

TEDAVİ KAN BASINCI YÖNETİMİ

Dr. Ali Nizami Elmas

2025 AHA/ACC Yetişkinlerde Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Kılavuzu

Dr. Ali Nizami Elmas

İzmir Menderes Devlet Hastanesi

TEDAVİ

KAN BASINCI YÖNETİMİ

Yaşam Tarzı ve Psikososyal Yaklaşımlar

Yaşam Tarzı ve Psikososyal Yaklaşımlar için Öneriler

Kan basıncı (KB), genç yetişkinlik döneminden itibaren yaşla birlikte artma eğilimindedir ve ABD nüfusunda yaşam boyu hipertansiyon riski %80'in üzerindedir. Kan basıncında zaman içinde gözlenen artışın temel belirleyicileri, yaşlanmanın kendisinden çok, yaşa bağlı kilo artışı ve olumsuz yaşam tarzı faktörleridir. Yaşam tarzı modifikasyonuna yönelik yaklaşımlar, kan basıncındaki artışın yavaşlatılmasında ve hipertansiyonun başlangıcının geciktirilmesi veya önlenmesinde temel stratejiler olarak kritik önem taşımaktadır. Hipertansiyon tanısı konulan hastalarda, spesifik yaşam tarzı ve farmakolojik olmayan stratejiler kan basıncını düşürebilir, kan basıncı yükselmesinin ilerlemesini yavaşlatabilir, kan basıncını kontrol etmek için gereken ilaç miktarını azaltabilir ve kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi önleyebilir. Bayesyen ağ meta-analizi, 22 yaşam tarzı ve stres azaltma stratejisinin karşılaştırmalı etkinliğini değerlendirmiş; DASH (Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Beslenme Yaklaşımları) diyeti en etkili müdahale olarak öne çıkarken, bunu aerobik egzersiz, izometrik direnç egzersizi, düşük sodyum/yüksek potasyum tuz müdahaleleri ve kapsamlı yaşam tarzı değişiklikleri izlemiştir.

Meditasyon ve nefes kontrolü, en az orta düzey kanıtla desteklenen stres azaltma stratejileri olarak etkili olsa da yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla daha sınırlı etkili bulunmuştur. Kan basıncına verilen yanıtın alt gruplar ve bireyler arasında değişebileceği, müdahale yoğunluğu, uygulama sadakati, tedaviye uyum ve başlangıç kan basıncı gibi faktörlerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.

Ht Bülten

*Şiddetli, semptomatik ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda diyetle sodyum azaltılması kontrendikedir.

DASH: Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Beslenme Yaklaşımları

†Bu öneri, genellikle %25 ila %30 potasyum klorür, %65 ila %75 sodyum klorür ve %0 ila %10 tatlandırıcı madde içeren potasyum bazlı tuz alternatifleri ifade eder. Sodyum klorür yerine potasyum klorür içermeyen ve kendilerini "tuz ikamesi" olarak tanımlayan ürünlerin kan basıncı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

‡Potasyum atılımını azaltan ilaçlar şunlardır: potasyum tutucu diüretikler (örn. amilorid, triamteren), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (örn. spironolakton, eplerenon, finerenon), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (örn. kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril ve diğerleri), anjiyotensin reseptör blokerleri (örn. losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan ve diğerleri) ve bazı immünosüpresif ajanlar (örn. siklosporin, takrolimus).

§Orta düzeyde potasyum takviyesi <80 mmol/gün (<80 mEq/gün) şeklindedir.

|| Bir standart içki (12 ila 14 g alkol) 12 oz bira (hacimce %5 alkol), 5 oz şarap (hacimce %12 alkol) veya 1,5 oz damıtılmış alkollü içki (hacimce %40 alkol) ile eşdeğerdir.

Tablo: Kan Basıncını Düşürmek İçin Yaşam Tarzı ve Stres Azaltma Müdahaleleri

Ht Bülten

*Dahil etme/hariç tutma kriterleri ve karşılaştırma grupları müdahaleler arasında farklılık gösterdiğinden, bu değerler karşılaştırmalı etkinliği göstermek için doğrudan karşılaştırılmamalıdır. HT (+): Hipertansiyonlu, HT (-): Hipertansiyonsuz. Whelton ve ark.dan izin alınarak değiştirilmiştir. Telif hakkı 2018 Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı ve Amerikan Kalp Derneği, Inc.

VKİ: vücut kitle indeksini, DASH: Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımlarını ve SKB: sistolik kan basıncını ifade eder.

1. Aşırı kilolu veya obez bireylerde vücut ağırlığında azalma, genel sağlık iyileşmesi ve özellikle hipertansiyonun yönetiminde temel bir yaklaşımdır. Diyet, egzersiz, farmakoterapi veya bariatrik cerrahiden bağımsız olarak, ağırlık azalması tutarlı biçimde kan basıncında düşüşü ile ilişkilidir. Vücut ağırlığında azalma, her 1 kg için yaklaşık 1/1 mmHg düzeyinde kan basıncı düşüşü sağlamaktadır. %5'in üzerindeki kayıplar veya VKİ'de ≥ 3 kg/m²'lik azalma, daha belirgin antihipertansif

etkiyle ilişkilidir. Bu etki, DASH diyeti ve sodyum kısıtlaması gibi müdahalelerin etkinliğini artırmakta; farmakoterapi ve bariatrik cerrahi ise daha büyük kayıplar sağlamakla birlikte potansiyel yan etkiler barındırmaktadır. Ayrıca GLP-1 reseptör agonistleri, obezite ve diyabet tedavisindeki kullanımlarına ek olarak kısa vadede kan basıncını da düşürebilmektedir.

