

HT Bülteni, Özel Sayı

Hipertansiyon Tedavisinde Karşılaşılan Zorlu Senaryolar-2

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

Kadın Hastalarda Hipertansiyona Yaklaşım

Dr. Necla Özer

5

Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyon Tedavisi

Dr. Doğan Erdoğan

7

Kontrolde Hangisi Daha Önemli? Gündüz mü, Gece mi?

Dr. Nezih Barış

10

Kalp Yetersizliğinde Hipertansiyona Yaklaşım

Dr. Taner Ulus

14

Aritmisi Olan Hipertansif Hastaların Tedavisi

Dr. Yasin Türker

18

SPRINT Çalışması ve Sonrası

Dr. Alparslan Birdane

20

Sonsöz

Dr. Zeki Öngen

26

Yeniden merhaba...

Saygıdeğer Meslektaşlarım,

Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından yayınlanan bültenlerin dördüncü sayısı ile karşınızdayız. İlk sayımızda "Güncel Kılavuzlar Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi" ele alınmıştı. İkinci sayımızda ise "Klinik Pratikte Hipertansiyon Tedavisinde Karşılaşılan Zorlu Senaryoların Bir Kısımı" yer almıştı. Üçüncü sayımızda "Dirençli Hipertansiyon" konusunu işlemiştik. Bu sayımızda hipertansiyon hastasına yaklaşımda problem oluşturabilecek zorlu senaryolardan bir kısmı değerli yazarlarımız tarafından genel hatlarıyla gözden geçirilerek dikkatlerinize sunuldu. TKD resmi web sitesinde online olarak da yer alan bültenlerimizin yayınlanması planlanan gelecek sayısının konusu "Tuz Dosyası" olacaktır.

Değerli yazarlarımız; 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 KURULLARI

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	Başkan Yardımcısı
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 Büyükoztürk	Eski Başkan
Baki Komsuoğlu	Başkan Yardımcısı
Aykan Canberk	Sekreter
Yavuz Eryılmaz	Veznedar

1996-1998	
Adı Soyadı	Görevi
Kemalettin Büyükoztürk	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 Karcier	Atanmış kurucu üye
Gültaç Özbay	Atanmış kurucu üye

Hipertansiyon Bülteni, Özel Sayı

Yeniden Merhaba <i>Alparslan BİRDANE</i>	2
Kadın Hastalarda Hipertansiyona Yaklaşım <i>Necla ÖZER</i>	5
Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyon Tedavisi <i>Doğan ERDOĞAN</i>	7
Kontrolde Hangisi Daha Önemli? Gündüz Mü? Gece Mi? <i>Nezihi BARIŞ</i>	10
Kalp Yetersizliğinde Hipertansiyona Yaklaşım <i>Taner ULUS</i>	14
Aritmisi Olan Hipertansif Hastaların Tedavisi <i>Yasin TÜRKER</i>	18
Sprint Çalışması ve Sonrası <i>Alparslan BİRDANE</i>	20
Son Söz <i>Zeki ÖNGEN</i>	26



Prof. Dr. Necla ÖZER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kadın Hastalarda Hipertansiyona Yaklaşım

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar ve inme için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Dünya verilerine bakıldığında 4 kişiden birinde, Amerika Birleşik Devletleri gibi bazı ülkelerde ise 3 kişiden birinde hipertansiyon olduğunu biliyoruz. Gelişmiş ülkelere yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski %90 civarındadır.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hipertansiyonun kadınlarda da erkekler gibi önemli bir sorun olduğunu biliyoruz. Bazı ülkelerde erişkin erkeklerde HT prevalansı kadınlara göre biraz daha fazlayken ülkemizde olduğu gibi bazı bölgelerde kadınlarda HT prevalansı erkeklerle göre daha fazla olabilmektedir.

Bu açıdan özellikle ülkemizde obezitenin yaygın bir sorun olması HT riski ile oldukça ilişkilidir. Kadınlarda hipertansiyon yaşla oldukça ilişkilidir. Genel olarak bakıldığında 45 yaşına kadar hipertansiyonun erkeklerde daha sık, 45-65 yaş arasında kadınlar ve erkeklerde benzer, 65 yaş üzerinde ise kadınlarda daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

65 yaş üzerindeki kadınların yaklaşık %75'inde HT vardır. **PATENT** ve **TEKHARF** çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında ülkemizde ortalama sistolik kan basıncı, 18-29 yaş grubu hariç tüm yaş gruplarında kadınlarda daha yüksek, ortalama diyastolik kan basıncı ise 40 yaşından sonra kadınlarda daha fazladır. Hipertansiyonun kadınlarda menopozal durumla ilişkili olduğunu biliyoruz.

Menopoza girmiş kadınlarda sistolik kan basıncı, menopozla girmemiş kadınlara göre 5-10 mmHg daha yüksek seyretmektedir. Postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun daha sık görülmesi yaşla ve menopoz sonrası kilo alımının daha hızlanmasıyla ilişkilidir. Fakat menopozla beraber östrojen düzeylerinin azalması da HT gelişimi ile ilişkilidir.

Östrojenin azalmasının renin anjiyotensin sistemi ve sempatik sinir sisteminde aktivasyona neden olduğu biliniyor. Benzer şekilde oksidatif stresin ve endotelin düzeylerinin artması da HT ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda östrojenin azalması yanı

sıra androjen düzeylerinin de arttığını biliyoruz. Androjen artışı da postmenopozal yıllarda HT gelişimine katkıda bulunabilmektedir. (Şekil 1)

Hipertansif kadınlarda santral obezite, total kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de daha sık görülmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ): 30-35 kg/m² ve VKİ: 35-40 kg/m² olan kadınlarda HT gelişme riski normal kilolu kadınlara göre sırasıyla: 4 kat ve 6 kat daha fazladır.

KADINLARDA HİPERTANSİYONLA İLİŞKİLİ ÖZEL DURUMLAR:

Kadınlarda özellikle gebelik döneminde hipertansiyonun hem anne hem de bebek sağlığı açısından önemli bir sorun olduğunu biliyoruz. Fakat bu yazıda bu konuya değinilmeyecektir.

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptif kullanımı HT riskini artırır. Oral kontraseptif kullananların %5'inde HT gelişir. Oral kontraseptif kesildikten yaklaşık 3 ay sonra KB normale döner bazı hastalarda ise bu süre 6 yıla kadar uzayabilmektedir. Oral kontraseptiflere bağlı HT gelişiminde artmış kilo, plazma kan hacminde ve atım hacminde artış gibi hemodinamik değişiklikler, RAS aktivasyonu (Östrojen anjiyotensinojen mRNA ekspresyonunu artırarak hepatik renin sentezinin artması, anjiyotensinojen II ilişkili vazokonstriksiyona bağlı sodyum retansiyonu gelişimi) ve insülin rezistansı rol oynamaktadır.

Oral kontraseptif kullananlarda HT gelişim için risk faktörleri: Ailede HT öyküsü, böbrek hastalığı varlığı, gebeliğe bağlı HT öyküsü varlığı, obezite, 35 yaş üzerinde olunması, oral kontraseptif kullanım süresi yer almaktadır. Oral kontraseptif kullanacak kadınlarda mümkün olduğunca düşük dozlarda östrojen ve progesteron içeren preparatların kullanılması, oral kontraseptif başlanmadan önce 35 yaş üzerinde olanların HT dahil kardiyovasküler riskinin hesaplanması, kontrolsüz HT olanlarda

kullanılmaması, oral kontraseptif kullananlarda en azından her 6 ayda bir kan basıncına bakılması, eğer KB çok yükselirse oral kontraseptifin kesilerek başka bir kontrasepsiyon yöntemine geçilmesi oldukça önemlidir.

Hormon replasman tedavisinin kan basıncı üzerine etkileri minimaldir ve değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Polikistik over sendromu tüm dünyada üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda vardır. Genç hipertansif kadınlarda adet düzensizliği, primer infertilite, santral obezite, hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, erkek tipi alopesi), metabolik sendrom özellikleri varsa polikistik over sendromundan şüphelenilmelidir.

Fibromusküler displazi: Kadınlarda erkeklere göre 7 kat daha fazla görülmektedir. Ani başlangıçlı HT veya daha önce var olan hipertansiyonun ani kötüleşmesi ve eşlik eden hipokalemi varsa fibromusküler displaziden şüphelenilmelidir.

Primer aldosteronizm: Sekonder HT'nin en önemli nedenlerinden birisidir. Kadınlarda ve erkeklerde prevelansı benzerdir. Kadınlarda dikkat edilecek konu östrojen ve progesteron düzeylerinin aldosteron ve renin düzeylerini etkileyebilmesi, dolayısıyla primer aldosteronizm araştırmasının hormonal düzeyden etkilenebilmesidir. Özellikle plazma renin aktivitesi yerine direkt renin konsantrasyonları kullanılmışsa

luteal dönemde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir.

