

HT Bülteni, Özel Sayı

Dirençli Hipertansiyon

Hipertansiyon Çalışma Grubu

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

Yeniden merhaba...

Dr. Alparslan Birdane

2

Dirençli Hipertansiyon Tanısı ve Sekonder Nedenler

Dr. Alper Kepez

5

Dirençli Hipertansiyonda İlaç Tedavisi

Dr. Mehmet Kayrak

8

Dirençli Hipertansiyonda Renal Sempatik Denervasyon

Dr. Teoman Kılıç

11

Dirençli Hipertansiyonda İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

Dr. Ahmet Çelik

15

Genç Olguda Dirençli Hipertansiyon

Dr. Enbiya Aksakal

18

Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Spironolakton Kullanımı

Dr. Hüseyin Uyarel

20

Sonsöz

Dr. Adnan Abacı

22

Yeniden merhaba...

Saygıdeğer Meslektaşlarım,

Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından yayınlanan bültenlerin üçüncü sayısı ile karşınızdayız. İlk sayımızda "Güncel kılavuzlar ışığında hipertansiyon tanı ve tedavisi" ele alınmıştı. İkinci sayımızda ise klinik pratikte hipertansiyon tedavisinde karşılaşılan zorlu senaryoların bir kısmı yer almıştı. Bu sayımızda hipertansiyon hastasına yaklaşımda hep bir problem olagelmiş dirençli hipertansiyon konusu değerli yazarlarımız tarafından genel hatlarıyla gözden geçirilerek dikkatlerinize sunuldu. TKD resmi web sitesinde online olarak da yer alan bültenlerimizin yayınlanması planlanan diğer sayılarının konuları hipertansiyon tedavisinde karşılaşılan zorlu senaryolar-2 ve tuz dosyası olacaktır.

Değerli meslektaşlarım; sizleri Hipertansiyon Çalışma Grubumuza üye olarak yapılacak faaliyetlere hem fikren hem de fiilen katkı ve destek vermeye davet ediyorum. Sizlerden gelecek öneriler alanımızla ilgili yapılacak kısa ve uzun vadeli plan ve faaliyetlere yön verecektir. Bu bülten vesilesi ile hizmeti geçmiş olanlara ve bundan sonra emekleri geçecekler şimdiden en içten şükranlarımı sunuyorum.

Saygılarımla,

Alparslan BİRDANE

TKD Hipertansiyon Çalışma Grubu Başkanı

HT Bülteni Özel Sayı Sorumlusu

HİPERTANSİYON ÇALIŞMA GRUBU YÖNETİM KURULU

2014-2016	
Adı Soyadı	Görevi
Alparslan Birdane	Başkan
Doğan Erdoğan	Önceki Başkan
Ali Yıldız	Üye
Enbiya Aksakal	Üye
Hüseyin Uyarel	Üye

ÖNCEKİ YÖNETİM KURULLARI

2012-2014	
Adı Soyadı	Görevi
Doğan Erdoğan	Başkan
Mehmet Sıdkı Ülgen	Önceki Başkan
Alparslan Birdane	Üye
Cem Barçın	Üye
Hüseyin Uyarel	Üye

2010-2012	
Adı Soyadı	Görevi
Mehmet Sıdkı Ülgen	Başkan
Fatih Sinan Ertaş	Önceki Başkan
Alparslan Birdane	Üye
Doğan Erdoğan	Üye
Cem Barçın	Üye

2008-2010	
Adı Soyadı	Görevi
Fatih Sinan Ertaş	Başkan
Aytaç Öncül	Önceki Başkan
Mehmet Sıdkı Ülgen	Üye
Doğan Erdoğan	Sekreter
Hülya Akhan Kaşıkçıoğlu	Sayman

2006-2008	
Adı Soyadı	Görevi
Aytaç Öncül	Başkan
Giray Kabakcı	Önceki Başkan
Filiz Özerkan	Başkan Yardımcısı
Fatih Sinan Ertaş	Sekreter
Mehmet Sıdkı Ülgen	Veznedar

2004- 2006	
Adı Soyadı	Görevi
Giray Kabakcı	Başkan
Çetin Erol	Önceki Başkan
Adnan Abacı	Başkan Yardımcısı
Fatih Sinan Ertaş	Sekreter
Filiz Özerkan	Veznedar

2002-2004	
Adı Soyadı	Görevi
Çetin Erol	Başkan
Nail Çağlar	Önceki Başkan
Sinan Aydoğdu	Başkan Yardımcısı
Deniz Kumbasar	Sekreter
Adnan Abacı	Veznedar

2000-2002	
Adı Soyadı	Görevi
Nail Çağlar	Başkan
Remzi Önder	Önceki Başkan
Sinan Aydoğdu	Başkan Yardımcısı
Deniz Kumbasar	Sekreter
Sabahattin Ateşal	Veznedar

1998-2000	
Adı Soyadı	Görevi
Remzi Önder	Başkan
Kemalettin Büyüköztürk	Eski Başkan
Baki Komsuoğlu	Başkan Yardımcısı
Aykan Canberk	Sekreter
Yavuz Eryılmaz	Veznedar

1996-1998	
Adı Soyadı	Görevi
Kemalettin Büyüköztürk	Başkan
Güngör Ertem	Eski Başkan
Remzi Önder	Başkan Yardımcısı
Baki Komsuoğlu	Sekreter
Hilmi Özkutlu	Veznedar

1994-1996	
Adı Soyadı	Görevi
Güngör Ertem	Atanmış kurucu üye
Remzi Önder	Atanmış kurucu üye
Sezer Karcıer	Atanmış kurucu üye
Gültaç Özbay	Atanmış kurucu üye

Hipertansiyon Bülteni, Özel Sayı

Saygıdeğer Meslektaşlarım <i>Alparslan BİRDANE</i>	2
Dirençli Hipertansiyon Tanısı ve Sekonder Nedenler <i>Alper KEPEZ</i>	5
Dirençli Hipertansiyonda İlaç Tedavisi <i>Mehmet Kayrak</i>	8
Dirençli Hipertansiyonda Renal Sempatik Denervasyon <i>Teoman KILIÇ</i>	11
Dirençli Hipertansiyonda İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri <i>Ahmet ÇELİK</i>	15
Genç Olguda Dirençli Hipertansiyon <i>Enbiya AKSAKAL</i>	18
Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Spironolakton Kullanımı <i>Hüseyin UYAREL</i>	20
Son Söz <i>Adnan ABACI</i>	22



Doç. Dr. Alper KEREZ
Marmara Üniversitesi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

Dirençli Hipertansiyon Tanısı ve Sekonder Nedenler

TANI:

Birisi diüretik olmak üzere değişik gruplardan 3 antihipertansif ilacın kullanımına rağmen kan basıncı değerleri hedefin üzerinde ise dirençli hipertansiyon varlığından söz edilir. Dört veya daha fazla ilaçla kontrol altına alınan hipertansiyon durumunda da dirençli hipertansiyon söz konusudur. Dirençli hipertansiyon varlığından söz edilebilmesi için tüm ilaçlar optimal dozlarda kullanılıyor olmalıdır. Dirençli hipertansiyon vakalarında genellikle hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları yüksektir. Buna karşın izole sistolik hipertansiyon da nadir değildir.

Bazı dirençli hipertansiyon hastalarında maksimal dozda 4 veya daha fazla ilaçla uygulanan medikal tedaviye karşın kan basıncı kontrol altına alınamayabilir. Bu hastalarda refrakter hipertansiyon varlığından söz edilir. Dirençli hipertansiyonun prevalansı net olarak belli değildir. Bunun nedeni kontrolsüz hipertansiyonu olan hastaların tümünde dirençli hipertansiyon olmamasıdır. Pek çok vakada kontrolsüz hipertansiyonun nedeni tedaviye uyumsuzluk veya yetersiz tedavidir. Bu kısıtlılıklara karşın gözlemsel çalışmalarda elde edilen veriler ışığında genel hipertansif popülasyonun yaklaşık %10-15'lik kısmında dirençli hipertansiyon olduğu tahmin edilmektedir.

Dirençli hipertansiyondan şüphelenildiğinde yalancı dirençli hipertansiyon nedenleri dikkatle araştırılmalı ve dirençli hipertansiyon tanısı için bu nedenler dışlanmalıdır. Yalancı direnç ile antihipertansif direncin başka faktörlere bağlanabildiği durumlar kastedilmektedir. En sık yalancı direnç nedenleri;

1. Kan basıncının doğru ölçülmemesi
2. Yaşlı hastalarda komprese olmayan kalsifiye aterosklerotik arterler ('Pseudohipertansiyon')
3. Antihipertansif tedaviye uyumsuzluk
4. Suboptimal antihipertansif tedavi
5. Yaşam tarzı değişikliklerine ve diyeteye uymama
6. Beyaz önlük hipertansiyonu olarak sıralanabilir.

Beyaz önlük hipertansiyonu izole klinik veya ofis hipertansiyonu olarak da adlandırılır. Bu durumda klinikte ölçülen kan basıncı değerleri 140/90 mmHg üzerinde ancak hastane dışı ölçümlerde kan basıncı değerleri 140/90 mmHg altındadır. Klinikte tansiyon ölçümünün hemşire veya teknisyen tarafından yapılması beyaz önlük etkisini azaltabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler riskin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelenilen durumlarda ambalatuvar kan basıncı ölçümü veya evde tansiyon takibi önerilmektedir.

ETİYOLOJİ:

Dirençli hipertansiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, aşırı tuz kullanımı, sol ventrikül hipertrofisi ve bazalde yüksek kan basıncı varlığı, obezite, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve siyah ırk olarak belirlenmiştir.

Dirençli hipertansiyon etiyolojisinde temel faktörlerden birisi hücre dışı volüm ekspansiyonudur. Bu nedenle diüretikler dirençli hipertansiyon tedavisinde etkin rol oynayabilirler. Altta yatan böbrek yetmezliği, vazodilatör ilaç tedavisine bağlı sodyum tutulumu veya aşırı tuz tüketimi hücre dışı volüm ekspansiyonuna neden olabilir. Bunun yanında diabetes mellitus, obezite, aşırı alkol tüketimi, eş zamanlı kullanılmakta olan ilaçlar ve genetik faktörler de dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Dirençli hipertansiyon vakalarında sekonder hipertansiyon nedenlerinin de bulunabileceği akılda tutulmalı ve ayırıcı tanı için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

ALLHAT çalışmasında diyabet varlığı çalışma süresince kontrolsüz hipertansiyonun prediktörü olarak saptanmıştır.

Diyabetik hipertansiflerde kan basıncı hedefine ulaşmak için ortalama 2.8 ile 4.2 arasında antihipertansif ilaca gereksinim duyulduğu bildirilmiştir. Diabetes mellitus ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişkinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda izlenen insülin direnci, sempatik sinir sistem aktivitesi ile sodyum retansiyonunda artış ve vasküler yapıdaki değişiklikler dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Obezite ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişki patofizyolojik olarak karmaşıktır. Obez hastalarda gözlenen sodyum atılımında bozulmanın, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sistem aktivitelerindeki artışın dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Dirençli hipertansiyon hastası değerlendirilirken eş zamanlı kullanılan ilaçlar da dikkatle incelenmelidir. Özellikle nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, dekonjestan gibi sempatomimetik ajanlar, diyet ilaçları, amfetamin ve metilfenidat gibi stimulanlar, oral kontraseptifler, anabolik steroidler, siklosporin, eritropoetin ile meyan ve efedra gibi bitkisel ajanların hipertansiyon kontrolünü zorlaştırabileceği akılda tutulmalıdır. Tüm bu faktörlerin yanında dirençli hipertansiyonla ilişkili bazı genetik değişiklikler de tanımlanmıştır. Epiteyal sodyum kanalının β ve γ subüniteleri ve 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonların dirençli hipertansiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler kontrolsüz hipertansiyon tedavisinde gelecekte ek tedavi yöntemlerinin de geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

SEKONDER NEDENLER:

Dirençli hipertansiyon vakalarında sekonder hipertansiyon nedenleri de akılda tutulmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Özellikle gençlerde, 60 yaş sonrası tanı alan hipertansif hastalarda ve önceden kontrol altında iken hızlı şekilde kontrolden çıkan hipertansiyon vakalarında sekonder hipertansiyon üzerinde durulmalıdır.