2. DASH beslenme düzeni; meyve, sebze, tam tahıl ve az yağlı süt ürünleri temelli yapısıyla potasyum, magnezyum, kalsiyum ve liften zengin olup, kan basıncını düşürmede en güçlü kanıta sahip diyet yaklaşımıdır. Randomize kontrollü çalışmalar, sistolik kan basıncı 1–13 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 1–10 mm Hg arasında değişen düşüşler bildirmiştir. Siyahi bireylerde, başlangıç sistolik basıncı yüksek olanlarda, <50 yaş grubunda ve günlük sodyum alımı >2400 mg olanlarda daha belirgin etki görülmektedir. DASH diyeti, tek başına veya kilo kaybı ve sodyum kısıtlamasıyla birlikte en güçlü antihipertansif etkiyi göstermektedir. Danışmanlık desteği uygulamanın başarısını artırır. Akdeniz, düşük karbonhidrat, Paleolitik, yüksek proteinli, vejetaryen, düşük glisemik indeksli, düşük sodyumlu ve düşük yağlı diyetler de kan basıncını azaltmakla birlikte, etkinlik açısından DASH'ın gerisindedir.

3. Sodyum kısıtlaması, yaşam boyu kan basıncı artışını azaltır, hipertansiyonu önler ve mevcut hipertansiyonda anlamlı düşüş sağlar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal olup, başlangıç kan basıncı yüksek olanlarda etki daha belirgindir. Düşük sodyumlu diyetler (≤ 1500 – 2300 mg/gün), yüksek sodyumlu diyetlere (≥ 4500 mg/gün) kıyasla normotansiflerde yaklaşık $3/2$ mmHg, hipertansiflerde ise $7/3$ mm Hg düşüş sağlamaktadır; yaşlı ve tuza duyarlı bireyler daha fazla yanıt vermektedir. Sodyum azaltımı, DASH diyeti ve kilo kontrolüyle birlikte antihipertansif etkiyi pekiştirir. En etkili yöntemler diyetisyen danışmanlığı ve düşük sodyumlu yemek uygulamalarıdır; ancak işlenmiş gıdalardan gelen yüksek sodyum nedeniyle kalıcı başarı için toplumsal düzeyde beslenme değişiklikleri, gıda reformülasyonu ve politika müdahaleleri gereklidir.

4. Potasyum klorürle zenginleştirilmiş tuz kullanımı, sodyum alımına bağlı olarak sistolik/diyastolik kan basıncında ortalama $5/1,5$ mmHg düşüş sağlamaktadır. Çin'de yürütülen geniş bir randomize çalışmada ($n=20.995$; ≥ 60 yaş veya inme öyküsü olan, kontrolsüz hipertansiyonlu bireyler), %25 potasyum klorür içeren tuz, sistolik kan basıncını $3,3$ mm Hg azaltmış ve inme, majör kardiyovasküler olaylar ile total mortalitede %12–14 oranında azalma sağlamış; hiperkalemi artışı ise bildirilmemiştir. Gözlemsel veriler, potasyumdan zengin beslenme ve düşük idrar sodyum-potasyum oranının kan basıncını düşürdüğünü, inme ve mortalite riskini azalttığını göstermektedir. Orta düzey potasyum desteği ortalama $6/4$ mmHg kan basıncı düşüşü sağlamakta olup, etki hipertansiyon varlığı, sodyum alımı ve antihipertansif tedaviye göre değişmektedir. Özellikle hipertansiyonu olan ve yüksek sodyum tüketen bireylerde daha belirgin fayda görülmektedir. Ancak potasyum takviyesi ile kan basıncı arasında U-şekilli ilişki söz konusudur: yaklaşık 30 mmol/gün ile maksimum fayda elde edilirken, özellikle antihipertansif tedavi alan hastalarda 80 mmol/gün üzerinde kan basıncı artışı gözlenebilmektedir. Kullanım kısıtlılıkları arasında düşük bulunabilirlik, tat sorunları ve kronik böbrek hastalığı veya potasyum tutucu ilaç kullananlarda hiperkalemi riski yer almaktadır.