Tedavi: Çalışmalara ve meta-analizlere bakıldığında antihipertansif ilaçlar ile majör kardiyovasküler sonlanımlar açısından kadınlar ile erkekler arasında fark yoktur. 2013 yılında yayınlanan ESC Hipertansiyon Kılavuzu'na bakıldığında, 'Antihipertansif ajanlarla yapılan meta-analiz sonuçlarına göre kadınlar antihipertansif tedaviden erkeklerle benzer şekilde fayda görmektedir. HT için tedavi önerileri kadınlar ve erkekler için benzerdir' denilmektedir. Kadınlarla ilgili yapılan çalışmalarda genelde kadınların hipertansiyon konusundaki farkındalıklarının erkeklere göre daha iyi olduğu, fakat buna rağmen kadınlarda kan basıncı hedeflerine ulaşma oranlarının erkeklere göre daha az olduğu bilinmektedir. Kadınlarda kan basıncı kontrolü özellikle yaşla beraber daha da zorlaşmaktadır. Antihipertansifler arasında kardiyovasküler sonlanım açısından fark yokken, ilaç yan etkileri açısından bazı farklılıklar gözlenmektedir. Diüretik kullanan erkeklerde daha sık gut gözlenirken kadınlarda daha sık hiponatremi ve hipokalemi görülmektedir. Osteoporoz ve inme üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kadınlarda diüretikler pek çok hekim tarafından tercih edilmektedir. ACE inhibitörleri ile kadınlarda öksürük 2-3 kat daha fazladır ve drospirenon içeren oral kontraseptiflerle beraber ACE inhibitörü kullananlarda hiperkalemi riski daha da artmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri ile kadınlarda pretibial ödem ise daha sık görülmektedir.



Şekil 1. Kadınlarda HT gelişiminde rol oynayan etkenler.



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

Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyon Tedavisi

Epidemiyolojik veriler, koroner arter hastalığı (KAH) ile hipertansiyon (HT) arasında sıkı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, kan basıncı (KB) yüksekliği KAH, inme ve böbrek yetersizliği gelişimi için majör bağımsız bir risk faktörüdür. Her ne kadar güncel kılavuzlar beş ana grup ilaçtan biri veya bunların uygun kombinasyonu ile kan basıncını düşürmenin tedavinin en önemli kısmı olduğunu belirtiyor olsa da en optimal antihipertansif ilaç seçeneği halen net değildir. Bu bağlamda, gerek hipertansif bireylerde KAH gelişme riskini azaltmak amaçlı gerekse KAH mevcut olanlarda HT tedavisi hususunda cevap bekleyen bazı sorular vardır. Örneğin, KAH olanlarda en uygun KB değerleri nedir? Elde edilecek fayda sadece KB düşmesi sonucu mu olmaktadır? Yoksa bazı ilaçların kendine özgü artı koruyucu etkileri mi vardır? Sekonder koruma için olumlu etkileri olan ilaçlar var mıdır? KAH'ın spesifik alt grupları (kronik stabil KAH, kararsız angina, ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü, iskemik kardiyomiopati/kalp yetersizliği) için özgü ilaç seçimi gerekir mi? Bu yazıda, bilimsel veriler ve güncel kılavuzlar ışığında KAH olanlarda HT tedavisinin önemli noktalarının tekrar gözden geçirilmesi amaçlandı.

KAH İLE KAN BASINCI YÜKSEKLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ VE HT TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Hipertansiyon, tüm yaş gruplarında ırk ve cinsiyet ne olursa olsun KAH'ın bağımsız bir risk faktörüdür. Genç

hipertansiflerde diyastolik KB yüksekliği daha belirgin iken yaş ilerledikçe sistolik KB yüksekliği daha belirgin hale gelmekte ve hatta izole sistolik HT halini almaktadır. Buna paralel olarak 50 yaş altında diyastolik KB, KAH için bir risk ön gördürücüsü iken 60 yaş üstünde KAH için sistolik KB daha önemli hale gelmektedir. Buna ilaveten, 60 yaş üstünde diyastolik KB ile KAH ilişkisi tersine dönmekte ve artmış nabız basıncı KAH için çok güçlü bir risk ön gördürücüsü haline gelmektedir. Hipertansif bireylerde etkin bir antihipertansif tedavi ile KAH riskinde çok aşırı azalma sağlanabilmektedir. Öyle ki, sistolik KB'de 10 mm'lik (diyastolik KB'de ise 5 mmHg) düşüş sağlanması ile KAH'a bağlı ölümlerde %40-50 oranında bir azalma sağlanmaktadır. Daha önceki kılavuzlar KAH veya KAH eşdeğeri bir durum olan hipertansiflerde hedef KB değerini <130/80 mmHg olarak vermiş olsa da, son yıllarda yayınlanan birçok meta-analizler yüksek riskli hasta gruplarında kan basıncını agresif düşürmenin fazladan bir getirisi olmadığını hatta yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirdi. Bu yüzden artık <140/90 mmHg'nin yeterli olduğu ve <130/80 mmHg değeri için ısrarcı olunmaması önerilmektedir. KAH ve KAH eşdeğeri olan durumlar için hedef KB değerleri tabloda yer almaktadır.

Hedef KB Değeri, mmHg	Klinik Durum	Sınıf/Kanıt Düzeyi
<150/90	Yaş>80	IIa/B
<140/90	KAH AKS KY	I/A IIa/C IIa/B
<130/90	KAH ME sonrası, inme/GİA Karotis Hastalığı, PAH, AAA	IIb/C IIb/C

Tablo 1. KAH ve KAH eşdeğeri olan durumlar için hedef KB değerleri.

Kısaltmalar: KB: Kan basıncı; KAH: Koroner Arter Hastalığı; AKS: Akut Koroner Sendrom; KY: Kalp Yetersizliği; ME: Miyokart Enfarktüsü; GİA: Geçici İskemik Atak; PAH: Periferik Arter Hastalığı; AAA: Asendan Aort Anevrizması.

KRONİK KORONER ARTER HASTALIĞI VE KARARLI ANGİNA BULUNAN HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ:

Kronik stabil KAH olanlarda HT tedavisinin temel amacı ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve inme gelişmesini önlemektir. Bunun yanında, miyokart iskemisinin süresini kısaltmak, sıklığını azaltmak ve iskemi semptomlarını gidermek te önem arz etmektedir. Bu hastalarda kalp sağlığı politikası iyi uygulanmalı ve hastalara yaşam tarzı değişikliği (diyet, tuz alımının azaltılması, alkol alımının önlenmesi/hafifletilmesi, düzenli egzersiz, kilo kontrolü, sigaranın bırakılması, kan şekerinin regülasyonu, hedef lipit değerlerinin sağlanması ve antitrombosit tedavi) konusunda sıkı telkinde bulunulmalıdır.

Güncel kılavuzlar bu hasta grubu için hedef KB değerini <140/90 mmHg olarak önermektedir. Bazı hasta grupları (eski ME, inme/geçici iskemik atak, karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması) için daha düşük değerler de (<130/80 mmHg) hedef seçilebilir denilmekle birlikte bu görüşün hem öneri sınıfı düşüktür, hem de kanıt düzeyi yeterince güçlü değildir (Tablo 1). Öte yandan, diyastolik KB'nin 60 mmHg'nin altına düşürülmemesine özen gösterilmeli ve özellikle diyabetiklerde ve yaşlı (>60 yaş) hastalarda bu hususta çok daha dikkatli davranılmalıdır.

Eğer angina varsa beta blokerler (BB) ilk seçilecek ilaç olmalıdır. Negatif inotropik ve kronotropik etkileri sayesinde hem miyokart iskemisini hem de anginal semptomları azaltırlar. Kalp hızını azaltmak suretiyle diyastolik doluş süresini uzatırlar ve koroner perfüzyonu artırır. Ancak kardiyoselektif ajanların (metoprolol, bisoprolol, karvedilol) seçilmesi önemlidir. BB kullanamayan veya intolerans nedeniyle doz artışı yapılamayan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanılabilir. BB almayan hastalarda dihidropiridin olmayan (verapamil ve

diltiazem) ajanlar tercih edilebilir. Fakat BB ile kombinasyonda uzun etkili dihidropiridin grubu (nifedipin, amlodipin, felodipin vs.) ilaçlar kullanılmalıdır.

Etkinlik sağlanamazsa uzun etkili nitratlar tedaviye eklenebilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) kronik KAH olanlarda KB hala yüksekse, diyabet varsa, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ≤ 40 ise mutlaka verilmelidir.

AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ:

Akut koroner sendrom ile başvuran hipertansif olgularda KB kontrolünün en önemli amacı miyokardın oksijen talebi ile sunumu arasındaki dengeyi en optimal düzeyde tutmak olmalıdır. Zira halihazırda bir iskemi olduğu için bu hastalarda arz/talep dengesi çok daha hassastır.

Bu yüzden her ne kadar yüksek KB değerleri miyokardın oksijen ihtiyacını artırsa da, özellikle diyastolik KB'nin hızlı ve etkin şekilde düşürülmesi koroner kan akımında bozulmaya ve dolayısıyla oksijen sunumunda azalmaya yol açacaktır. Buna ilaveten, AKS'li hastalarda vazomotor denge bozuk olduğu için antihipertansif tedaviye abartılı cevap alınabilir.