En sık sekonder hipertansiyon nedenleri arasında renal arter stenozu, primer aldosteronizm, kronik böbrek yetmezliği ve obstrüktif uyku apnesi sayılabilirken daha nadir nedenler arasında feokromositoma, Cushing hastalığı, aort koarktasyonu ve hiperparatiroidi gösterilebilir. Renal arter stenozlarının %90'ı aterosklerotik kaynaklı iken, %10'undan fibromusküler displazi sorumludur. Özellikle hipertansif pulmoner ödemle başvuran kişilerde veya RAS bloker tedavisi aslında böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda bilateral renal arter stenozu akla gelmelidir. Tanıda doppler ultrasonografi (USG), renal arter tomografik anjiyografi ve renal arter magnetik rezonans (MR) anjiyografi kullanılabilir. Özellikle MR anjiyografinin renal arter stenozu teşhisinde

oldukça duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan hipertansif hastalarda ciddi RAS prevalansı %16.3 olarak bulunmuştur. Renal arter stenozunun önemli bir sekonder hipertansiyon nedeni olmasına karşın perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonun kan basıncı kontrolü ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi tartışmalıdır.

Dirençli hipertansiyon vakalarının %20'sinde primer aldosteronizm saptandığı bildirilmiştir. Bu vakalarda aldosteron üretiminde artış, renin aktivitesinin supresyonu, hipokalemi ve metabolik alkaloz izlenir. Primer aldosteronizm nedenleri arasında aldosteron üreten adenom, primer (unilateral) adrenal hiperplazi, aldosteron üreten adrenokortikal karsinom, bilateral idiyopatik hiperplazi, ailesel hiperaldosteronizm ve glukokortikoid ile düzelebilen aldosteronizm sayılabilir. Buna karşın dirençli hipertansiyonda aldosteron fazlalığına neden olan uyaran çoğu durumda net değildir. Obezite ve uyku apnesi ile ilişki bildirilmiş olup adipositlerden salgılanan peptidlerin AT II'den bağımsız aldosteron salgılanmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Primer aldosteronizm taramasında sabah alınan örnekte plazma aldosteron ölçümü (PAC) yapılmalı, plazma renin aktivitesine (PRA) bakılmalı ve PAC/PRA oranı hesaplanmalıdır. PAC/PRA oranının negatif prediktif değeri yüksektir, buna karşın spesifitesi düşüktür. 20 ile 30 arası gibi yüksek bir oran primer aldosteronizmi düşündürür ancak tanı için salin supresyon testi, sodyum yükleme ve idrar aldosteron ölçümleri (>12 mcg/24 saat pozitif kabul edilir), kaptopril ve fludrokortizon supresyon testleri gibi ek tetkiklere ihtiyaç vardır.

Kronik böbrek yetmezliği dirençli hipertansiyonun sık bir nedeni ve aynı zamanda komplikasyonudur. Serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dL üzerinde olmasının kontrolsüz kan basıncının kuvvetli prediktörü olduğu bildirilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi bu hastalarda sıvı ve sodyum retansiyonuna bağlı gelişen hücre dışı volüm ekspansiyonu dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Dirençli hipertansiyon vakalarında kronik böbrek yetmezliği varlığı olumsuz prognoz ile ilişkilidir.

Dirençli hipertansiyonun nispeten sık rastlanılan bir nedeni de obstrüktif uyku apnesi sendromudur (OSAS). Uyku testine yönlendirilen dirençli hipertansiyon hastalarının büyük bir kısmında OSAS tespit edildiği bildirilmiştir. Bu hastalarda özellikle gece apneik epizodlara bağlı gelişen otonomik sinir sistemi aktivitesindeki dalgalanmaların dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Obez, yüksek sesle horlayan veya gün içi uykululuk hali saptanan dirençli hipertansiyon hastalarının uyku testine yönlendirilmesi önerilmektedir.

OSAS'ın erkeklerde kadınlara göre daha sık ve şiddetli olduğu gösterilmiştir. OSAS şiddeti arttıkça kan basıncı kontrolünün ilaç artırımına rağmen zorlaştığı bildirilmiştir. Buna karşın uyku apnesinin pozitif havayolu basıncı ile tedavisinin tansiyon değerlerinin kontrol altına alınmasına etkisi tartışmalıdır.

Dirençli hipertansiyona neden olan sekonder hipertansiyon türleri arasında nadir rastlanılan bir hastalık da Cushing hastalığıdır. Cushing hastalığı tanısı olan hastaların %70-90'ında hipertansiyon olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda nonselektif mineralokortikoid reseptörlerinin (MR) kortizol tarafından stimülasyonunun dirençli hipertansiyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Eşlik eden insülin direnci sendromu, diyabet ve OSAS dirençli hipertansiyona katkıda bulunabilir. Eşlik eden çoklu risk faktörlerinden dolayı hedef organ hasarı Cushing hastalığında daha ağırdır. Bu hastalarda rutin antihipertansif ilaçların etkileri kısıtlı olabilir ve spironolakton ile eplerenon gibi MR antagonistleri etkili olabilir. Kesin tanı ACTH veya kortizol üreten tümörün cerrahi eksizyonu ile sağlanabilir.

Dirençli hipertansiyonun başka bir nadir nedeni olan feokromasitomanın hipertansif hastalarda prevalansının %0.1 ile %0.6 arasında olduğu bildirilmiştir. Epizodlar halinde hipertansiyon, çarpıntı, baş ağrısı, terleme ve kan basıncı değişkenliğinde artış ile karakterizedir. Tarama testi olarak plazma serbest metanefrin ve normetanefrin seviyelerinde artışın %99 sensitivite ve %89 spesifisite ile hastalığı tespit ettiği bildirilmiştir. Tarama testinde feokromasitomadan şüphelenilen olgularda ileri görüntüleme tetkikleri ile tanı kesinleştirilmeli ve tümörün lokalizasyonu belirlenmelidir.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON HASTASINA YAKLAŞIM:

Daha önce de belirtildiği gibi dirençli hipertansiyon tanısı için geri dönüşlü ve organik nedenler dışlanmalı ve yalancı dirençlilik durumu olmadığından emin olunmalıdır. Bu hastalarda kan basıncı ölçüm tekniğinin doğru ve tedaviye uyumun düzgün olduğundan emin olunmalıdır. Dirençli hipertansiyona neden olabilen sekonder nedenlere ait olabilecek semptomlar sorgulanmalı ve beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanması için ambalatuvar kan basıncı takibi yapılmalıdır. Bunun yanında bu hastalarda dirençli hipertansiyona neden olabilecek eş zamanlı ilaç kullanımı da araştırılmalıdır.

Dirençli hipertansiyon tanısı konulan hastalarda hedef organ hasarının araştırılması (kronik böbrek yetmezliği, retinopati, sol ventrikül hipertrofisi...) önemlidir. Gün içi uykusuzluk, yüksek sesle horlama, uyurken nefesin kesildiğinin

gözlenmesi OSAS şüphesi doğurur ve bu hastaların uyku testine yönlendirilmesi önerilir.

Dirençli hipertansiyon hastalarının fizik muayenesinde sekonder hipertansiyon nedenlerine işaret eden bulgular saptanabilir. Örneğin; karotid, abdominal veya femoral üfürümler aterosklerotik hastalık ve muhtemel renal arter stenozu varlığı hakkında yönlendirici olabilir. Femoral nabızlarda azalma veya alt ve üst ekstremitelerde arasında önemli kan basıncı farkı olması aort koarktasyonunu veya ciddi aortoiliyak hastalığı işaret ediyor olabilir.

Dirençli hipertansiyon hastalarında serum üre ve elektrolitlerine, plazma glukoz, renin veya aldosteron düzeylerine, plazma ve idrar metanefrin veya normetanefrin düzeylerine bakılmalı; glomerüler filtrasyon oranı hesaplanmalı, spot idrar analizinde mikroalbuminuri veya makroalbuminuri varlığı araştırılmalıdır. 24 saatlik idrar tetkikinde sodyum atılım düzeyi hastanın diyetinde ne kadar tuz aldığı hakkında bilgi verir. Bunun yanında 24 saatlik idrar tetkiki ile kreatinin klerensi hesaplanması, aldosteron ve metanefrin düzeyleri ve proteinüri araştırılması dirençli hipertansiyon hastalarında etioloji saptanmasında değerli bilgiler verebilir.

Dirençli hipertansiyonu olan çoğu olguya renal arter stenozu varlığı için noninvaziv görüntüleme uygulanmalıdır. Özellikle periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, ACE inhibitörü veya ARB kullanımı sonrası serum kreatinin değerleri artan hastalarda ve genç yaşta hipertansiyon başlangıcı olan hastalarda renal arter stenozu için non-invaziv görüntüleme önerilmektedir.

Sonuç olarak, dirençli hipertansiyon varlığından şüphelenilen olgularda öncelikle tanı yalancı dirençlilik durumları dışlanarak kesinleştirilmeli, dirence katkıda bulunan yaşam tarzı faktörleri (obezite, alkol, aşırı tuz, fiziksel inaktivite) ile eş zamanlı kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Gerekli önlemler alındığı halde halen antihipertansif direnç devam eden hastalarda ise sekonder hipertansiyon nedenleri akla gelmeli ve gerekli tarama testleri yapılmalıdır.



Doç. Dr. Mehmet KAYRAK
Necmettin Erbakan Üni. Meram Tıp Fak.
Kardiyoloji AD/KONYA

Dirençli Hipertansiyonda İlaç Tedavisi

Dirençli HT'da ilaç tedavisi üzerine araştırmalar artmasına karşın büyük randomize kontrollü çalışmalar henüz yeterli değildir. Bu nedenle kılavuzların genel bir yol haritası çizdiğini ve pratik kısmı hekime bıraktığı söylenebilir. Sekonder sebeplerin, beyaz önlük HT'unun ve ilaç uyumsuzluğunun dışlandığı gerçek dirençli HT vakalarında ESC kılavuzu hastanın kullandığı tüm ilaçları keserek basit komplike olmayan fakat etkili bir tedavi rejimi ile tedaviye başlanmasını tavsiye etmektedir. Amerika ve Kanada kökenli kılavuzlar ve bildiriler ise Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/reseptör blokerleri (ACE inh/ARB) tercihen tiazid diüretik ve bir kalsiyum kanal blokeri (KKB) tercihen non-dihidropiridin grubu olmak üzere optimal dozlarda verildiğinde %80'e yakın bir hastada KB kontrolünün sağlanabileceği bildirilmektedir. Bundan sonraki kısımda bu üçlü tedaviye neler eklenmesi gerektiği tartışılacaktır.

A- DİÜRETİKLER:

Tüm kılavuzlar hemen hemen ortak bir şekilde KB kontrolü ile ilgili kısımlarda 1-diüretik almıyorsa tiazid grubu diüretik ekle, 2- alıyorsa dozunu arttır, 3-başka grup diüretiğe geç şeklinde önerilerde bulunmaktadır. Peki neden diüretikler diye sorulacak olursa bu konuda temel uzlaş bu hastaların gizli hipervolemisinin olduğudur. Aşırı tuz tüketimi (ortalama 20 g/gün sodyum klorür), NSAİ grup ilaçlar, parankimal böbrek hasarı ve diğer ilaç etkileşimleri gibi faktörler nedeniyle hastalarda belirgin ödem olmaksızın hipervolemik oldukları belirtiliyor. Bu nedenle de diüretik ajanlar ilk sıradaki yerlerini alırlar.