5. Bazal alkol alımı, sistolik ve diyastolik kan basıncını zamanla artırır; hipertansiyon riski, alkol tüketmeyenlerde en düşüktür. Günlük alkol alımının 12 g'lık standarda kıyasla 0 , 24 , 36 ve 48 g olduğu bireylerde hipertansiyon için göreceli riskler sırasıyla $0,89$; $1,11$; $1,22$ ve $1,33$ 'tür. Kontrollü çalışmalarda, alkol alımının %50 veya daha fazla azaltılması veya tamamen kesilmesi, özellikle günde ≥ 4 içki tüketenlerde kan basıncında düşüşle ilişkilidir. Hipertansiyonu olanlarda, başlangıçta yüksek alkol alımı olanlarda azalma daha belirgindir; günde ≥ 6 içki içenlerde %50 azaltım, ortalama $5,5/4,0$ mmHg kan basıncı düşüşü sağlar. Günde ≤ 2 içki tüketenlerde anlamlı düşüş gözlenmez. Alkol azaltımının zararı tespit edilmemiştir; aksine devam eden alkol alımı kardiyovasküler olmayan risklerle ilişkilidir. Önceki gözlemsel çalışmaların alkole atfettiği faydalar, sosyoekonomik ve diğer sağlık faktörleri tarafından kısmen karıştırılmış olduğundan hipertansiyon ve genel sağlık açısından alkol tüketiminden tamamen kaçınmak en uygun yaklaşımdır.

6. Boş zaman fiziksel aktivitesinin artırılması, hipertansiyonu olan veya olmayan yetişkinlerde kan basıncını anlamlı şekilde düşürür ve kilo kontrolü müdahalelerinin ayrılmaz bir parçasıdır; aerobik egzersiz (sistolik kan basıncı (SKB) 4 – 7 mm Hg, diyastolik kan basıncı (DKB) 3 – 4 mm Hg), dinamik direnç ($3/2$ mm Hg) ve izometrik egzersiz ($\approx 8/4$ mm Hg) etkili olup, doz-cevap ilişkisi göstermektedir, düşük ve yüksek yoğunluklu, sürekli veya aralıklı tüm yapılandırılmış programlar güvenli ve etkilidir; ayrıca yürüyüş gibi düşük yoğunluklu aktiviteler ve aerobik ile direnç egzersizlerinin kombinasyonu da benzer kan basıncı düşüşleri sağlar.

7. Kısa süreli klinik çalışmalar, orta–yüksek düzeyde kanıtlarla, meditasyonun hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde sistolik/diyastolik kan basıncını ortalama $5/2$ mm Hg düşürdüğünü göstermektedir. Ancak bu etki, DASH diyeti, düzenli egzersiz veya düşük sodyum/yüksek potasyum alımı gibi diğer yaşam tarzı müdahalelerine kıyasla daha sınırlıdır. Çalışmaların küçük ölçekli, kısa süreli ve yöntemsel heterojenlik göstermesi nedeniyle ek kanıtlara ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, nefes kontrol teknikleri için orta düzey kanıtlar, hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde kan basıncında yaklaşık $5/3$ mm Hg düşüş sağladığını göstermektedir. Düşük–orta düzey kanıtlar ise çeşitli yoga türlerinin kan basıncı üzerinde olumlu etkiler sunduğunu bildirmektedir. Ancak bu müdahalelerin tümünde çalışma sayısının sınırlı, sürelerinin kısa ve tasarımlarının heterojen olması kanıt kalitesini kısıtlamaktadır.

Tıbbi Yönetim

Bu kılavuzda, hidroklorotiyazid (HCTZ), klortalidon ve indapamid, basitlik ve terminolojik tutarlılık amacıyla topluca “tiyazid benzeri diüretikler” olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde HCTZ, kimyasal yapısındaki benzotiyadiyazın halkası nedeniyle klasik tiyazid tipi diüretik olarak kabul edilirken; klortalidon ve indapamid bu halkayı içermemekle birlikte, sülfonamid türevleri olarak “tiyazid benzeri diüretikler” kapsamında değerlendirilir. Tiyazid tipi ve benzeri ajanların birbirinin yerine kullanılabilirliği tartışmalı olmakla birlikte, çoğu klinik durumda ajanlar arasında seçim kabul edilebilir niteliktedir. Bununla birlikte, dirençli hipertansiyon gibi özel klinik senaryolarda, etki gücü ve farmakokinetik özellikler nedeniyle tiyazid benzeri diüretiklerin tercih edilmesi önerilmektedir.

Genel Kardiyovasküler Hastalık Riski Bağlamında Farmakolojik Kan Basıncı Tedavisinin Başlatılması

Meta-analizler, geniş gözlemsel çalışmalar ve simülasyon modelleri, mutlak kardiyovasküler (KVH) risk tahminine dayalı olarak antihipertansif tedavi başlatmanın faydalarını en yüksek risk altındaki bireylerde maksimize ettiğini göstermektedir. BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration verileri, kan basıncını düşüren tedavinin tüm öngörülen risk düzeylerinde benzer göreceli risk azaltımı sağladığını, dolayısıyla yüksek risklilerde mutlak risk azalmasının daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Birincil önlemede risk temelli tedavi stratejileri, yalnızca kan basıncına dayalı yaklaşımlara kıyasla, önlenen kardiyovasküler olay sayısı ve tedavi edilmesi gereken hasta sayısı açısından üstünlük göstermektedir. SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) çalışması da 10 yıllık tahmini KVH risk $\geq 15\%$ olan bireyleri dahil ederek risk temelli yaklaşımın etkinliğini desteklemektedir. Bu bulgular, kan basıncı düzeyi ile kantitatif KVH risk tahmininin kombinasyonunun, antihipertansif tedaviye başlanmasının bireysel ve toplumsal faydasını artırdığını göstermektedir.