Güncel kılavuzlar AKS'de hedef KB değerini <140/90 mmHg olarak önermekte ancak diyabet ve kronik böbrek yetersizliği varlığında daha düşük değerleri de (<130/80, <140/80 veya >140/85 mmHg gibi) uygun görmektedir. Ancak hangi değer hedeflenirse hedeflensin KB daha ihtiyatlı olarak düşürülmeli ve diyastolik KB'nin 60 mmHg'nin altına düşürülmemesine özen gösterilmelidir.

Tedavide kontrendikasyon olmadığı takdirde ilk seçenek kısa etkili kardiyoselektif BB'ler (metoprolol, bisoprolol) olmalıdır. BB tedavisi başvurunun ilk 24 saati içinde mutlaka başlanmalı ve oral olarak verilmelidir.

İntravenöz formlar sadece çok yüksek KB (>180/110 mmHg) değerlerinde ve devam eden aktif iskemi varlığında tercih edilmelidir. Ancak dekompanse KY varsa BB tedavisi hasta

stabilize oluncaya kadar ertelenmelidir. Ciddi HT, aktif iskemi ve pulmoner konjesyon varsa ve sağ ventrikül ME yoksa verilebilir. Başlangıçta kısa etkili IV veya dilaltı formlar tercih edilmeli ve idame tedavide uzun etkili oral ajanlar kullanılmalıdır.

Eğer hasta BB alamıyorsa ve kontrendikasyon yoksa non-dihidropiridin KKB'ler kullanılabilir. Eğer hastada anterior ME, diyabet veya sol ventrikül disfonksiyonu varsa ACEİ/ARB mutlaka eklenmelidir. Eğer BB'ler KB kontrolünde yetersiz kalırsa sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olan hastalarda da ACEİ/ARB'ler tedaviye ilave edilebilir.

BB + ACEİ/ARB kombinasyonu ile de KB kontrolü sağlanamazsa uzun etkili dihidropiridin grubu KKB'leri tedaviye eklenebilir. ME sonrası dönemde SV disfonksiyonu olan hastalarda BB ve ACEİ/ARB tedavisine bir aldosteron antagonisti(AA) ilave edilmesi uygun olacaktır. Fakat serum kreatinin (erkeklerde ≥ 2.5 mg/dL kadınlarda ≥ 2.0 mg/dL) ve/veya potasyum düzeyleri (≥ 5 meq/L) yüksek ise kaçınılmalıdır.

İSKEMİK ORİJİNLİ KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ:

İskemik orijinli KY olan hipertansiflerde tedavinin en önemli mihenk taşı dislipidemi, şişmanlık, diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri ile mücadele, günlük tuz alımının kısıtlanması/ayarlanması ve düzenli egzersiz yapılmasıdır.

Hastaların tedavisinde ACEİ (veya ARB), BB (karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivolol) ve AA mutlaka olmalıdır. Volüm fazlalığı varsa tiyazid veya tiyazid benzeri bir diüretik tedaviye ilave edilebilir. Fonksiyonel kapasitesi kötü (NYHA III-IV) veya KBY (GFR < 30 mL/dak.) olan hastalarda loop diüretikleri verilebilir, ancak KB düşürücü etkisi zayıf olduğu için sadece bu amaçla kullanılması gereksizdir.

Klinik KY olup sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hipertansif olgularda sistolik ve diyastolik KB kontrolü, atriyal fibrilasyon varsa hız kontrolü, pulmoner konjesyon ve periferik ödem varsa ona yönelik tedaviler yapılmalıdır. Antihipertansif olarak BB, ACEİ/ARB veya KKB kullanılabilir.

Hedef değer olarak $< 140/90$ mmHg makul bir değerdir.

Nabız basıncı geniş olanlarda sistolik KB hedefine varmadan diyastolik KB 60 mmHg'nin altına düşebilir. Bu durumda miyokart iskemisi artar ve KY kötüleşebilir. Yaşlı ve düşkün hastalarda ortostatik hipotansiyon açısından dikkatli olunmalı ve KB 130/65 mmHg'nin altına düşürülmemelidir.

Not:

Konu ile ilgili daha detaylı bilgiye

<http://hyper.ahajournals.org/content/65/6/1372>

internet adresinden ulaşılabilir.



Prof. Dr. Nezihi BARIŞ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kontrolde Hangisi Daha Önemli? Gündüz mü? Gece mi?

Kan basıncı ölçümü, hipertansiyon (HT) tanı ve tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Ofiste elde edilen kan basıncı değerleri sadece ölçüm anındaki değerleri yansıtmakla birlikte yirmi dört saatlik kan basıncı hakkında bilgi vermemektedir. Oysaki kan basıncı diurnal bir örnek sergiler. Gece uykuda (nokturnal) sempatik aktivitenin azalması ve vagal tonusun artması nedeniyle kan basıncı belirgin olarak düşer ve sabah uyanma ile hızla artar. Kan basıncında gece boyunca azalmanın prognostik önemine dikkat çekilmesiyle birlikte “dipper” ve “non-dipper” tanımları yapılmıştır. Sağlıklı kişilerde kan basıncının uykuda uyanık olunan zamana göre %10-20 oranında düşmesi “dipper”, <%10 oranında düşmesi ise “non-dipper” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamalara ek olarak kan basıncının gece saatlerinde >%20 düşmesi “aşırı (extreme) dipper”, tersine yükselmesi ise “zıt (reverse) dipper” olarak tanımlanmıştır. Kan basıncında nokturnal azalmanın, yaşlanma, obstrüktif uyku apne sendromu, sekonder HT’nin bazı tipleri, değişmiş otonom kardiyovasküler modülasyon ile karakterize hastalıklar, Cushing sendromu, özellikle mikroalbuminüri ile komplike diyabet, feokromasitoma, renal parenkimal hastalıklar, Shy Drager sendromu, eklampsi, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda beklenen oranlarda olmadığı rapor edilmiştir.

Nokturnal kan basıncı değişikliklerini saptamada, her zaman için ambulator kan basıncı monitörizasyonu (ABPM), ofis kan basıncı ölçümlerine göre üstün bulunmuştur. ABPM’nin belli başlı kullanım endikasyonları şunlardır: Kan basıncında oluşan diurnal değişimin gösterilmesi, beyaz önlük hipertansiyonunun belirlenmesi, ilaç tedavisine dirençli ciddi hipertansiyonu olan hastalar ile farklı ölçümlerde klinik kan basıncında geniş dalgalanmalar olan hastaların araştırılması, antihipertansif tedavinin etkinliğinin ve ilaçların sebep olduğu hipotansif atakların saptanması,

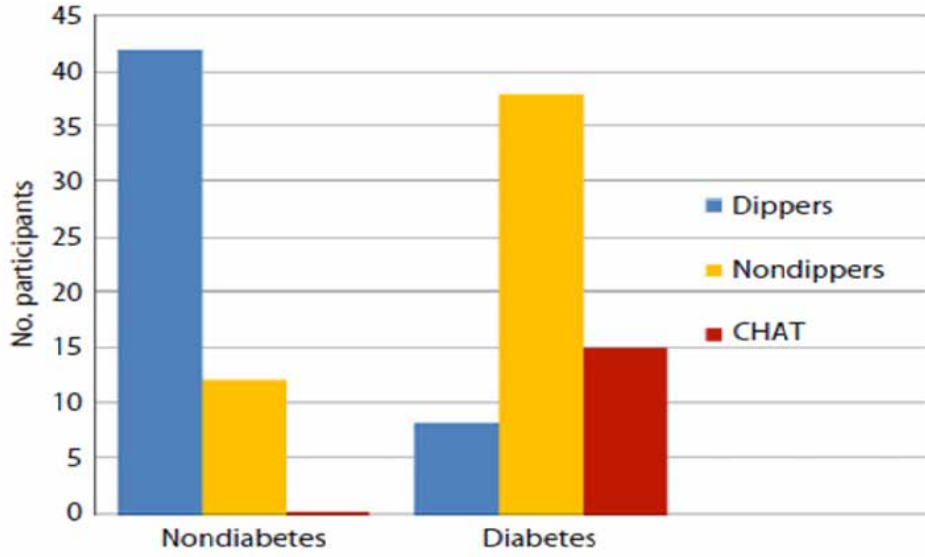
otonomik disfonksiyonu olan hastaların araştırılmasıdır. Konvansiyonel yöntemlerle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında, ABPM ölçümüyle elde edilen kan basıncı değerlerinin, HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede çok daha değerli olduğu gösterilmiştir. Örneğin SAMPLE çalışmasında antihipertansif tedavi ile (lizinopril±hidroklorotiazid) sol ventrikül hipertrofisindeki gerilemeyi öngördürmede ofis kan basıncı değerlerine göre ABPM’nin daha üstün olduğu saptanmıştır.