En iyi diüretik hangisidir sorusunun cevabı henüz net olarak verilebilmiş değildir. Tiazid diüretikler kombinasyon olarak sıklıkla ACE inh. ve ARB'lerle birlikte mevcuttur.

Bu formlardaki doz 12,5-25 mg olarak değişmektedir. Bu doz ise antihipertansif etkinin zayıf olduğu doz aralığıdır. Önerilen en az 50 mg doza çıkılması ise gerek metabolik yan etkilerin artması nedeniyle gerekse monoform olarak teminindeki sıkıntılar nedeniyle mümkün görünmemektedir. Bu durumda tiazid benzeri diüretiklerin yüksek doz kullanımı NICE kılavuzunda önerilmektedir. Öncelikli olarak klortalidon tavsiye edilmektedir. AHA dirençli HT bildirgesinde bir çalışmaya atıfta bulunarak ambulator KB ve nokturnal KB düşüşü açısından daha etkili olabileceği gerekçesiyle dirençli HT hastalarda hidrokloro-tiyazid yerine klortalidonu önermektedir. ESC kılavuzunda ise 2 meta analizde klortalidonun daha iyi antihipertansif olarak belirtilmesine karşın bu meta analizlerin kafa kafaya karşılaştırmaları içermemesi ve eş değer dozları karşılaştırmadığından kesin bir yargıya varmanın doğru olmayacağı vurgulanmaktadır. 2 Mart 2015 yeni Hypertension'da yayınlanan bir meta analiz gerek indapamidin gerekse klortalidonun hidroklorotiazide göre KB daha iyi düşürürken metabolik olumsuz etkilerinin daha az olduğunu bildirmektedir. Ülkemizde klortalidon genellikle kombinasyon formlarda ve düşük doz olarak bulunmaktadır. Tiazide rağmen KB yüksekliği devam eden metabolik yan etkilerden kaygılandığımız hastalarda indapamid de iyi bir alternatif olabilir. Ancak 2,5-5 mg gibi yüksek dozlara çıkmak gerekebileceği unutulmamalıdır.

Potasyum tutucu diüretikler ise kendi içerisinde mineralokortikoid reseptör blokerleri (MRA) ve non-MRA olarak ikiye ayrılmaktadır. MRA olarak spironolakton, metaboliti kanrenon ve eplerenon sayılabilir. Non-MRA olarak da triamteren ve amilorid sayılabilir. MRA içerisinde spironolakton en çok çalışılan molekül olup kılavuzlarda da kullanımına dair öneriler mevcuttur.

NICE kılavuzu ACE inh./ARB+Ca antagonisti (tercihen dihidropridin) +HCL tiazide rağmen KB yüksek olan hastalarda serum potasyum düzeyi $<4,5\text{meq/L}$ ise 25 mg/gün spironolakton önermektedir. ESC ise dirençli HT hastalarında MRA kullanımını ve amilorid Klas IIa ve kanıt düzeyi B olarak önermektedir. Spironolakton için önerilen doz $25-50\text{ mg/gün}$ olarak belirtilmektedir. 2011 NICE kılavuzu spironolaktonla ilgili kanıtların düşük kalitede olmasına karşın en çok çalışılan molekül olduğunu belirtmektedir.

NICE kılavuzundan sonra spironolaktonun ilk randomize kontrollü çalışması ASPIRANT çalışması açıklandı. Bu çalışmada 55 spironolakton alan hastanın gerek ofis gerekse ambulatuvar sistolik KB'nın plasebo alan 56 hastaya göre $6,5\text{ mmHg}$ daha fazla düşüş sağladığı gösterilmiştir. Araştırmacılar diastolik KB anlamlı fark izlenmemesini ise örneklem büyüklüğünün yeterli olmamasına bağlamışlardır. Gerçekten de bu çalışmanın uzatılarak hasta alımının arttırıldığı ASPIRANT-EXT çalışmada diastolik KB'da istatistiksel anlamlı düşüş ($-3,5\text{ mmHg}$) izlenmiştir. Optimal doz henüz net olmamakla birlikte $>50\text{ mg/gün}$ dozlarda alınmasının ilave KB düşüşü sağlamadığı belirtilmektedir.

Non-MRA potasyum tutucu diüretiklere bakıldığı zaman ise triamteren ve amilorid ülkemizde kombinasyon formları olan iki molekül olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlarda amiloridle ilgili kanıtlar son yıllarda artmaktadır. Bu yüzden son ESC hipertansiyon kılavuzunda kendine MRA'larla birlikte yer bulmuştur. Spironolakton ile karşılaştırıldığında hiperpotasemi etkisi triamteren için daha güçlü iken amilorid için daha zayıftır. Diüretik etkileri ise her ikisinin de spironolaktona göre daha zayıftır. Amilorid için günlük doz 5 mg ile başlıyor LH'de 20 mg/gün doza kadar çıkılabilmektedir.

Son olarak loop diüretikler dirençli HT'da seçilmiş hastalarda tavsiye edilmektedir. Ülkemizde yaygın olarak ulaşılabilen furosemid bu grubun önemli bir üyesidir. Furosemidin bumetanid ve torsemide göre yarı ömrünün kısa olması temel dezavantajıdır. AHA dirençli HT bildirisinde GFR'si $<30\text{ mg/dl/sa}$ altındaki hastalarda loop diüretikleri önermektedir. Furosemidle ilgili önemli tavsiye kısa yarı ömrü nedeniyle günde iki kez kullanılmasıdır. Tek doz kullanımın reflex sodyum reabsorbsiyonuna sebep olabileceği bildirilmektedir. Bu yüzden furosemid kullanılacaksa mutlaka günde iki doz verilmelidir.

B- BETA BLOKERLER:

Amerikan kaynaklı kılavuzlarda ise durum biraz farklı görünmektedir. Amerikan hipertansiyon derneği (ASH), Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ortak kılavuzlarında

spironolakton, β bloker ve santral etkili ajanları aynı sırada vermektedir. NICE kılavuzunda ise spironolakton veya tiazid benzeri diüretik tedavi sonrası KB kontrolü sağlanamayan hastalarda β bloker veya alfa bloker eklenmesi önerilmektedir. AHA dirençli HT bildirisinde de β bloker tedaviden spironolakton sonrası yer verilmekte ve çok test edilmemesine karşın kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı olanlarda alfa ve beta dual bloker etkisi olan β blokerlerin faydalı olabileceği vurgulanmaktadır. Bu konudaki uzman görüşlerinde ise en son Bakris G ve Kaplan N'nin Up-To-Date de çıkan derlemelerinde kendi klinik vazodilatör özellikli β blokerlerin (karvedilol ve nebivolol) tercih ettiklerini belirtmektedirler. Ancak literatür incelendiğinde vazodilatör β blokerlerin diğerlerinden üstün olduğuna dair tatminkar bir kanıt olmadığı görülmektedir.

β blokerler özellikle sempatik aktivite artışının olduğu hastalarda etkili görünmektedir. Sempatik tonus artışının göstergelerine bakıldığında istirahat kalp hızının $>80/\text{dk}$ olması, hastanın KB'nın labilesi ve ortostazis ipucu olabilir. Son olarak Cambridge Üniversitesinin lokal HT kılavuzunda kan renin düzeyinin $>100\text{ ng/dl}$ olduğu hastalarda β blokerlerin aldosteron antagonistinden ziyade tercih edilmesi önerilmektedir.

C- ALFA BLOKERLER:

Doksazosin, terazosin ve prazosin bu gruptaki molekülüdür. Doksazosinle ilgili kanıtlar daha fazla görünmektedir. ESC kılavuzu spironolaktonla aynı sırada ve endikasyonda Klas IIa ve kanıt düzeyi B olarak doksazosini önermektedir. NICE kılavuzu ise β blokerle eş değer tutmaktadır. Özellikle prostatizm varlığında tedavide kullanım önceliği sağlayabilir. Yine Cambridge Üniversitesi lokal HT kılavuzunda renin seviyesi normal olan hastalarda β bloker veya spironolakton yerine alfa bloker tedavisi öncelikli olarak önerilmektedir. Ancak kalp yetmezliği varlığı kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. Ayrıca ortostatik problem yaşanmaması için gece yatmadan alınması önerilmektedir.

D-DİĞER AJANLAR:

Dirençli HT tedavisinde hipervolemi hipotezinin tam olarak işlemediğine dair kanıtlar artmaktadır. Kontrol altındaki dirençli HT olan hastalarla kontrol altında olmayan hastaların tuz alımları ve plazma volümleri arasında pek de fark olmadığı gösterilmiştir. Yukarıdaki sınıflardaki ilaçlara rağmen KB kontrolü sağlanamayan hastalar bazı kaynaklarda refrakter HT olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu hastalarda olası fizyopatolojik yollara etkili olan santral etkili adrenerjik blokerler ve vazodilatörler 5. veya altıncı sırada kombinasyon tedavilerine eklenebilir. Her iki grubunda daha önce bahsedilen ilaçlara göre yan etkileri fazla ve tolerabiliteleri daha düşüktür.

D.1. SANTRAL ETKİLİ ADRENERJİK BLOKERLER:

Bu gruptaki ilaçlara göz atılacak olursa en çok kanıt clonidin ile ilgilidir. Şu anda ReHOT isimli Brezilya'da devam eden 26 merkezden hasta alınan clonidin/spironolaktonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışma devam etmektedir. Bu çalışmadan sonra santral etkili bu grup hakkında fikirlerimiz daha netleşecek gibi görünmektedir. ESC kılavuzunda bu ajanların dirençli HT'da kullanımına dair sınıf önerisi bulunmamaktadır. ASH/ISH ise spironolakton, β blokerler veya santral etkili ajanlar olarak aynı kategoride belirtmektedir. Clonidinin temel problemi kısa etkili olmasıdır.

Bu sorun transdermal patchlerle çözülebilmektedir. Ülkemizde de tedariki yurt dışında sağlanmaktadır. Grubun diğer üyesi guanfacin ise daha uzun etkili olmasına karşın antihipertansif etkisi daha zayıf görünmektedir. Bir diğer ilaç ise alfa metildopa olup dirençli HT'da kullanımına dair pek kanıt yoktur. Aynı grupta sıklıkla yer verilen fakat mekanizma olarak nöronal katekolamin salınımı inhibe eden reserpine diğer önemli bir moleküldür. Düşük dozlarda güvenli olmakla birlikte depresyon yapıcı özelliği kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. Ülkemizde klortalidon+rezerpin kombinasyonu mevcut olup seçilmiş hastalarda dikkatli olarak kullanılabilir.

D.2. VAZODİLATÖRLER:

Hidralazin bu grupta en sık kullanılan ilaçtır. Özellikle kalp yetmezliğinin eşlik ettiği dirençli hipertansifler hidralazin + uzun etkili nitrat kombinasyonunun yararlı olabileceği bildirilmektedir. Gerek hidralazin gerekse minoxidil reflex taşikardi ve su tutulumuna yol açabileceği için kombine kullanımlarında reçetede β bloker ve diüretiklerin de yer alması tavsiye edilmektedir. Minoksidile bağlı hirsutizmde yine kullanımını kısıtlayıcı önemli bir faktör olarak görünmektedir. Uzun etkili nitrat tedavisi de seçilmiş hastalarda faydalı olabilir. Cambridge Üniversitesi Lokal Hipertansiyon Kılavuzunda renin düzeyi normal ve izole sistolik HT olan hastalarda alfa bloker yerine uzun etkili nitratların da kullanılabileceğini belirtmektedir.