Hipertansiyonun İlaç Tedavisine Yön Vermek İçin Kan Basıncı Tedavi Eşiği ve KVH Risk Tahmininin Kullanımı

Ht Bülten

*Artan kısa vadeli veya 10 yıllık risk, PREVENT (Kardiyovasküler hastalık olaylarının riskini tahmin etme) temelinde $\geq 7,5\%$ olan 10 yıllık kardiyovasküler hastalık olayları için öngörülen risk olarak tanımlanır. Belirli bir kan basıncı düzeyinde KVH riski yaş, cinsiyet ve mevcut KVH veya risk faktörlerine bağlı olarak değişir; bu nedenle antihipertansif tedavi başlama kararı hem kan basıncı hem de bireysel risk göz önünde bulundurularak verilmelidir. Sadece kan basıncına dayalı yaklaşımda, hipertansiyonu olan tüm yetişkinler $\geq 140/90$ mm Hg eşik değerinde tedaviden fayda görürken, klinik KVH'si olan bireyler $\geq 130/80$ mm Hg eşik değerinde daha düşük hedeften yararlanır. Klinik KVH'si olmayanlar arasında, yüksek 10 yıllık KVH riski olan bireyler $\geq 130/80$ mm Hg eşik değerinde tedaviye öncelik verilmesi en fazla faydayı sağlar. PREVENT kriterlerine göre, diyabet, KBH veya tahmini 10 yıllık KVH riski $\geq 7,5\%$ olan hipertansif yetişkinler yüksek riskli kabul edilir. PREVENT modeli, bağımsız bir sağlık sistemi ve nüfus veri setinde KVH riskini öngörmeye güçlü ayırım yeteneği sergilemiştir. $\geq 7,5\%$ 'lik 10 yıllık risk eşiği, SPRINT' teki $\geq 15\%$ 'lik Framingham Risk Skoru eşiğine eşdeğerdir. KVH riski için belirlenen tedavi eşikleri klinik ve epidemiyolojik verilere dayanmaktadır; gelecekte bu eşiklerle hipertansiyonun risk temelli yönetiminin etkinliği araştırılmalıdır. Ortalama kan basıncı $\geq 140/90$ mm Hg olan tüm yetişkinlerde antihipertansif tedavi önerilirken, $\geq 130/80$ mm Hg olan yüksek riskli gruplarda tedavi belirgin fayda sağlamaktadır.

Ht Bülten

Şekil: Yetişkinlerde Kan Basıncı Tedavisinin Başlatılması için Risk Temelli Eşik Değerlerin Kullanımı.

*Zayıf veya sınırlı yaşam beklentisi olan yaşlı yetişkinlerde, bakımın hasta hedefleriyle uyumlu olması için kan basıncını düşürmenin potansiyel yararları ve zararları konusunda klinisyen-hasta değerlendirmesi yapılmalıdır. †Kısa vadeli veya 10 yıllık risk artışı, PREVENT kullanılarak $\geq 7,5\%$ olan 10 yıllık öngörülen CVD olay riski olarak tanımlanır.

KB, kan basıncını; KBH, kronik böbrek hastalığını; KVH, kardiyovasküler hastalığı; DKB, diyastolik kan basıncını; KY, kalp yetmezliğini; PREVENT, kardiyovasküler EVENT riskini öngörmeyi ve SKB, sistolik kan basıncını belirtir.