Kan basıncının “non-dipper” örneği hipertansif olguların yaklaşık olarak %25’inde görülmekle birlikte sıklığı yaşla artarak yaşlı popülasyonda %50’lere ulaşmaktadır. Diyabet gibi komorbiditelerin eklenmesiyle sıklık yine yükselmektedir. Non-dipper HT’nin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. “Non-dipper” olarak tanımlanan hipertansif olgularda hedef organ hasarı “dipper” olan gruba kıyasla çok daha fazla görülmektedir. Bu hastalarda otonomik disfonksiyon, kalp hızı değişkenliği bozuklukları, glukoz metabolizma bozuklukları ve vasküler komplikasyonlar daha fazla oranda bildirilmiştir. Yine sol ventrikül hipertrofisi, serebrovasküler olay ve mikroalbuminüri ile birlikte artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite gösterilmiştir. Öte yandan “non-dipper” olgular yaşam tarzı değişiklikleri dâhil terapötik girişimlere “dipper” olgulardan daha iyi cevap vermektedirler.

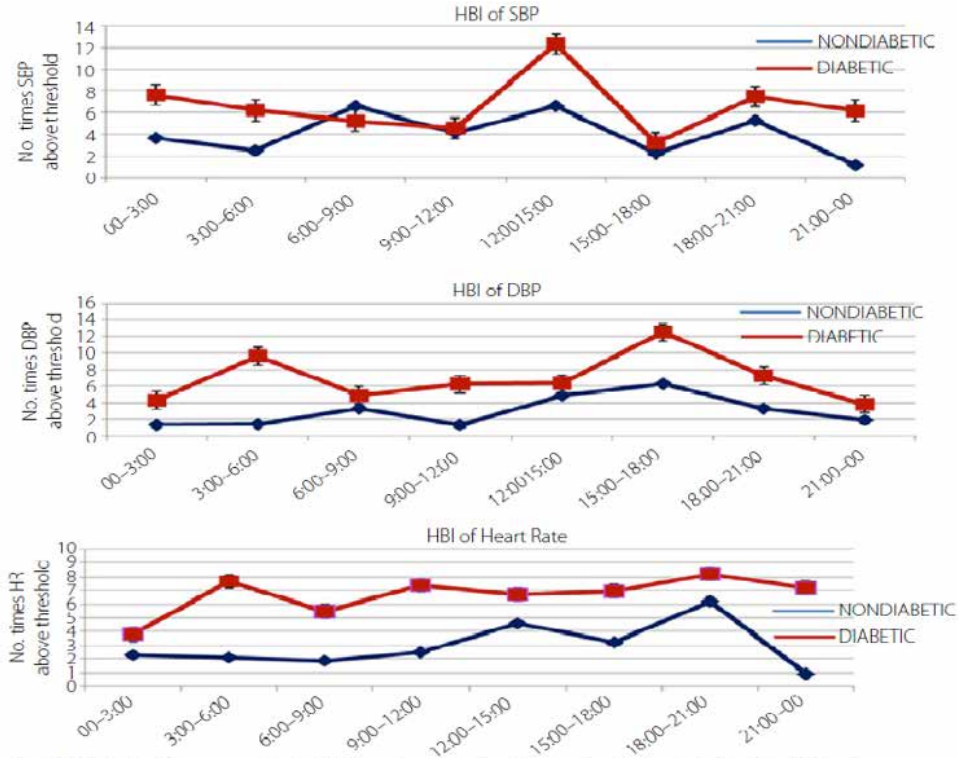
Yakın zamanda yapılmış genetik çalışmalarda sirkadyen ritimden sorumlu olduğu düşünülen genlerdeki varyasyonların diurnal kan basıncı değişiklikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Örneğin genç yaşta HT tanısı konulmuş bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, nondipper patern ile 11 gen üzerinde toplam 23 tek nükleotid gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Diyabetik olgularda HT sıklığı yüksek oranda bulunmaktadır. Tip 1 diyabetli olguların %30'unda; Tip 2 diyabetik olguların ise %50-80'inde HT tespit edilmiştir. Hipertansif hastalarda diyabetin ilave etkileri araştırılmış, diyabeti olan HT hastalarında diyabeti olmayanlara göre non-

dipper ve sirkadyen yüksek düzeyde -hyper-amplitude- kan basıncı (CHAT) sıklığı daha fazla tespit edilmiştir (Şekil 1). Yine bu hastalarda hiperbarik indeks (HBI) olarak tanımlanan normal değerlerin üzerinde olma sıklığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kalp hızı için daha fazla saptanmıştır (Şekil 2).



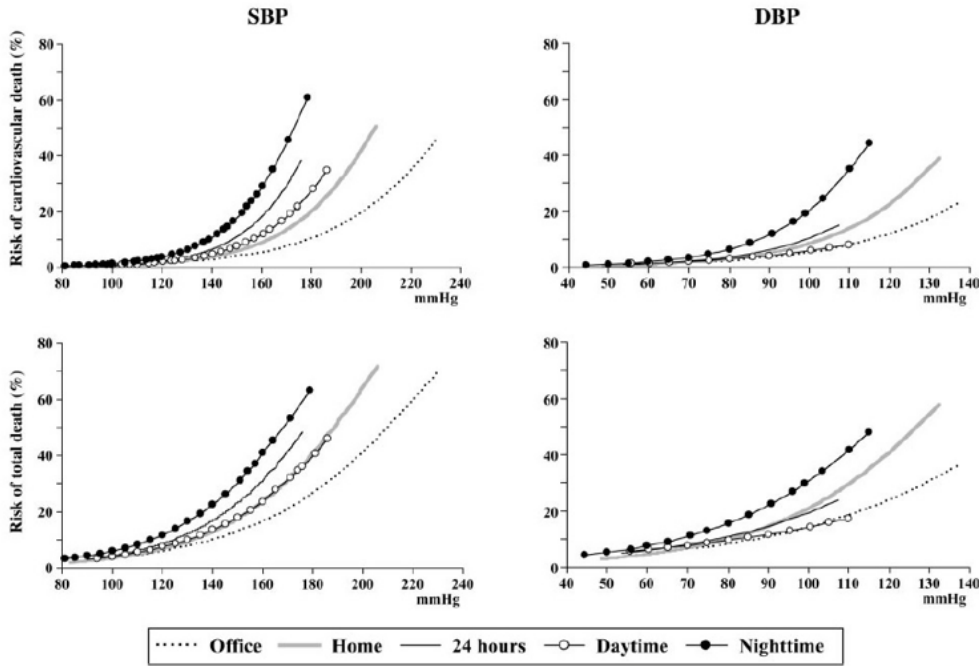
Şekil 1. Diyabetik ve non-diyabetik hipertansiyon hastalarında dipper, non-dipper patern ve sirkadyen yüksek düzeyde (hyper-amplitude) tansiyon (CHAT) sıklığı.



Şekil 2. Diyabetik ve non-diyabetik hipertansiyon hastalarında gün içerisinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı için hiperbarik indeks (HBI) düzeyleri.

Kardiyovasküler olayları öngörmeye hangi kan basıncı ölçümünün daha belirleyici olduğuna ilişkin yapılan büyük çaplı çalışmalarda ise benzer bulgular elde edilmiştir. 13.844 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde gece sistolik kan basıncının, gündüz ve ofis sistolik kan basıncı değerlerine göre anlamlı derecede daha öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Sadece HT hastalarının değil genel popülasyonun dahil edildiği, ABPM, ev ve ofis kan basıncı ölçümlerinin prognostik değer açısından karşılaştırıldığı PAMELA çalışmasında kardiyovasküler olayları ve ölümü öngörmeye her üç ölçüm türü birbirine göre üstün görülmezken, sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncına; gece değerleri ise gündüz değerlerine göre daha üstün bulunmuştur (Şekil 3). Dublin Sonlanım Çalışmasında ise kardiyovasküler mortaliteyi öngörmeye ABPM, ofis ölçümlerine göre üstün bulunmuştur. Ayrıca gece