Son yıllarda vazodilatör tedavinin diğer bir ayağı olarak endotelin reseptör blokerlerine dair kanıtlar da artmaktadır. Endotelin potent bir vazokonstriktör olup non-selektif ET reseptör blokerlerinin kan basıncını düşürücü

etkileri bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda bosentanın ACE inh. kadar KB düşüşü sağladığı bildirilmektedir. Bu grupta çalışılan diğer önemli bir molekül de darusentan'dır. Bakris ve ark. 849 hastayı plasebo/darusentan/guanfacine randomize ettikleri çalışmada darusentanın hem plaseboya hem de guanfacine göre anlamlı KB düşüşü sağladığını ve tolerabilitesinin iyi olduğunu bildirmiştir. Ancak bunlar henüz Faz II çalışmalar olup rutin pratiğimizi henüz etkileyecek seviyede değildir.

Nötral endopeptidaz inh. (ARB ile birlikte faz II/III), dopamin B-hidroksilaz inh. endotelial nitrik oksit sentaz inh. KappaB kinaz B inh. Na/K ATPaze modülatörleri, vazopeptidaz 2 reseptör agonisti gibi daha pek çok molekülün şu anda faz I ve faz II çalışmaları devam etmektedir. Önümüzdeki 10 yıl içerisinde bunlardan en az bir veya bir kaçının kullanıma girmesi beklenmektedir.

Sonuç olarak dirençli hipertansiyonda gerek ilaç tedavisine gerekse girişimsel tekniklere dair araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Ancak hastaların sadece kan basınçlarının değil kendilerinin de psiko-sosyal nedenlerle tedaviye dirençli olma eğiliminde oldukları ve hekimlerin de bu hastalardaki KB yüksekliğini çoğu zaman görmezden geldikleri de bir gerçektir. Bu nedenle son yıllarda bu hastalara daha kapsamlı bir yaklaşımı hedefleyen nutrisyonistten, farmakoloğa, egzersiz terapistinden girişimsel kardiyoğa kadar multidisipliner hipertansiyon takımı kavramı ön plana çıkmaktadır.



Doç. Dr. Teoman KILIÇ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji
A.B.D., İnvazif Kardiyoloji Araştırma ve
Uygulama Birimi, Kocaeli/ Türkiye

Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Renal Sempatik Denervasyon ve Renal Denervasyon Tedavisi ile İlgili Bilimsel Çalışmaların Çarpıcı Sonuçları

Hipertansiyon tanı ve tedavisinde son 50 yılda oldukça önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, hastaların yalnızca %5-30'unda etkin kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. Özellikle yetersiz tanı, yetersiz tedavi ve hayat boyu sürmesi gereken yaşam tarzı değişikliği ve/veya medikal tedaviye yetersiz uyum nedeniyle birçok hastada hedeflenen kan basıncı değerlerine ulaşılamamaktadır. Kontrolsüz hipertansiyon olarak adlandırılan bu durumdaki hastaların sayısı dünya genelinde ne yazık ki azımsanmayacak orandadır.

Tanı ve kontrole yönelik bilinen tüm etkinlik ve yeterlilik koşulları sağlansa dahi özellikle hastaların yaklaşık %20-30'unda tedaviye rağmen kan basıncı değerleri yine yüksek seyir etmektedir. Genellikle altta ikincil nedenlerin yer aldığı ve en az biri diüretik olma koşulu ile üç veya daha fazla anti-hipertansif tedavi kullanılmasına rağmen kan basıncı değerlerinin kontrol altına alınamadığı ve hedef kan basıncı değerlerine ulaşılamadığı bu durum dirençli hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. İster dirençli olsun ister kontrolsüz olsun bir kişide kan basıncı değerleri yüksek olduğu takdirde beklenmeyen olumsuz sonuç ve/veya ölüm kaçınılmazdır. Birçok araştırmacı bu kaçınılmazlığın farkındadır ve bu nedenle de son yıllardaki bilimsel çalışmaların çoğu hipertansiyona yönelik yeni tedavi uygulamaları üzerine odaklanmaktadır. Çok yakın bir zamanda da tüm dikkatler, hipertansiyon patogenezinde renal sempatik sinir sistemine ve renal sempatik sistemin kateter yöntemiyle radyofrekans ablasyon metodu kullanılarak bloke edilmesi üzerine yoğunlaşmıştır.

Hipertansiyon tedavisinde renal sempatik blokaj aslında yeni bir tedavi yöntemi değildir. Sempatik hiperaktivite ile hipertansiyon arasında belirgin ilişkiye dair geçmişten beri var olan kanıtlar nedeniyle sempatik sistem blokajının kan basıncını düşüreceği düşünülerek önce hayvanlarda daha sonrada malign hipertansiyonu olan insanlarda cerrahi sempatektomi yöntemi uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. Tarihsel

olarak, özellikle etkin antihipertansif tedaviye rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamayan malign hipertansiyonu olan bireylerde denenen ve abdominal organları da tuttuğu için "splankinektomi" olarak da adlandırılan nonselektif cerrahi sempatektominin böbreklerde sempatik akışı azalttığı, diürez ve natriürezi artırdığı ve renin salınımı azalttığı gösterilmiştir. Ancak, kan basıncını azalttığı ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği de düşünülen bu yöntemin ciddi derecede cerrahi deneyim gerektiren ağır bir cerrahi yöntem olduğu açıktır. Bu yöntemin, uzamış hastanede kalış süresi, ortostatik hipotansiyon, ortostatik taşikardi, çarpıntı, nefes darlığı, anhidrozis, soğuk el ve ekstremiteler, intestinal bozukluk ve erektil disfonksiyon gibi oldukça önemli yan etkilere yol açtığı da saptanmıştır. Bu yan etkiler, özellikle viseral yapılar ve periferik vasküler sistemdeki nonspesifik sempatik denervasyon ile ilişkilendirilmiş ve 1940'lı yıllarda denenen bu tedavi yöntemi, ağır yan etkiler ve kabul edilemeyecek düzeydeki operatif risk nedeniyle terk edilmiştir. Ancak, son yıllarda girişimsel kardiyoloji alanındaki baş döndürücü teknolojik gelişmeler neticesinde, hipertansiyon kontrolünde cerrahi sempatektomi ile benzer nitelikte ancak çok daha selektif olan ve renal sempatik sinirlerin bloke edilmesini hedefleyen transkateter renal denervasyon (RD) yöntemi geliştirilmiş ve tüm dikkatler bu yeni tedavi metodu üzerine odaklanmıştır.

Bu yeni tekniğin geleneksel cerrahi sempatektomiye göre birçok avantajı olduğu iddia edilebilir. Birincisi, yöntem minimal invazif bir yöntemdir. İşlem ve iyileşme süresi kısadır.

İkincisi, selektif ve spesifik bir yöntemdir, bu nedenle de cerrahi sempatektominin sistemik olumsuz yan etkilerine sahip değildir. Üçüncüsü endovasküler bir yöntemdir ve radyofrekans ablasyon yönteminin girişimsel kardiyologlar tarafından rutin olarak uygulanması nedeniyle birçok merkezde uygulanabilir. Preklinik çalışmalar, bu yeni yöntemin cerrahi sempatektomiyle yarıdır şekilde sempatik aktivite azalışına yol açtığını göstermiş ve 6 aylık takip süresince renal arter stenozu, tromboz, böbrekte gözle görülür veya mikroskopik bir anormallik, çevre dokularda hasar veya mesanede tedaviye bağlı herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir. Preklinik çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde ilk klinik çalışmalar, başlangıçta elde edilen olumlu sonuçlar neticesinde oldukça heyecan uyandırmıştır. Ancak son veriler, dirençli hipertansiyon tedavisinde RD tedavisinin etkinliğinin ciddi anlamda sorgulanmasına yol açmış ve bu yeni tedavinin etkinliği konusundaki başlangıçtaki coşku yerini yavaş yavaş kuşkulu bir düş kırıklığına bırakmıştır.

Transkateter RD, ilk olarak Avusturalya'da özel bir radyofrekans ablasyon kateterinin (Symplicity® Medtronic Inc., Minneapolis, MN, ABD) femoral arter yoluyla her iki renal artere transkateter olarak yerleştirilmesi ile denenmiştir. Her iki renal arterdeki farklı noktalara dairesel olarak 2 dakika süre ile 8 Watt ya da daha düşük düzeyde radyofrekans enerji ile ablasyon uygulanmış ve renal arterlerin adventisya tabakasında yer alan renal efferent sempatik sinirlerin birbirleri ile olan iletişimi kesilmiştir. Bu metod sayesinde, renal nörepinefrin saçılımının etkin olarak azaltıldığı gösterilmiştir. Ablasyonun optimal yeri, kateter ucu ve damar duvarı arasındaki temasın impedansına göre belirlenmiştir. Ablasyon sırasında; kateter ucundaki ısı ve impedans, radyofrekans enerji sağlayıcısı üzerindeki sistem ile sürekli monitorize edilmiş ve yeterli ablasyon, her ablasyon sonrasındaki temas impedansındaki anlamlı azalma şeklinde tanımlanmıştır.

Transkateter RD'la ilgili ilk klinik çalışma, Krum H ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir kohort çalışması olan Symplicity HTN-1 çalışmasıdır. Bu çalışmada, dirençli hipertansiyonu olan 45 hastada RD'un güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiş ve 1 yıllık takip süresince RD yöntemi ile sistolik kan basıncında 27 mmHg'lık, diyastolik kan basıncında ise 17 mmHg'lık düşüş sağlanmıştır. Çalışmada, işlemle ilişkili iki komplikasyon bildirilmiştir. İlki kateter yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan ve stentleme ile tedavi edilen renal arter diseksiyonu, ikincisi ise femoral artere kılıf yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan pseudoanevrizma şeklindedir. Çalışmada, ölçüme giden 10 hastada işlem sonrası renal nörepinefrin saçılımının azaldığı tespit edilmiştir. Toplam 13 hastanın antihipertansif tedavisine müdahale edilmiş ve

9 hastanın ilaç sayısı RD sonrası azaltılmış, 4 hastada ise artırılmıştır. Altı aylık takipte, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerlerinde dereceli olarak azalma gözlenmiş ancak bu durumun bazı hastalara prosedür sonrası verilen diüretik veya spironolakton ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Çalışmada herhangi bir kontrol grubu olmaması, dirençli hipertansiyon net tanımındaki eksiklikler ve sekonder hiperaldosteronizm veya beyaz önlük etkisinin dışlanmaması gibi sebepler, çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönleri olarak gösterilmiştir.

