - 8 Mart 2015
Acapulco Otel / KIBRIS



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

Niş İstanbul A Blok Kat:8 No:47-48 Çobançeşme, Sanayi Cad 11
34196, Yenibosna Bahçelievler / İSTANBUL
Tel: 0212 221 17 30 - 0212 221 17 38 Faks: 0212 221 17 54
E-posta: tkd@tkd.org.tr Web: www.tkd.org.tr



TOPKON KONGRE HİZMETLERİ
Zühtüpaşa Mah. Rifatbey Sk. No:24 34724 Kalamış, Kadıköy / İSTANBUL
Tel: 0 216 330 90 20 / pbx Faks: 0 216 330 90 05
E-posta: kardiyo-bahar2014@topkon Web: www.topkon.com



Spironolakton
ALDACTONE®
ALDACTAZIDE®
Spironolakton+HCTZ



Hipertansiyon tedavisinde

aris
ali raif ilaç sanayi

Sarilen®

Losartan potasyum

50 mg

100 mg

Sarilen® plus

Losartan potasyum + hidroklorotiazid

50/12.5 mg

100/25 mg

100/12.5 mg

www.aliraif.com.tr

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.