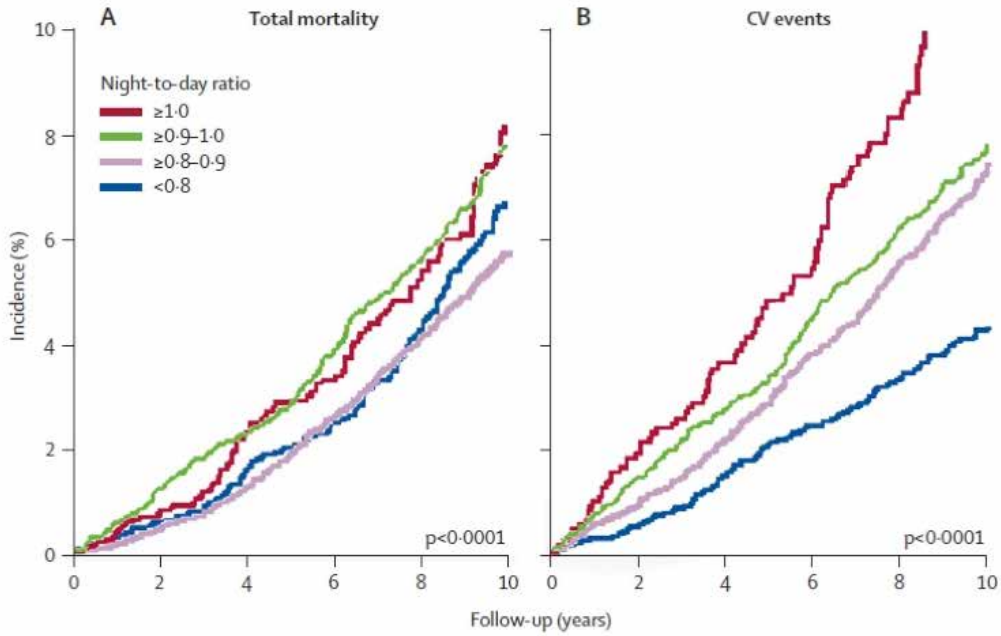
sistolik kan basıncı değerleri tüm kardiyovasküler sonlanımlar açısından en kuvvetli öngördürücü olarak bulunmuştur. 7.458 hipertansif hastanın dahil edildiği prospektif başka bir çalışmada gece/gündüz sistolik kan basıncı oranı arttıkça özellikle kardiyovasküler olay sıklığının arttığı gösterilmiştir (Şekil 4). Aynı çalışmada hastalar aşırı (extreme) dipper, dipper, non-dipper ve zıt (reverse) dipper olarak gruplara ayrılmış; kardiyovasküler sonlanımların zıt dipper ve non-dipper hastalarda en yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastaların inme sıklığı açısından değerlendirildiği çalışmalarda ise inmenin en yüksek oranda zıt dipper ve aşırı dipper gruplarında olduğu gösterilmiştir. Aşırı dipper paterni olan hastalarda refleks α adrenerejik cevap sonucu sabah ani kan basıncı yükselmelerinin olduğu ve bunun antihipertansif tedavi ile düzeldiği düşünülmektedir.



Şekil 3. Kaplan Meier sağ kalım analizi total

Özetle, kardiyovasküler olayları öngörmeye ABPM ile kayıt edilen yirmi dört saatlik kan basıncı değerleri ofis değerlerine göre; gece değerleri ise gündüz değerlerine göre daha üstün görülmektedir. Kardiyovasküler sonuçları açısından en kötü prognoz sırasıyla zıt (reverse) dipper ve non-dipper hastalarda görülmüştür. Antihipertansif tedavi planında 24 saatlik total kan basıncı yükü göz önünde bulundurulmalıdır. Uyku öncesinde bir antihipertansif ajan kullanımı, gece

saatlerindeki kan basıncı düşüş bozukluklarını ve buna bağlı sabah saatlerinde görülen reaktif aşırı yükselmeleri önlemede etkili olabilir. Bu amaçla özellikle α bloker vb. ajanlar ile sabah katekolamin salınımının inhibisyonu veya renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri ile RAS inhibisyonu düşünülebilir. Son olarak gece kan basıncı düşüş bozukluğu olan hastalarda uyku bozukluklarının da eşlik edebileceği akla getirilmeli, hastalar bu yönden de araştırılmalıdır.



Şekil 4. On bir yıllık kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları açısından ofis, ev, 24 saatlik, gündüz ve gece kan basıncı ölçümlerinin öngördürücü değerleri.



Doç. Dr. Taner ULUS
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Kalp Yetersizliğinde Hipertansiyona Yaklaşım

Amerikan Kalp Cemiyeti verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 5.8 milyon kalp yetersizliği (KY) hastası bulunmaktadır ve yıllık 550.000 yeni KY olgusu tanı almaktadır. Toplumun yaşlanması, kalp hastalarında sağ kalımı artırdığı bilinen ilaç ve ilaç dışı tedavilerin daha sık uygulanmaya başlamasıyla birlikte KY prevalansı artmaya devam etmektedir. Kalp yetersizliği hastalarının %75'inden fazlasında önceden hipertansiyon (HT) olduğu bulunmuştur. Hipertansiyon sonucu gelişen KY korunmuş ya da azalmış ejeksiyon fraksiyonlu (EF) olarak karşımıza çıkabilir; her ikisi de genel topluma göre artmış morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Bu bulgular, hipertansif hastalarda KY gelişimini engellemede erken ve etkin antihipertansif tedavinin önemini vurgulamaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon tüm yaş gruplarında KY gelişim riskini artırır. 'The First National Health and Nutrition Examination Survey' verilerine göre hipertansif hastalarda normal popülasyon ile karşılaştırıldığında KY gelişim riski göreceli olarak 1.4 kat artmıştır. Framingham kalp çalışmasından gelen verilere göre önceden miyokart enfarktüsü (ME) geçirmemiş hipertansif hastalar arasında 9 erkekte birinde ve 6 kadından birinde KY geliştiği gösterilmiştir. 1997 ile 2007 yılları arasında yapılan ve yüksek kardiyovasküler riske sahip toplam 193.424 hipertansif hastanın alındığı 23 randomize çalışmanın bir metaanalizinde, hastalarda toplam 24.837 kardiyovasküler olay geliştiği ve bunlardan %28.9'unun KY olduğu bildirildi. Bu bulgular, KY gelişiminde HT'nin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Yapılan kesitsel çalışmalarda klinik KY olan bireylerin yaklaşık yarısının düşük EF'ye, yarısının da korunmuş EF'ye sahip olduğu (diyastolik KY) gösterilmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

Hipertansiyonda gelişen miyokardiyal hipertrofi, fibrozis, KAH, korunmuş ya da azalmış EF'li KY ve son evre kalp hastalığı aşamaları birbiriyle ilişkili süreçlerdir ve hepsine birden hipertansif kalp hastalığı adı verilir. Hipertansiyonun KY gelişime nasıl yol açtığı tam olarak açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen dört mekanizma ön planda görünmektedir: miyokardiyal fibrozis, SV hipertrofisi, kardiyomiyosit apoptozu ve iskemik kalp hastalığı gelişimi. Hipertansiyon varlığı nörohumoral (RAAS ve sempatik sinir sistemi) aktivasyona ve hücre dışı matrikste fibrotik değişikliklerin gelişmesine sebep olur.

TANI

Kalp yetersizliği semptom ve bulgularına ek olarak sol ventrikül EF'nin genellikle %50'nin altında olması sistolik disfonksiyonlu ya da azalmış EF'li KY olarak tanımlanır. Şu üç durumun varlığında ise korunmuş EF'li KY tanısı konulabilir: a) KY semptom ve bulgularının olması; b) normal ya da normale yakın SVEF (EF>%50 ve SV diyastol sonu volüm indeksi <97 ml/m²); c) SV diyastolik disfonksiyon göstergeleri.

TEDAVİ

Kalp yetersizliği gelişiminin engellenmesi

Hipertansif hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin toplam kardiyovasküler risk yanında KY gelişim riskini de azalttığı gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması, alkol tüketiminin azaltılması, düzenli fizik aktivite ve kilo azaltımı KY gelişim riskini azaltmak için önerilmektedir. Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalar sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve KY gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Randomize kontrollü çalışmalarda antihipertansif tedavinin SVH'yi

gerilettiği ve KY gelişim riskinde %50 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Doğrudan vazodilatatör ilaçlar hariç bütün antihipertansifler SVH'de gerileme sağlamaktadır. LIFE çalışmasının analizinde SVH'de tedavi ile gerileme sağlanan hastalarda yeni başlangıçlı KY için hastaneye yatış oranlarında azalma bulundu. Diğer yandan, SVH'de gerileme olmayan hastalarda olanlara göre daha fazla yeni başlangıçlı KY gelişti. Karşılaştırmalı çalışmalar yapılarak diüretikler, beta blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum antagonistleri ile (belirgin bir şekilde daha az etkili) KY gelişim riskinin azaltıldığı gösterilmiştir.

SİSTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN KY HASTALARINDA TEDAVİ

Sistolik işlevleri azalmış KY hastalarında antihipertansif tedavinin amacı kalbin hem ön yükünü hem de ard yükünü azaltmaktır. Sistolik disfonksiyonlu KY hastalarında seçilecek temel antihipertansifler ACEİ, beta blokerler ve spironolaktondur, hepsi de sağkalımı uzatır (Tablo).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: Orta-ciddi KY hastalarına verildiğinde kalp çıktısını arttırır. Ayrıca venodilatasyon yoluyla konjestif semptomları, kardiyak fonksiyonların bozulma hızını ve kardiyovasküler ölümü azaltır. Asemptomatik SV disfonksiyonu olan hastalarda da faydalıdır. Bu durumda verildiklerinde kalp fonksiyonlarının daha iyi korunmasını sağlarlar, sol ventrikül dilatasyonunu, aşikar KY'ye ilerleme hızını ve geç dönem ölüm oranlarını azaltırlar. Kardiyak performansın iyileşmesinde ACEİ ile sağlanan esas faydalı etki lokal RAAS inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Bu şekilde anjiyotensin II'nin miyokart fonksiyonu ve ventrikül yeniden şekillenme üzerine olumsuz etkileri hafifletilir. Tedaviye düşük dozlarda başlamak (enalapril 2x2.5 mg, kaptopril 3x6.25 mg) hipotansiyon ve azotemi riskini azaltır. Başlangıç tedavisi tolere edilirse çalışmalarda kullanılan idame dozlara ulaşana ya da yan etki görülüne kadar doz artırılır.