Bu eleştiriler doğrultusunda; aynı araştırmacılar, dirençli hipertansiyonu olan daha geniş bir hasta popülasyonunda mevcut ilaç tedavisine devam edilen bir kontrol grubunun da yer aldığı ikinci bir çalışma ile RD tedavisinin kan basıncında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş sağladığını göstermişlerdir. Symplicity HTN-2 olarak isimlendirilen bu çalışmada, dirençli hipertansiyonu olan toplam 106 hastada, transkateter RD işleminin etkinliği değerlendirilmiştir. İşlem sonrası 6. ay takiplerde, denervasyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre kan basıncında 33/11 mmHg'lık azalma sağlanmıştır. Çalışma süresince üçü RD grubunda ikisi ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 5 hastada hipertansif acil durum ile hastaneye başvuru gerçekleşmiştir. Geçici iskemik atak ve stent gerektiren angina şeklinde tanımlanan istenmeyen olayların ise iki grup arasında benzer sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmiştir. Renovasküler komplikasyonlar veya GFH'da azalma açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. İlk çalışmayı destekleyici bulguların elde edildiği bu çalışmada da hasta sayısının göreceli olarak az olması ve kısa takip süresi, tüm hastaların kendilerine uygulanan tedavinin farkında olmaları nedeniyle plasebo etkisinin dışlanmaması, 24 saatlik ambalatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılmayışı çalışmaya ait en önemli kısıtlayıcı özellikler olarak gösterilmiştir. Ayrıca, RD grubunda hipertansiyonu daha ciddi ve dirençli olabilecek erkek hastaların, diyabetiklerin ve koroner arter hastalığı olan bireylerin daha fazla sıklıkta bulunması gibi sebepler de çalışmaya yönelik ciddi eleştirilerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Her iki çalışmaya yapılan yoğun eleştirilere rağmen Symplicity HTN-1 ve Symplicity HTN-2 çalışmalarından elde edilen olumlu veriler, bu yeni tedavi teknolojisinin Amerikan Gıda ve İlaç dairesi tarafından şartlı onay almasına yol açmıştır. Bu onayı takiben Avrupa'daki ilk çalışmalara kıyasla göreceli olarak daha titiz ve dikkatli olduğu iddia edilen yeni kıstaslar doğrultusunda, Symplicity HTN-3 çalışması başlatılmıştır. Amerika'daki 90 merkezde, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak 535 hastalık geniş bir popülasyonda RD tedavisinin etkinliği yalancı işlemle karşılaştırılmıştır.

Takip süresince olumlu sonuçlar elde edileceği düşünülen çalışmada, beklentilerin aksine 6. ay ofis ve ambalatuvar kan basıncı değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Özellikle denervasyon yapılmadığı halde yapılmış izlenimini veren yalancı işlem grubunda da benzer kan basıncı azalması izlenmesi, RD tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda ciddi şüphelere yol açmış ve Symplicity HTN-3 çalışmasının sonuçları bu yeni tedavi yaklaşımına çok ağır bir darbe indirmiştir. Bu olumsuz sonuçlar, dünya genelinde RD tedavisi ile ilgili büyük bir hayal kırıklığına yol açmış, bazı üretici firmalar yürütmekte oldukları çalışmalardan desteklerini çekmiş ve geri ödeme kapsamına alınan ülkelerde de bu yeni tedavi yöntemi geri ödeme kapsamından çıkarılmıştır.

Symplicity HTN-3 verileri, RD tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği konusunda ciddi hayal kırıklığına yol açmış olsa da çalışmadan elde edilen dikkat çekici bazı bulgular mevcuttur. Çalışmanın alt grup analizleri ayrıntılı olarak incelendiğinde, RD tedavisinin Afrikalı-Amerikalılarda, düşük GFH seviyesi olanlar ve rölatif olarak daha yaşlı kişilerde etkisiz kaldığı iddia edilmektedir. Afrikalı olmayan Amerikalılar da ise RD tedavisinin taklit gruba göre daha etkili bir kan basıncı düşüşü sağladığı izlenmiştir. Taklit gruba göre, GFH değeri 60 ml/dk/1.73 m²'nin üzerinde olan kişilerde de RD tedavisinin anlamlı ve etkin bir kan basıncı düşüş sağladığı tespit edilmiştir. Renal denervasyon ile sağlanan kan basıncı düşüşünün, 65 yaşın üzerindeki kişilere göre 65 yaşın altındaki kişilerde belirgin ve anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği izlenmiştir. Gruplar arası tedaviler dikkatle incelendiğinde ise direk etkili vazodilatör ilaç alan hasta sayısının taklit grupta daha fazla olduğu görülmüştür. İşlem öncesinde vazodilatör ilaç almayan hastalarda; RD tedavisi taklit gruba göre daha etkin ve anlamlı bir kan basıncı sağlamıştır. Diğer Symplicity çalışmalarına kıyasla, Symplicity HTN-3 çalışmasına alınan hastalardaki yoğun vazodilatör kullanımının nedeni de açıklanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da işlem öncesinde aldosteron antagonisti alan hastalarda, RD ile daha etkin bir kan basıncı kontrolü sağlandığı izlenmektedir. Her iki gruptaki ilaç dağılımı ve Afrikalı-Amerikalı hasta sayısının dağılımı konusundaki dengesizlikler hakkında da herhangi bir yorum yapılmamış olması, çalışma düzeneğine yönelik ciddi soru işaretlerinin oluşmasını tetiklemiştir.

Hayvan deneyleri ve Avrupa kökenli çalışmalarda olumlu etkiler gözlenmesine rağmen, Amerikan kökenli bu çalışmadan elde edilen olumsuz sonuçlar, çalışmada operatör farklılığının olup olmadığı ve etkin RD yapılıp yapılmadığı konusunda da ciddi şüphelere yol açmıştır. Kılavuzları değiştirebilecek potansiyel taşıyan, yeni bir tedavi yöntemi sonrası tedavinin aniden durdurulmasına yol açabilecek bir

çalışma düzeneğinin tasarlanmış oluşu, tedavi sonrasında uygulanan yöntemin etkin olup olmadığını değerlendirecek biyokimyasal bir parametrenin çalışmada yer almamış olması, önceden de bunun ayrıntılı olarak düşünülmemesi biraz düşündürücüdür. Çalışmada, etkin RD yapılmamış olabileceği konusuna yönelik bazı şüpheler ve ciddi iddialar da mevcuttur. Bu iddialar, Symplicity kateterinin tek elektrodlu bir sistem olması ve diğer sistemlere göre doku penetrasyonunun daha zayıf olması ile ilişkilendirilmiştir. Bazı operatörler, sempatik inervasyonun en yoğun olduğu bifurkasyon bölgesinin ablate edilip edilmediği konusunda çalışma sonuçlarında herhangi bir vurgu olmayışına da itiraz etmektedir. Ayrıca, plasebo kontrollü olmasa da, REDUCE HTN (Boston Scientific, Vessix), ENLIGHTN (St. Jude), WAVE II (Kona Medical ultrasound) ve RAPID (OneShot, Covidien) çalışmaları gibi farklı sistemler ile yapılan RD tedavisinin olumlu sonuçları yayınlanmıştır (Tablo 1). Farklı RD sistemleri mevcut olmasına ve halen geliştirilme aşamasında olmasına rağmen, böyle bir çalışma düzeneği içerisinde neden yalnızca tek bir sistemin yer aldığı ve farklı bir sistemle yapılacak karşılaştırmalı bir çalışmanın olumlu sonuçlar içerebileceği sorusu da halen devam etmektedir. Çalışmaya yönelik itirazlar devam etse de bu olumsuz sonuçlar, üretici firmada da ciddi hayal kırıklığına yol açmış ve etkin RD tedavisi yapılmadığı yönündeki eleştirileri dikkate alan firma, multi elektrodlu "Symplicity Flex" olarak adlandırılan yeni bir RD sistemi geliştirmiştir. Çok yakın bir zamanda da bu yeni sistemin denendiği, yalancı işlem kontrollü küçük ölçekli bir pilot çalışmanın ilk sonuçları yayınlanmıştır. Ancak, yeni sistemle yapılan bu çalışmada da Symplicity HTN-3 çalışmasına benzer şekilde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma küçük ölçekli olsa da, elde edilen yeni olumsuz sonuçlar, RD tedavisine yönelik ikinci bir darbe olarak nitelendirilebilir.

Dirençli hipertansiyonda RD tedavisine yönelik ağır darbeler devam etmesine rağmen, birçok araştırmacı bilimsel temeli olan bu yeni tedavi yöntemine yönelik araştırmalarını halen devam ettirmektedir. Örneğin, ilk RD tedavisi 6 yıl önce uygulanmasına karşın, renal sempatik sinirlerin detaylı anatomisine yönelik çalışmalar yeni yeni ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmalar, ilk denemeler yapılırken periarteriyel renal sinir anatomisine yönelik başlangıçtaki bilgilerin ne denli zayıf olduğunu da işaret etmektedir. Yeni çalışmalar, afferent sinirlerin renal arterde bölgesel farklılık göstermemesine karşın, efferent sinirlerin renal arterin mid ve distal kesimine kıyasla proksimal segmentinde daha fazla yoğunlaşmasına rağmen özellikle distal segmentteki efferent sinir liflerinin lümenine daha yakın olmaları nedeniyle denervasyona daha hassas olduklarını işaret etmektedir.

Bu nedenle, özellikle renal sinirlere ulaşılmasının daha kolay olduğu distal segmentlere daha dikkat edildiği takdirde RD tedavisinin gelecekte daha başarılı olabileceği düşünülebilir. Ancak minimal lümen çapı 4 mm olan mevcut sistemlerle de bu başarıya ulaşmak zor görülmektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, RD tedavisinin yalnızca dirençli hipertansiyon tedavisinde değil, sempatik hiperaktivitenin baş aktör olarak değerlendirilebileceği, genç hastalardaki hipertansiyon, obstruktif uyku apne sendromu, insülin direnci, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, transplant hipertansiyonu, tedaviye dirençli ventriküler aritmiler ve atriyal fibrilasyon tedavisinde de deneysel olarak kullanılabilecek bir yöntem olduğunu da işaret etmektedir. Bu perspektifle değerlendirildiğinde, RD tedavisi kabul görmüş klinik bir uygulamadan ziyade iyi kurgulanmış bir klinik çalışmanın parçası olarak insanlarda uygulanabilir ve denenebilir. Şu an itibarıyla, özellikle dirençli hipertansiyon tedavisinde RD uygulaması için klinik bir öneride bulunmak mümkün gözükmemektedir. Ancak, her yeni tedavinin önünde birçok geleneksel engel olabilir. Bu engeller, bazen olumlu bazen de olumsuz olarak yeni bir yöntemin veya tedavinin ilerleyişini ve yönünü değiştirebilir. Bu açıdan, ayrıntılı olarak okunabilecek bir kitabı, sırf olumsuz etkileşim nedeniyle tamamıyla kapatıp rafa kaldırmak yerine sayfaları daha dikkatli değerlendirip hatanın, olumlu veya olumsuz mesajların nerede olduğunu bulmak bilimsel arenadaki en akılcı yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Tablo 1-Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Denenmekte ve Halen Geliştirilmekte Olan Mevcut Renal Denervasyon Sistemleri

Firma	Cihaz adı	Özellikler
Medtronic	Symlicity Flex Symlicity Spyral	6F Radyofrekans enerjisi Tek elektrodlu 4F, 6F Radyofrekans enerjisi Multielektrodlu (4)
St Jude	EnligHTN	8F Radyofrekans enerjisi Multielektrodlu (4)
Boston Scientific	Vessix	7F Bipolar radyofrekans enerjisi Multielektrodlu
Recor	Paradise	6F Ultrason dalgaları Silindirik transduser
Covidien	Oneshot	7F Radyofrekans enerjisi Spiral elektrod konfigürasyonu



Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çelik
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Ana Bilim Dalı

Dirençli Hipertansiyonda İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

Hipertansiyon tedavi edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri arasında en önemlisidir. Güvenli ve etkin antihipertansif tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan, tedaviye dirençli hipertansiyon yaygınlığı fazladır. 30.000 kişiyi kapsayan retrospektif gözlemsel bir çalışma verilerine göre dirençli hipertansiyon yaygınlığı % 9,1 olarak saptanmıştır. Kesin dirençli hipertansiyon tanısını koyabilmek kolay değildir ve ilaç dışı tedavi seçeneklerine geçmeyi düşünmeden önce mutlaka gerçek dirençli hipertansiyon tanısını koymak elzemdir. Öncelikle hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumu sağlanarak dirençli hipertansiyonun önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Dirençli hipertansiyonun nedenleri ve nedene yönelik tedavi seçeneklerinin daha fazla irdelenmesi sonucunda yeni tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Yeni üretilen ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri, çeşitli ilaç kombinasyonları kullanılmasına rağmen halen dirençli hipertansiyonun önüne istenilen düzeyde geçilemediği için ilaç dışı tedavi yöntemleri üzerinde durulmaya başlanılmış ve yeni yöntemler, stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. Farklı girişimsel yaklaşımlar tartışılmasına rağmen çoğunluklu amaç sempatik sinir sisteminin ve refleks arklarının farklı yollardan kontrolü olup bunun dışında bazı farklı patofizyolojik mekanizmalar üzerinden de girişimsel tedavi gelişmeleri olmaktadır.