1. Hipertansiyonu olan ve ortalama SKB ≥ 140 mm Hg olan yetişkinlerde antihipertansif tedavi başlanması önerilir. Gözlemsel çalışmalar, randomize kontrollü denemeler ve meta-analizler, bu yaklaşımın hem primer hem de sekonder korunmada kardiyovasküler olayları anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir. 344.716 katılımcıyı içeren 48 randomize kontrollü çalışmada, her SKB 5 mm Hg'lik düşüşünün, KVH öyküsünden bağımsız olarak benzer oranda risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, KVH öyküsü bulunmayan ve KB 140–159/90–99 mm Hg aralığında olan hastalarda da antihipertansif tedavinin kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı biçimde azalttığı kanıtlanmıştır.
2. Hipertansiyonu olan ve klinik KVH öyküsü bulunan yetişkinlerde, çalışmalarda elde edilen veriler, antihipertansif tedaviye daha düşük bir eşik değeri olan SKB ≥ 130 mm Hg'den başlanmasını desteklemektedir. SPRINT çalışmasında yüksek KVH riski taşıyan ve SKB >130 mm Hg olan ≥ 50 yaş hastalar incelenmiş; KVH öyküsü olanlarda SKB <120 mm Hg'ye yoğun düşürme, standart tedavi (<140 mm Hg) ile benzer şekilde fayda sağlamıştır. STEP çalışmasında 60–80 yaş arası katılımcılarda SKB hedefi 110–130 mm Hg'ye yoğunlaştırıldığında, KVH öyküsü olan katılımcılarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. ESPRIT çalışmasında, SKB <120 mm Hg hedefleyen yoğun tedavi, standart tedaviye kıyasla daha iyi KVH sonuçları sağlamış ve diyabet veya inme öyküsü ile tedavi etkisinde farklılık gözlenmemiştir. Bir bütün olarak, bu veriler, KVH ikincil önlemede SKB ≥ 130 mm Hg eşik değerinde tedavi başlatmanın potansiyel risklerden fazla fayda sağladığını göstermektedir.
3. Hipertansiyonu olan ve klinik KVH (koroner kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği) öyküsü bulunan yetişkinlerde, kardiyovasküler olaylar ve total mortaliteyi azaltmak amacıyla ortalama DKB ≥ 80 mm Hg olduğunda antihipertansif tedavi başlatılması önerilmektedir. Meta-analizler, KVH öyküsü olan ve ortalama DKB 84 mm Hg olan hastalarda antihipertansif tedavi başlatmanın fayda sağladığını göstermektedir.
4. Klinik KVH olmayan ancak artmış KVH riski bulunan bireylerde, SKB ≥ 130 mm Hg eşik değerinde antihipertansif tedavi başlatılması KVH olaylarını azaltmaktadır. Yüksek risk grupları DM, KBH ve PREVENT'e göre 10 yıllık $\geq 7,5\%$ KVH risk taşıyan 30–79 yaş arası bireyler olarak tanımlanmaktadır. SPRINT ve STEP verileri, Framingham $\geq 15\%$ risk eşiğinde tedavi faydasını göstermiş; bu düzey PREVENT $\geq 7,5\%$ ve PCE $\geq 10\%$ riskleriyle yaklaşık olarak eşdeğer olup diğer kılavuzlarla uyumludur. ≥ 80 yaşındaki bireylerde risk modellerinin sınırlı olmasına karşın, klinik yargı ve hasta tercihleri doğrultusunda $\geq 130/80$ mm Hg eşik değerinde tedavi önerilmektedir; SPRINT ve gözlemsel veriler, ileri yaş gruplarında da benzer oransal faydayı desteklemektedir.
5. Klinik KVH'si olmayan ve PREVENT'e göre $<7,5\%$ risk taşıyan bireylerde, SKB ≥ 130 mm Hg veya DKB ≥ 80 mm Hg için ilk basamak yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleridir; ancak 3–6 ay sonunda hedef değerlere ulaşılamazsa, ≥ 30 yaş

grubunda farmakolojik tedavi eklenebilir (PREVER-Prevention verileri). Erken farmakoterapinin evre 2 hipertansiyon ve son-organ hasarını azalttığı gösterilmiş olup, AHA Life's Essential 8'e göre optimal DKB düzeyi <80 mm Hg'dir. Yaşam boyu KVH riski, kümülatif KB maruziyeti ve gebelikte hipertansiyon öyküsü göz önünde bulundurularak, genç erişkinlerde de tedavi erken dönemde düşünülebilir.

Primer Hipertansiyon Tedavisinde İlk İlaç Seçimi

Ht Bülten

Farmakolojik tedavi başlanırken, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme, diyabet veya kronik böbrek hastalığı gibi eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin birincil amacı, temel KVH riski ve belirgin endikasyonlar dikkate alınarak KB'nin hedef düzeye indirilmesidir. Yapılan RCT'ler, tiazid tipi diüretikler, uzun etkili dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (CCB), ACE inhibitörleri ve ARB'lerin, plaseboya kıyasla KVH riskini azalttığını göstermektedir. Başlangıç tedavilerinin doğrudan karşılaştırıldığı çalışmalarda, uzun etkili tiazid grubu diüretiklerin kalp yetersizliğini önlemede CCB veya ACEi'den, inme önlemede ise ACEi'den daha etkili bulunmuştur. Ancak, meta-analizler ilk basamak ajanların etkinlik açısından genel olarak benzer olduğunu göstermektedir; gözlenen KVH önleyici etki, KB düşüşüne dayalı beklenen etki ile uyumludur. Büyük pragmatik bir RCT'de HCTZ 25 mg ile klortalidon 12,5 mg karşılaştırılmıştır. Genel MACE oranlarında fark gözlenmemiş, ancak ASKVH öyküsü olan alt grupta klortalidon daha fazla fayda sağlamıştır. Çalışmanın tasarımı ise kesin üstünlüğü ortaya koymayı güçleştirmiştir. Diğer antihipertansif ilaçlar ikincil seçenek olarak kabul edilmektedir. Beta-blokerler ise inme önlemede daha düşük etkinlikleri ve yan etki profilleri nedeniyle yalnızca belirli endikasyonlarda önerilmektedir.

İlk Monoterapi ile İlk Kombinasyon İlaç Tedavisi Arasındaki Seçim

Ht Bülten

Hipertansiyon tedavisinde farmakolojik ajanlar temel öneme sahiptir. KB, birden fazla tamamlayıcı biyolojik sistem tarafından düzenlendiğinden, çoğu hastada KB kontrolünü sağlamak için genellikle ≥ 2 antihipertansif ilaç gerekmektedir. Tarihsel olarak, adım adım tedavi yaklaşımı önerilmiş, tek ilaçla başlanıp doz artırımı veya gerekirse ikinci bir ilaç eklenmesi şeklinde uygulanmıştır. Başlangıçta adım adım tedavi ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran herhangi bir RCT bulunmamaktadır. Tamamlayıcı mekanizmalara sahip antihipertansif ilaçların kombinasyonu, KB düşürücü etkileri artırmak ve yan etkileri azaltmak açısından avantaj sağlar.