Anjiyotensin-II reseptör blokerleri, ACEİ'leri tolere edemeyen hastalarda kullanılır ya da başka bir sebeple ARB kullanmakta olan hastalarda ACEİ'lerin başlanmasına tercih edilir. Orta-ciddi KY hastalarında ARB kullanımı ile sağkalımın uzadığı gösterilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalarda ACEİ ile ARB kombinasyonu önerilmemektedir.

Beta blokerler: Beta blokerlerden karvedilol, metoprolol ve bisoprolol'un orta-ileri KY hastalarında toplam ve olumsuz sağkalımı uzattığı büyük klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Beta bloker kullanımı ile görülen sağkalım faydası ACEİ ile görülen faydanın üzerine ilave olur. Diüretik, ACEİ ve gerekirse digoksin tedavisiyle denge sağlandıktan sonra, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf II-IV olan tüm KY hastalarında HT varlığından bağımsız olarak tedaviye beta blokerler eklenmelidir. Beta blokerler ayrıca KAH'da anjinayı rahatlatmak ve AF hastalarında hız kontrolü için kullanılır. Kalp yetersizliği hastalarında beta bloker tedaviye çok düşük dozlarda başlanmalı ve hedef dozlara ulaşana ya da KY semptomları kaybolana dek iki haftalık aralarla doz iki katına çıkılmalıdır (karvedilol için 2x3.125 mg'dan 2x25 mg'a, metoprolol 6.25 mg 2x1'den 25 ya da 50 mg 2x1'e, uzamış salımlı metoprolol için 12.5 – 25 mg/günden 200 mg/güne, bisoprolol için 1.25 mg 1x1'den 5-10 mg 1x1'e kadar). Hafif kilo artışları diüretiklerle tedavi edilebilir, fakat dirençli ödem ya da daha ciddi KY dekompanseasyonu durumunda beta bloker tedavisine ara vermek gerekir.

Kıvrım diüretikleri: Pulmoner ya da periferik ödemi olan hastalarda kıvrım diüretiklerinin kullanımıyla kalp içi dolum basınçlarında düşme sağlanır. Bu durum kalp çıktısı ve kan basıncında düşüşe sebep olabilir. Diüretik kullanan hastaların böbrek fonksiyon testlerinde açıklanamayan artış olması durumunda, diüretik tedaviye bağlı doku perfüzyonunda azalma olasılığı akla gelmelidir.

Aldosteron antagonistlerinin NYHA sınıf II-IV KY, geçirilmiş ME ya da SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu grup ilaçlar en azından iki mekanizma ile KY hastalarında artmış aritmik ölüm riskini azaltabilir: serum potasyum seviyelerinde artış ve hiperaldosteronizm'in zararlı etkilerinin engellenmesi.

Dihidropiridin grubu kalsiyum antagonistlerinin KY tedavisinde sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir, fakat KY hastalarında KB kontrolü için kullanılabilirler. Diğer taraftan, dihidropiridin grubundan olmayan verapamil ve diltiazem KY'nin kötüleşmesine neden olabileceklerinden kullanılmamalıdır.

DİYASTOLİK KY HASTALARINDA TEDAVİ

Korunmuş EF'li KY hastalarında herhangi bir tedavinin sağkalım açısından faydalı olduğu gösterilememiştir. Bu hastalarda tedavi daha çok ampirik olup, KB kontrolü ve damar içi volüm fazlalığından kaçınmayı hedeflemektedir.

Diyastolik disfonksiyonlu hastalarda RAAS blokerleri semptomatik iyileşme ve SV kitlesinde azalmaya sebep olarak yararlı etkiler gösterebilir. Bu hastalarda RAAS

inhibisyonu miyokartta fibriler kollajen artışı engeller ve miyokardiyal sertliği azaltır. Diyastolik KY patogeneğinde SVH ve miyokardiyal fibrozisin rolü düşünüldüğünde, RAAS blokerleri korunmuş EF'li KY'nin önlenmesinde ve tedavisinde uygun olabilir, fakat ölüm oranlarını azalttığı gösterilememiştir. Verapamil ve RAAS blokerlerinin diyastolik disfonksiyonlu hastalarda egzersiz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir.

TEDAVİ HEDEFLERİ

Kalp yetersizliği hastalarında KB hedefleri net olarak tanımlanmamıştır. Bazı otörler, KY hastalarında hipotansiyon ve hipoperfüzyona yol açmayacak en düşük KB değerlerine ulaşılmasını önermişlerdir. JNC 8 raporunda hem korunmuş EF'li KY hastalarında da, hem de HT ve sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, sistolik kan basıncını 140mmHg'ya

düşürmenin makul bir tedavi hedefi olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ

Hipertansiyon, hem sistolik hem de diyastolik KY riskini artırır. Toplumun yaşlanması ve KV hastalıklarının tedavisindeki ilerlemelerle birlikte KY prevelansı sürekli artış göstermektedir. Hipertansiyon tedavisi KY gelişme riskini azaltır. Bu yüzden HT ve hipertansif kalp hastalığının erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Doğrudan vazodilatatörler hariç tüm antihipertansif ilaç grupları SVH'nin geriletilmesi ve KY'nin önlenmesinde etkilidirler.

Tablo. Kalp yetersizliğinde çeşitli antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar

Çalışma	Tedavi	Takip Süresi	Alınma Kriterleri	Ortalama KB (mmHg)	HT (n)	Birincil Son Nokta	İkincil Son Nokta
CIBIS II (n=2647)	Bisoprolol ve plasebo	15 ay (ortalama)	NHYA sınıf III-IV KY ve SVEF≤%35	129±19/ 79±11 (bisoprolol), 130±19/ 80± 10 (plasebo)	Veri yok	Tüm nedenlere bağlı ölümden %32 azalma (p<0.0001)	Tüm nedenlere bağlı hastane yatışında %14 azalma (p=0.0006), KY ilişkili yatışlarda %32 azalma (p=0.0001), ani kardiyak ölümden %45 azalma (p<0.0011), KV ölümlerde %26 azalma (p=0.0049)
United States Carvedilol Heart Failure (n=1094)	Karvedilol ve plasebo	6.5 ay (ortalama)	KY semptomları olan ve SVEF≤%35 hastalar	116±17/ 72±10 (karvedilol), 115±17/ 73±11 (plasebo)	Veri yok	Tüm nedenlere bağlı ölümden %65 azalma (p<0.001), KV nedenli yatışlarda %27 azalma (p=0.036)	Birleşik ölüm ve yatış riskinde %38 azalma (p<0.001)
MÉRIT-HF (n=3991)	Metoprolol CR/XL ve plasebo	12 ay (ortalama)	NHYA sınıf II-IV KY ve SVEF ≤%40	130±17/ 78±9 (metoprolol), 129±17/ 78±9 (plasebo)	871 (%44) (metoprolol), 876 (%44) (plasebo)	Tüm nedenlere bağlı ölümden %34 azalma (p=0.00009)	Ani ölümden %40 azalma (p=0.0002), KY'den ölümden %48 azalma (p=0.0023)
SENIORS (n=2128)	Nebivolol ve plasebo	21 ay (ortalama)	≥70 yaş hastalarda SVEF'ye bakmaksızın KY nedeniyle hastane yatışı	138±20/80±10 (nebiolol), 139±21/80±11 (plasebo)	652 (%61) (nebiolol), 660 (%62) (plasebo)	Tüm nedenler bağlı ölüm ve KV nedenli hastane başvurusunda %12 azalma (p=0.039)	Sekonder sonuçlanımlarda fark bulunmadı.