Bu derlemede dirençli hipertansiyonda güncel olarak en çok üzerinde durulan ilaç dışı tedavi yöntemlerinden bahsedilecektir.

RENAL DENERVASYON

Başka bir başlıkta incelendiği için burada değinilmemiştir.

BAROREFLEKS AKTİVASYON TERAPİSİ

Sempatik sinir sisteminde kompensatuar değişiklikler primer hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin önemli bir bileşenidir. Azalmış parasempatik aktivite ve artmış sempatik aktivite periferik vasküler direnci artırır, renal kan akımını azaltır ve sodyum retansiyonunu artırarak istenmeyen kardiyak ve vasküler yeniden şekillenmeye yardım eder. Uzun zamandan beri yapılan deneysel çalışmalarda kan basıncının düzenlenmesi ile karotid sinüs baroreseptör arkının ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Arteriyel baroreseptörler karotid ve ekstrakarotid (aortik ark, kalp, pulmoner vasküler yatak) baroreseptörlerden oluşup vazomotor merkez ve vagal komponentten meydana gelmektedir. Karotid baroreseptörler nervus glossofaringeus üzerinden, ekstrakarotid baroreseptörler nervus vagus üzerinden nukleus tractus solitarijus uyarır ardından sinyal caudal ventrolateral medullaya iletilir. İleti buradan rostral ventrolateral medullaya olursa inhibisyon ile sonuçlanır, caudal presör alana olursa sempatomimetik etki oluşur. Normalde kan basıncı yükselmesiyle afferent ileti yoluyla vazomotor merkez inhibe olup ve inhibitör merkez aktive olur, böylece periferik sempatik sinyal akımı azaltılır. Sonuç olarak kan basıncı ve kalp hızı düşer. Kronik kan basıncı yüksekliğine bağlı reseptörlerdeki desensitizasyona sekonder afferent ileti azalır. Bu prensipten yola çıkılarak cerrahi yöntemle uygulanan karotid sinüs stimülasyonu ile kan basıncı regülasyonu sağlanması amaçlanan cihazlar geliştirildi. Cihazların kronik stimülasyon aracılığı ile refleks arkını aktif tutup kan basıncını düzenlemesi hedeflendi.

I. JENERASYON CİHAZLAR

Rheos cihazı ilk jenerasyon cihaz olarak üretilmiştir (Rheos System, CVRx, Inc., Minneapolis, M, USA). Kardiyak pacemaker benzeri bir cihazdır ve bu cihazdan çıkan her iki karotis sinüse uzanan 2 lead ve karotis sinüslere yapışan elektrodlar vasıtasıyla çalışır.

Bu cihazla ilgili ilk çalışma tedaviye dirençli hipertansiyon hastalarından oluşan prospektif randomize olmayan Device Based Therapy in Hypertension Trial (DEBuT-HT) çalışmasıdır. Çalışmaya alınan 42 hastanın 37 sinde 3 aylık sürede dikkati çeken kan basıncı düşüşü görüldü (-21/-12 mmHg). Bu hastaların 26'sında 1. yılın sonunda (-30/-20mmHg), 17'sinde 2. yılın sonunda (-33/-22 mmHg) kan basıncı değerlerine ulaşıldı. Bu çalışmadan sonra aynı cihazla çift kör randomize 265 hastanın alındığı daha Rheos Pivotal Çalışması yapıldı ve hastalar 2:1 oranında randomize edildi. Tüm hastalara cihaz takılmasına rağmen bir grubun cihazı hemen diğer grubun cihazı ise 6. ayda aktif hale getirildi. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası olarak belirlenen 5 maddenin akut sistolik kan basıncı düşüşü ve işlem güvenliği maddelerini karşılayamamış olması en önemli dezavantajdır.

II. JENERASYON CİHAZLAR

Baroreflex aktivasyon tedavisinde ikinci jenerasyon cihazlar (Barostim NeoTM system; CVRx, Inc., Minneapolis, MN, USA) ilk jenerasyon cihazlar ile ümit verici sonuçlar elde edilmesi ile geliştirildi. Bu cihaz diğerinden farklı olarak daha basitleştirildi ve implantasyonun da kolaylaştırılması amaçlanarak sadece sağ karotis sinüse lead gönderildi. Batarya ve elektrod boyutları küçültüldü. 30 dirençli hipertansiyon hastası ile yapılan çalışmada 6. ayda sistolik kan basıncında ortalama 26 mmHg düşüş sağlandı. Hastaların %43'ünde 6. ayda sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin altına inmiştir. İşlemle ilgili komplikasyon oranlarının pacemaker ile karşılaştırılabilir oranda olduğu görüldü. Avrupa'da Barostim cihazının maliyet-etkin olduğu analiz edilmiş ve CE onayı almıştır. Baroreseptör stimülasyon cihazları aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Mandibula seviyesinin üzerinde yer alan bilateral karotis bifürkasyonlara sahip olduğu belirlenmiştir.
- Baroreflex yetmezliği veya otonomik nöropati
- Kontrolsüz, semptomatik kardiyak bradiaritmi
- %50'den büyük olan ultrason veya anjiyografik değerlendirme ile belirlenen karotis ateroskleroz
- Ultrason veya anjiyografik değerlendirme ile belirlenen, karotis arterde ülseratif plaklar

NÖROVASKULER DEKOMPRESYON

Yapılan hayvan deneyleri rostral ventrolateral medullanın (RVLM) arka köklerinde glossofarengeus ve vagus sinirlerinin uzanım gösterdiği alanın kompresyonu kan basıncını yükselttiği ve sempatik sinir aktivite deşarjını arttırdığı gösterildi. Gelişmeler doğrultusunda başka bir nedenden

dolayı RVLM dekompresyonu cerrahisi yapılan hastalarda kan basıncı düşüşü ile nörovasküler dekompresyon arasında korelasyon olması bunu destekler nitelikteydi. Ancak bu işlem öncesi yüksek rezonanslı manyetik görüntüleme ile ilgili bölgeye baskının yapıldığının tespit edilmesi gerekmektedir. Konuyla ilgili az sayıda hastayla yapılan prospektif çalışmaların bir kısmında dekompresyon cerrahisi sonrası sempatik sinir aktivitesi ve kan basıncında paralel bir düşüş olduğu ancak bu etkinin geçici olduğu 18 ay süren takiplerde kan basıncının ve sempatik sinir aktivitesinin preoperatif dönemle aynı olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar ışığında Nörovasküler dekompresyonun uzun süren etkin bir tedavi olup olmadığının henüz ispatlanmaması, görüntüleme yöntemleri ile Nörovasküler kompresyonu olan geniş hasta grupları içeren randomize klinik çalışma olmaması nedeniyle özel seçilmiş ve görüntüleme yöntemiyle tespit edilmiş bası olan hastalar dışında dirençli hipertansiyon tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir.

KAROTİD CİSİM ABLASYONU

Son yayınlarda karotid cisim refleks sensitivitesi yüksek ve anormal karotid cisim tonisitesi olan dirençli hipertansif hastalarda altta yatan nedeni henüz tam olarak bilinmemesine rağmen yapılan küçük randomize bir çalışmada hiperoksik tedavi sonucu sempatik sinir aktivitesinde azalma izlendi. Sonraki çalışmalarda bazı araştırmacılar karotid cisim kemoreseptörlerinin hiperoksi ile inaktivasyonu sonrası hipertansif hastalarda kan basıncında akut bir düşüş izlendiğini belirtmişlerdir.

Son yüzyılda karotid cisim rezeksiyonu hipertansiyon dışı nedenlerle de gerçekleştirildi; örneğin bronşial astım olan bu sebepten bilateral karotid cisim rezeksiyonu yapılan hipertansif hastalarda ameliyattan 5 gün sonra bakılan kan basınç ölçümlerinde sistolik kan basıncının 170 mmHg'dan 130 mmHg'ye düştüğü izlenmiştir. Tek taraflı karotid cisim rezeksiyonu ile ilgili klinik çalışmalar henüz devam etmekte olup sonuçları açıklanmamıştır.

ARTERİYO-VENÖZ FİSTÜL

Ana patofizyolojik mekanizması total vasküler rezistansın azaltılması ve kardiyak outputu artırılmasıdır. Ayrıca artmış doku oksijen dağılımına bağlı azalan nörohormonal mekanizmalarda sürece destek olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaları içeren retrospektif bir çalışmada arteriyo-venöz fistül tedavi sonrası kardiyak output ve oksijen dağılımında olan artış ile birlikte ciddi oranda kan basıncı düşüşü izlendiği belirtildi. Bunun üzerine dirençli hipertansiyonda denenmiştir.

Distal eksternal iliyak ven ile eksternal iliyak arter arasına 4 mm uzunluğunda kendinden genişleme özelliği olan, nitinol içeren ve 800 ml şant sağlayan ROX Coupler (ROX Medical San Clemente, CA, USA) adı verilen bir cihaz yerleştirilerek fistül oluşturulmaktadır. Cihazı yerleştirmek için femoral arter ve aynı taraflı femoral venden perkütan yolla girilir, venden artere doğru özel bir iğne ile geçiş yapılarak ven ile arter arasına açılan deliğe cihaz yerleştirilir. Cihazın esas patofizyolojik mekanizması total vasküler rezistansı azaltması ve kardiyak outputu arttırmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca artmış doku oksijen dağılımına bağlı azalan nörohormonal mekanizmalarda sürece destek olmaktadır. 82 hasta cihaz ve kontrol grubuna ayrılmış ve ofis sistolik kan basıncı cihaz grubunda bazal değere göre anlamlı olarak ortalama 26.9 ± 23.9 mmHg düşerken, kontrol grubunda ise anlamlı düşüş olmamıştır. Cihazla ilgili olarak 42 hastanın %29 unda vende daralma meydana gelmiş ve stent veya venoplasti ile tedavi edilmiştir. Oluşturulan arteriyovenöz fistülün uzun dönemli takiplerinde ne gibi sıkıntıları olacağı henüz bilinmemektedir ve renal denervasyonla ilgili yapılmış olan ve sonuçları ile hayal kırıklığına neden olan taklit kontrollü olmaması çalışmanın majör kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır.