ACEi veya ARB ile dihidropiridin CCB kombinasyonu ayak bileği ödeminin görülme sıklığını ve şiddetini azaltır. Kombinasyon tedavisi, adım adım tedaviye kıyasla KB düşürmede daha etkili, verimli ve tutarlıdır. Tek kombinasyonlu preparat kullanıldığında tedaviye uyumu artırır. Adım adım yaklaşım bazı evre 1 hipertansiyon hastalarında yeterli olsa da evre 2 hipertansiyon ve yüksek riskli evre 1 hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Mevcut RCT verileri, başlangıç tedavisinde RAS inhibitörü ile tiazid tipi diüretik veya dihidropiridin CCB kombinasyonunu desteklemektedir.

1. Hipertansiyonlu hastaların çoğunda KB kontrolü için birden fazla ilaç gereklidir. Başlangıçta kombinasyon tedavisi adayı olan kırılğan olmayan erişkinlerde (SKB ≥ 20 mm Hg ve DKB ≥ 10 mm Hg hedefin üzerinde), tek tablet kombinasyonları (SPC) ile başlamak, eşdeğer serbest ilaç kombinasyonlarına kıyasla uyumu artırır. Gözlemsel çalışmalarda SPC kullanan hipertansif erişkinlerde KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşüktür. SPC'ler, monoterapiye kıyasla daha etkin KB düşüşü sağlamak ve daha yüksek uyum oranları sunmaktadır. Küçük RCT'lerde düşük doz 3–4 ilaç kombinasyonları, 3–6 aylık tedavide monoterapiden daha etkili KB düşüşü sağlamıştır. Ancak bu çalışmalar KVH önlemesini değerlendirmemiştir. Genel olarak, evre 2 hipertansiyonlu ve yüksek KVH riskli erişkinlerde başlangıçta 2 ilaçlı kombinasyon tedavisi uygun kabul edilir. Yaşlı hastalarda hipotansiyon veya ortostatik hipotansiyon riski nedeniyle ilaçlar dikkatle başlanmalı ve izlenmelidir. Çoğu durumda SPC'ler, çoklu ilaç kombinasyonlarına göre maliyet-etkin bir alternatiftir. Uzun takip aralıkları, adım adım tedavide her ilacın doz artırımı ve ek ilaç başlama süresini uzatır. Ancak, her doz kombinasyonu SPC olarak mevcut olmadığından, bazı durumlarda ayrı ajanların kullanımı daha etkin veya eşdeğer olabilir.

Hipertansiyon Tedavisinde FDA Onaylı İlaçlar

Ht Bülten

Ht Bülten

ACEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini; ARB, anjiyotensin reseptör blokerlerini; KB, kan basıncını; KKB, kalsiyum kanal blokerini; KBH, kronik böbrek hastalığını; KAH, koroner arter hastalığını; GFR, glomerüler filtrasyon hızını; KY, kalp yetmezliğini ve K+, potasyumu belirtir.

2. Evre 2 hipertansiyonlu hastaların çoğu en az 2 antihipertansif ilaç sınıfına ihtiyaç duyar. Tek ajanla başlanıp doz artırımı ve gerekirse ek ilaçlarla devam edilen adım adım yaklaşımı, evre 1 hipertansiyonda başlangıç farmakoterapisi için makul bir stratejidir. Bu yaklaşım, yaşlı erişkinler ve hipotansiyon öyküsü veya çoklu ilaç kullanımı nedeniyle yan etkileri olan bireylerde de uygundur.

3. Çalışmalar RAS blokerlerinin eşzamanlı kullanımının KVH, böbrek hastalığı ve hiperkalemi riskini artırdığını göstermektedir. Benzer mekanizma veya klinik etkiye sahip ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Örneğin, aynı sınıftan iki ilaç (iki farklı BB, ACE-i veya dihidropiridin CCB) birlikte verilmemelidir. Aynı KB kontrol sistemini hedefleyen farklı ilaç sınıfları birlikte kullanıldığında daha az etkili ve potansiyel olarak zararlıdır. İstisnalar arasında, tiazid-tipi ile potasyum tutucu

diüretiklerin veya tiazid-tipi ile loop diüretiklerin eşzamanlı kullanımı yer alır. Seçilmiş hastalarda, ek kan basıncı düşürücü etki için dihidropiridin ve nondihidropiridin CCB kombinasyonu düşünülebilir.

Antihipertansif İlaçlara Uyum Stratejileri

Çalışmalar, hastaların yarısının tedavinin birinci yılında antihipertansif ilaçlarına uyum göstermediğini ortaya koymaktadır. İlaç uyumu; öz bildirim, anketler, reçete dolumlarının incelenmesi, ilaç sayımı, elektronik hap kutuları veya ilaç düzeylerinin kimyasal ölçümü gibi yöntemlerle değerlendirilebilir. Uyumu üç aşamada ele alınabilir: 1) ilacın başlatılması; 2) düzenli kullanım/persistans; 3) kalıcı olarak kesilmesini önleme. Uyumsuzluğa katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bunlar arasında sosyal belirleyiciler, düşük sağlık okuryazarlığı, stres, anksiyete ve depresyon sayılabilir.