SOLVD (n=2569)	Enalapril ve plasebo	41.4 ay (ortalama)	NHYA sınıf II-III KY ve SVEF ≤%35	125/77 (enalapril), 124/76 (plasebo)	550 (%43) (enalapril), 533 (%42) (plasebo)	Ölümlerde %16 azalma (p=0.0036)	Hastane başvurusu ve KY'den ölümlerde %26 azalma (p<0.0001)
SAVE (n=2231)	Kaptopril ve plasebo	42 ay (ortalama)	ME sonrası SVEF ≤%40	112/70 (kaptopril), 113/70 (plasebo)	490 (%44) (kaptopril), 468 (%42) (plasebo)	Tüm nedenlere bağlı ölümde %21 azalma (p=0.014)	Ciddi KY gelişiminde %37 azalma, KY ilişkili hastane yatışında %22 azalma (p<0.001)
CHARM (n=7601)	Kandesartan ve plasebo	37.7 ay (ortalama)	ACEİ ile tedavi edilen ya da ACEİ tolere edemeyen, NHYA sınıf II-IV KY ve SVEF≤%40 hastalar	130±19/76±10 (kandesartan), 131±19/76±10 (plasebo)	2093 (%55) (kandesartan), 2093 (%55) (plasebo)	Değişkenler için ayarlandıktan sonra tüm nedenlere bağlı ölümde %10 azalma (p=0.032), KV ölüm ve KY nedenli yatışlarda azalma	KV ölüm (p=0.006) ve KY nedenli yatışlarda (p<0.0001) azalma
Val-HEFT (n=5010)	Valsartan ve plasebo	23 ay (ortalama)	NHYA sınıf II-IV KY ve SVEF≤%40	123±18/76±10 (valsartan), 124±18/76±10 (plasebo)	153 (%6) (valsartan), 182 (%7) (plasebo)	Tüm nedenlere bağlı ölümde fark yok, ölüm ve KV morbiditede %13 azalma (p=0.009)	KY için yatışlarda %27.5 azalma (p<0.001), NHYA sınıfında anlamlı iyileşme
VALIANT (n=14808)	Valsartan ve valsartan+ kaptopril ve kaptopril	24.7 ay (ortalama)	10 gün içinde MI, KY olan, SVEF≤%35 (eko, anjiyografik), ≤%40 (radyonüklit inceleme)	22±16/72±11 (valsartan), 122±17/72±11 (valsartan +kaptopril), 122±17/72±11 (plasebo)	2732 (%55) (valsartan), 2700 (%55) (valsartan +kaptopril), 2690 (%55) (plasebo)	Herhangi bir nedene bağlı ölümü azaltmada valsartan kaptoprilden aşağı değil.	Valsartan+kaptopril kombinasyonu fayda sağlamaksızın yan etkileri artırdı.
RALES (n=1663)	Spirolakton ve plasebo	24 ay (ortalama)	NHYA sınıf III-IV KY ve SVEF≤%35	123±21/75±12 (spironolakton), 122±20/75±11 (plasebo)	Veri yok	Ölüm riskinde %30 azalma (p<0.001)	KY kötüleşmesi nedeniyle yatışlarda %35 azalma (p<0.001)
EPHESUS (p=6632)	Eplerenon ve plasebo	16 ay (ortalama)	Akut ME sonrası 3-14 gün, SVEF≤%40	119±17/72±11 (eplerenon), 119±17/72±11 (plasebo)	1991 (%60) (eplerenon), 2021 (%61) (plasebo)	Tüm nedenlere bağlı ölümde %15 azalma (p=0.008), ölüm ve KV nedenli yatışlar- da azalma (p=0.002)	Ani ölümlerde %21 azalma (p=0.03), herhangi bir sebebe bağlı ölüm ve yatışlarda azalma (p=0.02)

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, HT: Hipertansiyon, KB: Kan Basıncı, KV: Kardiyovasküler, KY: Kalp Yetersizliği, ME: Miyokart Enfarktüsü, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu



*Doç. Dr. Yasin Türker
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı*

Aritmisi Olan Hipertansif Hastaların Tedavisi

Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir. Hipertansif hastalarda aritmiler, hipertansif olmayanlara göre daha yaygın görülür. Aritmilerin varlığı, tipi, kompleks oluşu hipertansif hastaların morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini etkileyebilir.

Hipertansif hastada aritmi gelişim mekanizmaları

Hipertansif hastalarda sol atriyal genişleme, sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu gibi değişik ve çok sayıda mekanizma aritmileri tetiklemektedir. Ayrıca, hipertansif hastalarda görülen kan basıncının sirkadiyen varyasyonu ve ani artışları, artmış katekolaminerjik etkiler ve artmış sempatik tonusunda aritmi oluşumunda katkıları gösterilmiştir. Sol atriyal genişlemesi sonucu atriyal liflerin gerilmesi fibrozis oluşumu ile aritmojenik odak oluşur. Sol ventrikül hipertrofisi hem miyokardiyal iskemi (artmış miyokardiyal kitle) hem de fibröz doku proliferasyonu ve azalmış hücreler arası bağlantı (coupling) nedeni ile çeşitli aritmilere neden olur. Bunun yanında, hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretiklere bağlı elektrolit imbalansları da aritmilere neden olabilir.

Sol ventrikül hipertrofisine bağlı sol atriyal basınç artışı ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişir. Bu süreçte sol atriyum dilatasyonu olur. Bu durum supraventriküler ekstra vurular, atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter gibi aritmilere zemin hazırlar. Bu ritim bozukluklarının hipertansif hastaların %25-50'sinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda olmayanlara göre daha sık atriyal aritmi saptanmıştır.

Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi eşlik etsin veya etmesin normotansiflere göre daha sık ventriküler ekstrasistol görülür. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi eşlik ettiğinde daha sık ve daha kompleks ventriküler erken

atımlar ayrıca sürekli ve süresiz ventriküler taşikardiler izlenebilmektedir. Framingham çalışmasında miyokart kitlesi arttığında aritmi görülme sıklığının ve ölüm oranlarının arttığı gösterildi. Özellikle sol ventrikül kitlesinin 140 gr/m² üzerine çıktığında ölüm riski erkeklerde 8 bayanlarda 7 kat artmaktadır.

Hipertansiyon, hem Avrupa'da hem ABD'de, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda en sık eşlik eden durumdur. Artmış sol ventrikül kitlesi ve sol atriumda genişleme, yeni ortaya çıkan atriyal fibrilasyonun bağımsız belirteçleridir. Yüksek-normal kan basıncı dahi atriyal fibrilasyon gelişimiyle ilişkilidir ve hipertansiyon geri döndürülebilir bir neden olarak değerlendirilir.

TEDAVİ

Aritmilerin spesifik tedavisi için güncel tedavi kılavuzlarına danışılmalıdır (2015 ESC Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, 2012 ESC Atrial Fibrillation (Management of) 2010 and Focused Update ve 2003 ESC Supraventricular Arrhythmias ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with). Kısaca, hipertansif sol ventrikül hipertrofili hastada gözlenen sık ventriküler ekstra vurular için beta bloker veya sınıf 3 antiaritmik ilaçlar verilebilir. Sotalolün belirgin sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda QT aralığını uzattığı ve torsades de pointes'i indüklediği bilinmektedir. Flekainid ve propafenon kullanılabilir ancak özellikle belirgin hipertrofisi ve ilişkili koroner arter hastalığı olan hastalarda proarritmi riski vardır. Hipertansiyonu ve olası sol ventrikül hipertrofisi olan hastaları içeren büyük bir çalışmada dronedaronun güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği gösterildiğinden, kesin veriler olmasa da, dronedaron bu hasta grubu için bir seçenektir. Semptomatik AF nöksleri, hastaların yaşam kalitesini etkilemeye devam

ettiğinde amiodaron düşünülmelidir. Hipertansif hastaların %40-60'ında amiodaronun atriyal fibrilasyonu normal ritme döndürmede veya atriyal fibrilasyonun tekrarlanmasını önlediği bildirilmiştir.

Aritmisi ve hipertansiyonu olan hastalara hangi antihipertansif ajanlar seçilmeli?

Kılavuzlar antihipertansif tedavinin temel yararlarının öncelikle kan basıncı düşüşünden kaynaklandığı ve kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde bağımsız olduğunu bildirmiştir. En büyük ölçekli meta-analizlerde ilaç sınıfları arasında klinik açıdan önemli farkın olmadığını göstermiştir. Hayvan deneylerinde sol ventrikül hipertrofisi geriletildiğinde aksiyon potansiyeli süresi gibi elektrofizyolojik değerlerin normale döndüğü ve indüklenabilir aritmi sıklığının azaldığı gösterildi. Antihipertansif ilaçlarla sağlanan kan basıncı kontrolü ile sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği ve hipertrofiyen kaynaklanan aritmilerin ve ani kardiyak ölümlerin azaltıldığı gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, diüretikler, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve klonidinin sol ventrikül hipertrofisini geriletici özellikleri vardır. Bir meta-analizde, hipertansif hastalarda hipertrofinin gerilemesi ile QT dispersiyonunda düzelme ve ventriküler ekstra vurularda azalma izlenmiştir. ARB'lerin monoterapi veya kombinasyonu ile sol ventrikül hipertrofisinin geriletilmesinde altta yatan nedenin AT2 reseptörlerinin uyarılması ile miyokard hücrelerinde apoptozis olmakta ve proliferasyon inhibe edilmektedir. Benzer kan basıncı düşürme durumları için, randomize karşılaştırmalı çalışmalarda, anjiyotensin reseptör blokerlerinin, ACE inhibitörlerinin ve kalsiyum antagonistlerinin, beta blokerlerden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Sadece sol ventrikül hipertrofisi olan hastaları seçen LIFE çalışmasında, sol ventrikül kitlesinin tedavi yoluyla azalması, kardiyovasküler olaylarda azalmayla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir.