RENAL ARTER STENTLEME

Renal arter stenozu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla perkütan renal arter stent uygulanan girişimlerden yarar sağlanıp sağlanmadığı hala tartışılmaktadır. Fibromusküler hiperplazide kontrol edilmeyen hipertansiyonlu genç hastalarda bu prosedürü destekleyen ikna edici bilgiler mevcutken, bu durum aterosklerotik renovasküler hipertansiyonda oldukça tartışmalıdır. Tek başına medikal tedaviye karşı anjiyoplasti ve stent + medikal tedavi arasında randomize edilen 806 hastanın dahil olduğu daha güncel Angioplasty and Stenting in Renal Artery Lesions (ASTRAL) çalışmasında renal arter obstrüksiyonların stentlenmesi sonrası kan basıncı regülasyonunda anlamlı bir düşüşün olmadığı ve klinik bir fayda sağlamadığı tespit edildi. Fakat çalışmaya alınan hastaların birçoğunda önemli bir renal darlığı olmaması ve hasta seçiminde tasarımsal bir hata yapılmasının da rolü vardı (hastaların %40'ında renal arter darlığı <%70 idi). Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions" (CORAL) çalışması ise 43 aylık takip sonrası renal arter stenozu olanlarda renal arter stentlemenin sistolik kan basıncında 2.3 mmHg düşüş sağladığı ama yine de bu düşüşün hipertansif hastalarda kronik böbrek yetmezliği olanlarda renal ve kardiyovasküler olayların gelişmesini engelleyememiştir. Bu çalışmaların aksine fibromusküler displazili hastaların alındığı bir meta analizde renal arter stenozuna yönelik yapılan renal anjiyoplasti işlemi tek başına kan basıncını kontrol altına almayı

başarmış hatta hipertansiyonu tedavi etmiştir. ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzunda Sınıf IIa, kanıt düzeyi B olarak fibromusküler displazide renal arter stentleme önerilmektedir. Günümüzde böbrek fonksiyonu son 6-12 ayda stabil kalmışsa ve hipertansiyon kabul edilebilir bir rejimle kontrol edilebilirse aterosklerotik renal arter stenozunda girişim önerilmemektedir (ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzu Sınıf III, Düzey B).

Bahsedilen bu yöntemler incelendiğinde dirençli hipertansiyon yönetimi ve tedavisinde daha alınacak yol olduğu sonucuna varılmaktadır. Hipertansiyonun kontrol altına alınabilmesi için üretilen bu cihazlar ve yöntemlerin bir kısmında epeyce yol alınmış, bir kısmı da halen geliştirilme aşamasındadır. Bununla birlikte yeni tedavi yöntemleri üzerinde de durulmaktadır. Henüz dirençli hipertansiyon için ilaç dışı tedavi yöntemleri arasında tartışmasız öne çıkmış ve uzlaşa sağlanmış bir cihaz veya yöntem olmamasına rağmen yakın gelecekte kuşkusuz başarıya ulaşılması kaçınılmazdır.



Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji
Anabilim Dalı, Erzurum

Genç Olguda Dirençli Hipertansiyon

38 yaşında erkek hasta, son bir aydır giderek şiddeti artan baş ağrıları ve beraberinde ölçülen kan basıncı yüksekliği nedeniyle kliniğimize başvurdu. Aynı zamanda hekim olan hasta, öğretim üyesi olarak çalışmaktaydı. Fizik muayenesinde kan basıncı: 180/100 mmHg, nabız: 92 vuru/dakika idi. Dinlemekle kalp sesleri ritmik, ek ses ve üfürüm yoktu. Elektrokardiyografi, sinüs ritmindeydi, sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcuttu. Vücut ağırlığı 126 kilogram, boyu ise 175 santimetreydi. Vücut kitle indeksi 41.1 kg/m² olarak hesaplandı. Hastanın ayrıntılı öyküsü alındığında diyet içeriğinde tuza dikkat etmediği, sigara içtiği ve yaklaşık son 1 yıldır ölçümlerinde aralıklı olarak sistolik kan basıncının >180 mmHg olduğu öğrenildi. Düzenli ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın yoğun bir iş temposu ve doçentlik sınavı stresi mevcuttu. Kan basıncı takibi yüksek ölçülmesine rağmen herhangi bir diyet uygulamamış, tuz kısıtlaması uygulamamıştı. Ayrıca, uyku düzeninin olmadığını ve uyku problemleri yaşadığını ifade etti. Gündüzleri aşırı yorgunluk ve uyuklama hali, geceleri ise horlama ve uykuda solunum sıkıntısı şikayetleri mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde açlık kan şekeri 140 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, LDL kolesterol değeri 124 mg/dl, HbA1c düzeyi %7.6 ile yüksek saptandı. HOMA yöntemiyle bakılan insülin direnci değeri 4.1 olarak tespit edildi. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, gevşeme bozukluğu şeklinde diyastolik fonksiyon bozukluğu ve hafif sol atriyum genişlemesi (42 mm) tespit edildi, diyastolik septum kalınlığı 14 mm, ejeksiyon fraksiyonu %70 idi. Hastaya ambalatuvar kan basıncı takibi için aralıklı olarak iki kez 48 saat boyunca tansiyon holter takıldı. Sonucunda tüm günde ortalama 160/110 mmHg, gece tansiyon ortalaması 140/100, gündüz tansiyon ortalaması ise 175 /120 mmHg idi.

Hastaya hipertansiyon tanısı konuldu ardından sekonder hipertansiyon yapıcı durumları dışlamak için

abdomen ultrasonografi, renal arter Doppler ultrasonografi ve batin MRG çekildi, laboratuvar tetkiklerine ek olarak serum aldosteron düzeyi ve 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyi bakıldı. Sekonder hipertansiyon için sebep bulunamadı.

Bu hali ile tuzsuz ve diyabetik diyet başlandı. Sigara bırakıldı. Kilo vermesi için diyetisyen kontrolüne alındı. Günlük 30-40 dakikalık düzenli egzersiz programı başlatıldı ancak takibinde bu aksatıldı. İlaç olarak 5mg Ramipril+ 25mg hidroklorotiyazid kombinasyonu başlandı. Diyabet için metformin 1 gram 2x1 başlandı. Kan basıncı takibine devam edildi. Ancak takiplerde regüle olmaması üzerine amlodipin 10 mg eklendi. Ortalama 6 hafta tedaviye optimal yanıt alınamaması üzerine karvedilol 25mg 1x1 ilave edildi. Ancak 2 haftalık takipte kan basıncı ortalama >160/100 mmHg seyretti. Bu nedenle tedaviye doksazosin 2 mg, 1x1/akşam eklendi doksazosin dozu 8mg'a kadar arttırıldı. Hastanın ayak bileği ödemi şikayeti gelişmesi üzerine amlodipin kesildi. Optimal kan basıncı değerlerine ulaşamayınca spirinolakton 50 mg 1x1 tedaviye eklendi. Bundan sonraki bir ay içinde ortalama kan basıncı 140-150/90-100 mmHg civarında seyretti. Hasta tekrar sistematik olarak değerlendirilerek obstrüktif uyku apne sendromuna (OSAS) yönelik olarak polisomnografi testi uygulandı. Polisomnografi testinde apne-hipopne indeksi 15-30 arasında saptanıp orta dereceli OSAS teşhisi konuldu. Hastaya sürekli nazal pozitif havayolu basıncı tedavisi uygulandı. Hastanın yaklaşık 1 ay içerisinde kan basıncı değerleri 140/90 mmHg civarında seyretti. İkinci ayda kan basıncı değerleri 130-135/80-85 mmHg civarında ve regüle seyretti. Sonraki ikinci ayda doksazosin azaltılarak kesildi. Hasta tedaviye başlanan ilk 1 yılda 18 kilo vererek 108 kilograma indi. Takip eden 2 yıl içinde kan basıncı yüksekliği ve hipertansiyon atağı gözlenmedi.

Bu vaka dirençli hipertansiyon için tipik özellikler taşımaktadır. Başlangıçta hastada uygun yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte yeterli dozda diüretik ve ikiden fazla antihipertansif verilmesine rağmen kan basıncı değerleri ortalama 140/90 mmHg üzerinde seyretti. Dirençli hipertansiyonun başlıca nedenlerine baktığımızda obezite, aşırı alkol tüketimi, yüksek sodyumlu diyet, obstrüktif uyku apne sendromu, sekonder hipertansiyon nedenleri, kronik vazopressor ve sodyum tutucu madde kullanımı yer almaktadır. Bu hastada dikkat edildiğinde obezite ve kilo alımına bağlı insülin direncinde artış ve artmış insüline bağlı vazokonstriksiyon, yüksek sodyumlu diyetin beraberinde getirdiği artmış su-tuz tutulumu ve antihipertansif ilaç etkinliğinde azalma ve obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı olarak hipoksi, kemoreseptör aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyon görülmektedir.

Dirençli hipertansiyona yaklaşımda öncelikli olarak yaşam tarzı özelliklerini de içeren ayrıntılı öykü alınmalıdır. Dikkatli bir fizik muayenenin ardından, ambalatuvar kan basıncı takibi yapılmalıdır. Kan şekeri, lipid profili, kreatinin değerlerini içeren ayrıntılı laboratuvar tahlilleri yapılmalıdır. Hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi ilişkili risk faktörleri tespit edilmeli ve regüle edilmelidir. Sekonder hipertansiyon yapabilecek nedenler araştırılmalı varsa tedavi edilmelidir.

Hastamızda öncelikli olarak sodyum kısıtlaması uygulandı. Diüretik kombinasyonlu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü başlandı. Diyabet ve insülin direnci için metformin başlandı. Kan basıncı regülasyonuna göre kalsiyum kanal blokeri, 3. Kuşak beta bloker ve alfa bloker eklendi. Bu tedaviye rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayınca mineralokortikoid antagonisti eklendi. Ancak buna rağmen kan basıncı regüle olmayan hasta dirençli hipertansiyon için önemli ve sık bir neden olan obstrüktif uyku apne sendromuna yönelik nazal pozitif havayolu basıncı tedavisi başlandı. Her ne kadar hastamızda tansiyon regülasyonu en son eklenen spironolakton ile kısmen sağlanmış gibi görülse de, dirençli hipertansiyonda tedavi sadece ilaç tedavisi olmayıp, ayrıca etiyolojiye yönelik tedavi ve önlemlerde olmalıdır. Hastanın takibinde kan basıncı seyirlerine baktığımızda tuzsuz diyet, çoklu ilaç kombinasyonu ve spironolakton, kilo kaybı ve OSAS için uyguladığımız tedavi ve önlemlerin kan basıncı regülasyonuna oldukça katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak hipertansiyon günümüzde hala başta kardiyovasküler ve renal hastalıklar olmak üzere birçok sistem için risk faktörüdür. Hastane yatışlarında ve mortalite de etkisi ihmal edilemeyecek düzeydedir. Hipertansiyon tedavisinde sadece ilaç tedavisi olmayıp yaşam tarzı değişikliği, hipertansiyon etiyolojisinde yer alan faktörlerin ortadan

kaldırılması veya etkisinin azaltılması da oldukça önem arz etmektedir. Yaşam tarzı değişikliği olarak hastanın kilo vermesi, tuzdan fakir diyet tüketmesi, sigara kullanımını bırakması ve aşırı alkol tüketmekten kaçınması teşvik edilmelidir.



Prof. Dr. Hüseyin Uyarel
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dirençli Hipertansiyon Tedavisinde Spironolakton Kullanımı

Dirençli hipertansiyon (HT), biri diüretik olmak şartıyla en az üç antihipertansif ilaca rağmen kan basıncının kontrol edilememesi durumu olarak adlandırılır ve kötü prognoza sahiptir. Tedavi edilen hastalardaki sıklığı %10 civarındadır. Her ne kadar gerçek dirençli HT patofizyolojisi tam olarak anlaşılmassa da sodyum retansiyonunun önemli bir neden olabileceği hipotezi üzerinde son yıllarda sıkça durulmaktadır.

Aldosteron, distal tübül epitellerindeki mineralokortikoid reseptörleri (MR) etkileyerek sodyum ve tuz tutulumu ile beraber potasyum kaybına yol açar. Aldosteron fosfolipaz C'yi aktive ederek afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yapar. Ayrıca proinflamatuvar kardiyovasküler ve renal cevap oluşturur. İnflamatuvar yollar üzerinden vasküler fibrozise zemin hazırlar. Framingham çalışmasında yüksek aldosteron düzeylerine sahip normotansif bireylerde 4 yıl sonrasında HT geliştiği gözlenmiştir.