Ht Bülten

Uyumu artırmak için genellikle çoklu müdahaleler gereklidir. Uyumsuzluk durumunda, klinisyenler hastayla iş birliği içinde engelleri tespit ederek, hasta merkezli ve ortak karar temelli bir çözüm stratejisi oluşturmalarıdır. Uyumsuzluk saptanan hastalar stres, anksiyete ve depresyon açısından uygun ölçeklerle taranmalı ve gerekirse uygun müdahalelere yönlendirilmelidir. Ayrıca düşük sağlık okuryazarlığı tespit edilen hastalara ek eğitim ve kaynak sağlanmalıdır.

Gün içinde birden fazla doz gerektiren antihipertansif tedaviler, dozlama zamanlaması, taşınma ve saklama gereklilikleri nedeniyle bazı hastalar için uyumu zorlaştırmaktadır. Meta-analizler, tek dozluk uygulamaların uyumu artırdığını göstermektedir. Büyük bir RCT, sabah (06:00–10:00) uygulanan tek doz tedavilerin akşam dozlamaya kıyasla uyumu anlamlı şekilde yükselttiğini ortaya koymuştur. İlaç rejimlerinin değerlendirilmesi ve doz sıklığının azaltılması ya da kombine ilaç kullanımıyla basitleştirilmesi, özellikle reçetelerin randevu tarihlerine göre senkronize edilmesi durumunda, uyumu artırmaktadır.

RCT'ler, sistematik derlemeler ve meta-analizler;

- İlaç hatırlatıcıları (SMS, telefon, uygulamalar),
- Hasta eğitimi ve kendi kendine yönetim programları,
- Yüksek stres, anksiyete veya depresyon için farkındalık temelli veya danışmanlık, antihipertansif rejim basitleştirmesi,
- Elektronik/evde kan basıncı izlemi ve klinik geri bildirim,
- Sağlık profesyonelleri tarafından verilen eğitim ve koçluk uygulamalarının uyumu artırıcı etkili müdahaleler olduğunu göstermektedir.

İlaç Etkileşimleri

Antihipertansif tedavi düzenlerken, istenmeyen yan etkileri en aza indirip faydalı etkileri maksimize etmek için ilaç farmakolojisi ve ilaçlar arası etkileşimler hakkında bilgi sahibi olmak esastır. İlaç etkileşimleri farmakokinetik (bir ilacın diğerinin emilim, metabolizma, dağılım veya eliminasyonunu etkilemesi) veya farmakodinamik (bir ilacın diğerinin farmakolojik etkisini, vücutta dağılımını değiştirmeden etkilemesi) olarak sınıflandırılır. Hipertansiyon yönetiminde önemli farmakokinetik etkileşimler CYP3A4 yolu ile ilgilidir. Verapamil ve diltiazem hem CYP3A4 substratı hem de inhibitörü olup, bu yol üzerinden metabolize olan diğer ilaçların metabolizmasını değiştirebilir. Örneğin, RAS inhibitörü ile tiazid tipi diüretik kombinasyonu diüretik kaynaklı hipokalemiyi azaltır. Dihidropiridin CCB ile RAS inhibitörü kombinasyonu alt ekstremitte ödemi sıklığını ve şiddetini düşürür. Buna karşın, ACEi ve ARB veya doğrudan renin inhibitörleri gibi benzer mekanizmaya sahip ilaçların kombinasyonu hiperkalemi gibi farmakodinamik açıdan olumsuz etkileşimlere yol açabilir.

Hipertansiyonlu Hastalarda Kan Basıncı Hedefi

Ht Bülten

Gözlemsel ve klinik çalışmalar, KB ile KVH riski arasında log-lineer bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yüksek riskli yetişkinlerde daha yoğun KB kontrolünün KVH önleyici etkisini desteklediğini göstermektedir. SKB hedefi <130 mm Hg için güçlü kanıt bulunmakta, <120 mm Hg hedefi ise sınırlı fakat artan sayıda çalışmayla desteklenmektedir. Yoğun tedaviye bağlı hipotansiyon, senkop, düşme, elektrolit bozuklukları ve eGFR azalması nadirdir ve genellikle hafiftir. KB hedefi bireyselleştirilmeli; tedavi tolere edilemiyorsa, yan etkiler varsa veya yaşam beklentisi sınırlıysa daha az yoğun yaklaşım tercih edilmelidir. Hedef KB, en az iki ölçümün en az iki ziyarette ortalaması alınarak belirlenmelidir. Yüksek KVH riski olmayan hastalarda SKB/DKB <130/80 mm Hg makul kabul edilir. Yaşam beklentisi sınırlı veya kırılğan hastalarda KB hedefleri konusunda klinisyen, hasta ve bakım verenler arasında ortak karar alma önerilmektedir.

1. Yüksek KVH riski taşıyan yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, katılımcılar SKB hedefi <130 mm Hg veya daha yüksek SKB'ye randomize edilmiştir. Bu 8 çalışmanın 7'sini kapsayan bir meta-analizde, SKB <130 mm Hg hedefi randomize edilenlerde KVH (inme, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve KVH mortalitesi dahil) ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır. Hipotansiyon, senkop, düşmeye bağlı yaralanmalar, elektrolit bozuklukları ve akut böbrek hasarı SKB <130 mm Hg hedefi olanlarda daha sık görülse de nadirdir. Zarara yol açma oranları hipotansiyon için 508, elektrolit bozuklukları için 3222'dir. BPROAD (Blood Pressure Control Target in Diabetes) çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda SKB <120 mm Hg hedefi ile MACE insidansı anlamlı şekilde azalmıştır.

2. PREVER-Prevention çalışmasında, KVH riski düşük ve yaşam tarzı danışmanlığı sonrası ortalama SKB'si 120–139 mm Hg, DKB'si 80–89 mm Hg olan erişkinlerde, günde bir kez düşük doz klortalidon (12,5 mg) ve amilorid (2,5 mg) ile tedavi, plaseboya kıyasla KB'yi anlamlı şekilde düşürmüş, hipertansiyon gelişimini önlemiş ve sol ventrikül kitle indeksini azaltmıştır. Her ne kadar bu ara bir son nokta olsa da bulgular hem SKB hem DKB düşürmenin faydasını desteklemektedir. Bu sonuçlar, yüksek yaşam boyu KVH riski taşıyan bireyler, özellikle genç erişkinler için AHA Bilimsel Bildirgesi'nde önerilen

kılavuzlarla uyumludur.

3. Yüksek KVH riskine sahip yetişkinlerde yapılan randomize çalışmalarda, DKB hedefi <80 mm Hg olarak belirlenen katılımcılarda, daha yüksek DKB hedefi olanlara kıyasla KVH riski ve tüm nedenlere bağlı mortalite azalmıştır. Daha düşük DKB hedefi ile tutarlı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur. Non-randomize veriler, DKB ile KVH arasında doğrusal olmayan ilişkiler gözlenirse de randomize çalışmalar her başlangıç DKB seviyesinde SKB hedefi <120 mm Hg olanlarda KVH ve mortalite sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermektedir. Antihipertansif tedavi sırasında DKB için kesin bir alt sınır bulunmamaktadır. Ancak, semptomlar ve eGFR değişimleri dikkatle izlenmelidir.

Ht Bülten

Elektrolit Dengesizlikleri

Hipertansiyon nedenlerinin değerlendirilmesi ve tedaviye bağlı yan etkilerin izlenmesi için elektrolitlerin kontrolü önemlidir. Hipertansiyon tanısı konulduğunda, primer veya sekonder aldosteronizm ve diğer endokrin nedenleri dışlamak için temel metabolik panel yapılmalıdır. Ayrıca, diüretikler, ACE inhibitörleri (ACEi), ARB ve mineralokortikoid reseptör antagoistleri (MRA) gibi belirli antihipertansif ilaçların başlanması veya doz ayarlamasından 2–4 hafta sonra temel metabolik panel ile potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

Hipokalemi, özellikle tiazid ve loop diüretiklerin kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Hiperpotasemi ACEi, ARB, MRA veya potasyum tutucu diüretiklerin kombinasyonları veya kronik böbrek hastalığı varlığında görülebilir. ACEi ve ARB eş zamanlı kullanılmamalıdır, zira bu kombinasyon akut böbrek hasarı riskini artırmaktadır. Hiponatremi özellikle tiazid grubu diüretiklerle ilişkilidir.

Elektrolit dengesizliklerini önlemek için diyet değişiklikleri, takviyeler ve elektrolit üzerine tamamlayıcı etkisi olan ilaç kombinasyonları (ör. ACEi + tiazid veya loop diüretik) kullanılabilir. Hiperpotasemi tedavisinde, yaşamı tehdit etmeyen durumlarda potasyum düşürücü bağlayıcılar (patiromer veya sodyum zirkonyum sirkosilikat) tercih edilebilir; özellikle patiromer öğle saatinde diğer ilaçlardan ayrı alınmalıdır. Ağır veya hayatı tehdit eden elektrolit bozukluklarında ise sorumlu ilaç kesilmeli ve durum acilen tedavi edilmelidir.

Böbrek Disfonksiyonu/Hasar

Antihipertansif tedavinin başlatılması veya doz ayarlamasında 2–4 hafta sonra serum kreatinin kullanılarak eGFR ölçülmelidir. RAAS inhibitörleri (ACEi, ARB, MRA) efferent arteriyollerin vazodilatasyonu yoluyla eGFR'de kısa süreli olarak %30'a kadar düşüşe yol açabilir; bu geçici azalma uzun vadede böbrek fonksiyonunun korunmasıyla ilişkilidir ve eGFR'deki düşüş sürekli olarak %30'u aşmadıkça RAAS inhibitörünün kesilmesini gerektirmez. Kalıcı eGFR düşüşü veya diğer akut/kronik böbrek hastalığı görüldüğünde, hastanın nefrolojiye yönlendirilmesi uygundur. Diüretiklerin eklenmesi veya doz artırımıyla da yeni böbrek disfonksiyonu görülebilir; bu durumda hipovolemi ve diğer olası nedenler değerlendirilmelidir. Gerektiğinde diüretik dozu geçici olarak azaltılabilir ve daha sonra yavaşça artırılabilir.