Hiperaldosteronizmin dirençli HT için önemli bir patofizyolojik kanıt olduğuna dair bulgular arttıkça bu ayağı baskılayacak olan MR antagonisti olan spironolaktonun dirençli HT'de kullanımına dair çalışmalar da üretilmiştir. Nishizaka ve ark., diüretik ve ACE-İ/ARB alan dirençli HT'si olan hastalara düşük doz spironolakton eklenmesinin 6. ay sonunda sistolik kan basıncını 25 mmHg, diyastolik kan basıncını 12 mmHg düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Başka bir çalışmada da benzer olarak 25-100 mg/gün spironolakton, 7. ayda kan basıncını 16/9 mmHg düşürmüştür. ASCOT çalışmasında ortalama 25 mg/gün spironolakton, 1.3 yıl sonunda kan basıncını 22/10 mmHg düşürmüştür.

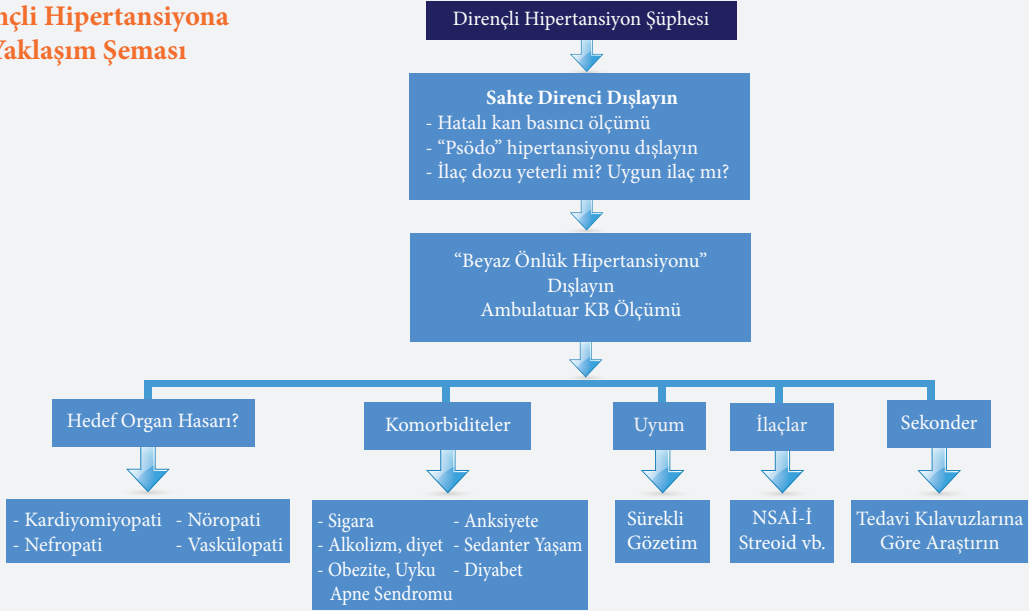
Kılavuzlar, dirençli HT tanımı için maksimum tolere edilebilen üç grup ilacın kullanılmış olmasını şart koşmaktadır; ACE-İ/ARB (A)+ kalsiyum kanal blokerleri (C)+ tiazid-benzeri diüretikler (D), yani A+C+D. Meta-analizler incelendiğinde görülmektedir ki bu üçlüye spironolakton eklendiğinde plaseboya göre kan basıncı kontrolü artmaktadır.

Ancak bu üçlüye eklenecek 4. ilacın hangisi olacağı konusundaki tartışmalar ESC-2015'te açıklanan PATHWAY-2 çalışmasıyla aydınlığa kavuşmuştur. Bu çalışmada dirençli HT olan hastalarda, A+C+D grubuna 12 haftalık sikluslarla spironolakton (25-50 mg), doksazosin (4-8 mg) ve bisoprolol (5-10 mg) eklenmiş. Ve görülmüş ki spironolakton plaseboya göre ev sistolik kan basıncında 8.7 mmHg, doksazosine göre 4.03 mmHg ve bisoprolole göre 4.48 mmHg ek düşüş sağlamıştır. Gruplar arasında da ciddi yan etki farkı olmamıştır. Bu bulgular, bazal diüretik tedaviye rağmen dirençli HT'nin temel patofizyolojik nedeninin sodyum retansiyonu olduğunu göstermektedir. Diğer alternatif veya olası durumsa dirençli HT hastalarının bazılarında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen aldosteron üreten mikroadenomlar olabilir.

Dirençli HT'de MR aktivitesinde artış olduğu gözlenmiştir. Artmış aldosteron düzeyleri bu aktivasyonu yaparken aldosteron düzeyinin normal olduğu durumlarda da MR reseptör ekspresyonunda, sensitivitesinde artış hatta aşırı stimülasyon olabilir. Literatürde MR-ilişkili HT iki şekilde tarif edilmektedir. İlkinde aldosteron düzeyleri oldukça yüksektir (>150pg/ml). Primer aldosteronizm, aldosteron kaçış fenomeni, obezite, uyku apne sendromu bu kategoride sayılabilir. Diğerinde ise aldosteron düzeyleri normaldir. Burada da obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve polikistik over sendromu yer alır. Her iki grubunda tedavisinde spironolaktonun etkinliği gösterilmiştir.

Dirençli HT için ortaya atılan patofizyolojik mekanizmalar ve güncel çalışmalar eşliğinde denilebilir ki spironolakton 4. seçenek olarak kullanılabilir. Bu bulgu gelecekteki kılavuzları ve güncel pratiği etkileyecektir.

Dirençli Hipertansiyona Yaklaşım Şeması



Tedavi Şeması





Prof. Dr. Adnan ABACI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı

Sonsöz

Dirençli hipertansiyon, hipertansiyon tedavisi ile uğraşan tüm hekimlerin oldukça sık karşılaştığı, hasta ve hekimi zorlayan bir durumdur. Dirençli hipertansiyonun nedenleri, tanısı ve tedavisi önceki yazılarda detaylı olarak açıklanmıştır. Bültenin bu kapanış yazısında dirençli hipertansiyon ile ilgili bazı noktalara temas etmek isterim.

Dirençli hipertansiyon sıklığını belirleyen etkenlerden biri tanımıdır. Dirençli hipertansiyon tanımı "Biri diüretik olmak üzere üç antihipertansif ilacın optimal dozlarında kullanılmasına rağmen kan basıncının kontrol altına alınamamasıdır" şeklindedir. Son hipertansiyon kılavuzlarında kan basıncının indirilmesi gereken hedefler, özellikle yaşlı hastalarda, değiştirilmiştir ve artık ulaşılması gereken hedef kan basıncı değerleri daha yüksektir. Bu durumun dirençli hipertansiyonlu hasta sayısında azalmaya neden olması beklenir. Dolayısıyla tanım gereği daha az dirençli hipertansiyon hastası göreceğimiz söylenebilir.

Kan basıncı iyi kontrol altında olan hastalarda, kan basıncında kısa sürede önemli artışlar olduğunda, dirençli hipertansiyon düşünmeden önce, hastanın stres durumu iyi sorgulanmalıdır. Yoğun stres durumlarında, daha önce kontrol altında olan kan basıncının çok yükseldiği ve ilaçlarla kontrol altına alınamadığı sık görülen bir durumdur. Bazı hastalarda kan basıncının yükselmesi ilave bir stres kaynağı olarak kısır döngüye neden olmaktadır. Bu durumlarda, hasta ile yakından ilgilenerek stres nedeni bulunmalı, hasta rahatlatılmalı ve kan basıncındaki yükselme ile ilgili endişesi giderilmelidir. Böylelikle kan basıncını, hastanın olağan kan basıncı değerlerine indirmek daha kolay olabilir.

Bu bültende, dirençli hipertansiyon tedavisinde denenmiş veya denenmeye devam eden girişim ve cihazlar detaylı olarak anlatılmıştır. Cihaz ayağındaki bazı umut verici gelişmelere rağmen, dirençli hipertansiyonun tedavisi ilaç tedavisidir. Son Avrupa Kardiyoloji Kongresi'nde, dirençli hipertansiyon tedavisini ilgilendiren önemli iki çalışma açıklandı. Bilindiği üzere, son zamanlarda dirençli hipertansiyon tedavisinde spironolaktonun kullanılması önerilmektedir.

Ancak dirençli hipertansiyon tedavisinde

spironolaktonun yararını gösteren çalışmalar daha çok gözlemsel çalışmalardır. Kongrede, dirençli hipertansiyon hastalarında spironolakton ile bisoprolol, doxazosin ve plaseboyu karşılaştıran PATHWAY 2 (The Principal Results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm Based Therapy) çalışmasının sonuçları açıklandı. Çalışma spironolaktonun, bisoprolol ve doxazosine göre daha fazla kan basıncı düşüşü sağladığını göstermiştir. Ayrıca spironolaktonun 50 mg dozu, 25 mg dozuna göre daha etkindir. Çalışmanın önemli bir bulgusu, spironolakton eklenmesi ile kan basıncının hastaların %60'ında kontrol altına alınabilmesidir. Avrupa Kardiyoloji kongresinde açıklanan diğer önemli çalışma PATHWAY 3 (The Principal Results From Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm Based Therapy: Comparison of single and combination diuretics in essential hypertension) çalışmasıdır. Bu çalışma direkt olarak dirençli hipertansiyon çalışması olmamasına rağmen sonuçları dirençli hipertansiyon hastalarını ilgilendirmektedir. Çalışmada, amilorid ile hidroklorotiyazidin (HCTZ) düşük doz kombinasyonu araştırılmıştır. Amiloride HCTZ kombinasyonu, tek başına HCTZ veya tek başına amiloride göre daha iyi kan basıncı düşüşü sağlamıştır. Bunun yanında kan şekeri ve potasyum düzeyi üzerine de olumlu etki görülmüştür. Bu son iki çalışma, dirençli hipertansiyon tedavisinde mineralokortikoid reseptör inhibitörü ile HCTZ'nin birlikte kullanımını daha ön plana getirecek gibi durmaktadır.

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri dirençli hipertansiyonda bu kadar etkin olduğuna göre dirençli hipertansiyon tanımını değiştirmenin zamanı geldi gibi durmaktadır. Bilindiği üzere dirençli hipertansiyon tanımında "biri diüretik olmak üzere" denmektedir. Burada diüretik adı verilmemekle birlikte tiyazid grubu diüretik anlaşılmaktadır. Bunun yerine dirençli hipertansiyon tanımı için "biri mineralokortikoid reseptör antagonisti veya mineralokortikoid reseptör antagonisti/tiyazid kombinasyonu içeren" şeklinde değiştirmek uygun olabilir. Böylelikle dirençli hipertansiyon gibi hem hasta hem de hekim için iyi bir çağrışım ifade etmeyen kavramı daha az hastada kullanmış oluruz.

Duyurular

Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Çalışma Grubu;
10 Eylül 2015 tarihinde İstanbul ilinde “Güncel Kılavuzlar
Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi” konu başlıklı
bilimsel toplantı ile hekimlerle buluştu.

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Kemal EROL, Dr. Murat ERSANLI

Hipertansiyonda tanısal değerlendirme ve başlangıçtaki yaklaşım

Dr. Alparslan BİRDANE

Hipertansiyon tedavisinde hedef değerler ve ilaç tedavisi

Dr. Doğan ERDOĞAN

Hipertansiyonda özel grup hastalara yaklaşım

Dr. Enbiya AKSAKAL

Acil ve dirençli hipertansiyona yaklaşım

Dr. Hüseyin UYAREL



2015 yılında;
Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti üyeliğine (ESH membership) seçilen meslektaşlarımızı kutlarız
ve başarılarının devamını dileriz.

Dr. Mehmet Ülgen
Dr. Chingiz Ali Shabanov
Dr. Tunay Şentürk
Dr. Alparslan Birdane