Hipertansiyonu olan çoğu hastada, atriyal fibrilasyon hızı yüksektir. Beta blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum antagonistleri, atriyal fibrilasyonu ve yüksek ventriküler hızı olan hastalarda antihipertansif ajanlar olarak önerilirler. Atriyal fibrilasyon, artmış genel mortalite, inme ve kalp yetmezliğine neden olur. Bu yüzden, yeni atriyal fibrilasyonun engellenmesi veya geciktirilmesi önemlidir. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda beta bloker veya kalsiyum antagonisti tedavisine kıyasla anjiyotensin reseptör blokerlerinin (losartan, valsartan), atriyal fibrilasyonun ilk oluşumunu engelleyebileceğini göstermiştir ve bu sonuçlar, kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan benzer analizlerle tutarlıdır. Bu bulgu, aterosklerotik hastalığı olan yüksek

riskli hastalarda, TRANSCEND ve PROFESS gibi daha yakın zamanda gerçekleştirilen bazı çalışmalarla doğrulanmamıştır. Anjiyotensin reseptör blokerleri, paroksizmal veya persistan atriyal fibrilasyonun yinelenmesini engellememiştir (CAPRAF, GISSI-AF, ANTIPAF). Bu sonuçlar, ARB'lerin yararlı etkilerinin, sol ventrikül hipertrofisi veya işlev bozukluğu gibi yapısal kalp hastalığı olan ya da genel olarak yüksek risk altında olan fakat atriyal fibrilasyon öyküsü bulunmayan hipertansif hastalarda, atriyal fibrilasyon oluşumunu engellemek ile sınırlı olabileceğini düşündürmüştür. Kalp yetmezliği olan hastalarda, beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de atriyal fibrilasyonu engelleyebilir. Kardiyak uç organ hasarı olan hipertansif hastalarda atriyal fibrilasyonun oluşumunu önlemek için, bahsedilen ajanların antihipertansif ajanlar olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir.

SONUÇ

Hipertansiyon tedavisinde geç veya yetersiz kalındığında sol ventrikül hipertrofisi gelişebilmekte, bu durum da aritmilere hatta ani kardiyak ölüme yol açabilmektedir. Etkin kan basıncı kontrolü ile sol ventrikül hipertrofisi gerileyerek aritmi ve aritmi ile ilişkili komplikasyonlar azalabilir. Sol ventrikül hipertrofisini geriletme becerisi daha yüksek olan ajanlardan, yani ACE inhibitörlerinden, anjiyotensin reseptör blokerlerinden ve kalsiyum antagonistlerinden biriyle tedaviye başlanması düşünülmelidir.



*Prof. Dr. Alparslan Birdane
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD*

SPRINT Çalışması ve Sonrası

Hipertansiyon alanında iyi planlanmış, etki gücü yüksek, randomize ve büyük çaplı araştırmaların sıklığı azalmış olup, artık en yenisi 5-10 sene önce tamamlanmış araştırmaların verilerinin yeniden değerlendirilmesi veya bunların uzun süreli takiplerinden elde edilen neticeler aracılığıyla sorularımızın cevaplanması şeklinde bir yol takip edilmektedir. Elbette çalışmalardan beklentimiz bilinen verilerin tekrarından ziyade hipertansiyon sahasındaki problemleri alanların giderilmesi ve kararsız kaldığımız durumlara çare üretmeleridir. Hipertansiyon alanında son yıllarda hareketliliği sağlayan ise; renal denervasyon gibi girişimsel tedaviler, daha küçük çaptaki ilaç çalışmalarının yorumlanması ve güncel kılavuzların yayınlanması şeklindeydi.

Büyük çaptaki çalışmaların belki de sonuncusu henüz tamamlanmamış olan ve sonuçları merakla beklenen SPRINT idi. Hasta alımı 2010-2013 arası tamamlanmış ve 2017 de sonuçlanması bekleniyordu. Bu çalışma Eylül 2015’de, neredeyse 2 sene önceden erken sonlandırılarak sonuçları “The New England Journal of Medicine” dergisinin 9 Kasım nüshasında “A Randomized Trial of Intensive Versus Standard Blood Pressure Control. SPRINT Research Group.” başlığıyla yayınlandı. Bu çalışmada, diyabeti olmayan ancak kardiyovasküler hastalık riski yüksek hasta grubunda kan basıncı hedefinin 120 mmHg altına indirilmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmaya 50 yaş ve üzeri, sistolik kan basıncı 130-180 mmHg arası (tedavi altında veya tedavi almıyor), 14652 hastanın taranması sonucunda 9361 hastanın yarısı 140 mmHg altına (standard tedavi) diğer yarısı 120 mmHg altına (sıkı tedavi) düşürülmesi şeklinde randomize edildi. Çalışmaya alınırken şu ilave faktörlerden en az birinin olması istendi: Klinik veya subklinik KV hastalık (inme hariç), kronik böbrek hastalığı (tahmini GFR:20-60 ml/dak/1.73m²), 10 yıllık Framingham risk

skoru $\geq$ % 15, yaş $\geq$ 75. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri: İnme, diyabetes mellitus, polikistik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (belirtiler veya EF<%35), proteinüri> 1 gr/gün, tGFR < 20 ml/dak/1.73m² olan KBH, ilaç uyum endişesi. Bu çalışmanın sponsoru Amerikan resmi NHBLI kuruluşu olmuştur. Randomizasyon ve tedavi de ACCORD çalışmasına benzer bir algoritma benimsenmiş, tiyazid tipi diüretikler (daha çok klortalidon), kalsiyum kanal blokerleri (daha çok amlodipin), beta blokerler (KAH olanlarda), lup diüretikler (KBY olanlarda), azilsartan ve azilsartan kombinasyonları kullanıldı. İlk 3 ayda aylık daha sonra 3 ayda bir değerlendirildi. Takipler ofis kan basıncı ölçümü şeklinde otomatik Omron Model 907 cihazı ile yapıldı.

Çalışmanın primer bileşik sonlanım noktaları olarak; miyokard enfaktüsü, diğer akut koroner sendromlar, inme, kalp yetersizliği veya kardiyovasküler hastalıktan ölüm belirlendi.

Çalışma başladıktan bir sene sonra ortalama sistolik kan basıncı sıkı tedavi grubunda 121.4 mmHg ve standard tedavi grubunda ise 136.2 mmHg tesbit edildi. Primer olaylar sıkı kan basıncı grubunda istatistiki olarak daha az olması üzerine çalışma medyan 3.26 sene takip akabinde erken sonlandırıldı (%1.65/seneye %2.19/sene, HR 0.73; %95 CI, 0.64-0.89; P<0.001). Tüm sebepli ölüm sıkı kan basıncı grubunda belirgin olarak daha azdı (HR 0.73; %95 CI, 0.60-0.90; P=0.003). Primer sonlanım noktalarında %25, kalp yetersizliğinde %38, kardiyovasküler ölümden %43 ve herhangi sebeple ölümden % 27 rölatif risk azalması sağlandığı tesbit edildi.

Sıkı kan basıncı grubu olan 120 mmHg’nin altının hedeflendiği kolda hastaların ancak yarısında bu değer sağlanabilmiştir. Primer sonlanım noktasındaki NNT değeri 61 ve herhangi sebepli ölümden NNT değeri 90 idi.

Çalışmanın başlangıcında kronik böbrek hastalığı

olanlarda tahmini GFR değerlerinde %50 azalma olması veya son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi her iki kolda benzerdi. Ancak başlangıçta krinik böbrek hastalığı olmayan hasta grubunda tahmini GFR de %30 azalma olup GFR'nin %60 ml/dk altına düşmesi sıkı kan basıncı grubunda daha fazlaydı.

Ciddi advers olaylar olan hipotansiyon, senkop, elektrolit anormallikleri, akut böbrek hasarı veya yetersizliği sıkı kan basıncı grubunda daha fazla idi. Bu çalışmanın kognitif değerlere ait sonuçlarının 2016 sonunda yayınlanacağı bildirilmiştir.

SPRINT Çalışmasında Başlangıçtaki Özellikler

	Toplam N=9361	Hedef: <120 mmHg N=4678	Hedef: <140 mmHg N=4683
Ortalama (SD) Yaş, Sene	67.9 (9.4)	67.9 (9.4)	67.9 (9.5)
≥ 75 Yaş Yüzdesi	% 28.2	% 28.2	% 28.2
Kadın, %	% 35.6	% 36.0	% 35.2
Beyaz, %	% 57.7	% 57.7	% 57.7
Afrikan-Amerikan, %	% 29.9	% 29.5	30.4
Hispanik, %	% 10.5	% 10.8	% 10.3
Daha önce KVH, %	% 20.1	% 20.1	% 20.0
Ortalama 10-Yıllık Framingham KVH riski, %	% 20.1	% 20.1	% 20.1
Antihipertansif ilaç Alan, %	% 90.6	% 90.8	% 90.4
Ortalama (SD) Antihipertansif Sayısı	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)
Ortalama (SD) Başlangıç KB, mm Hg			
Sistolik	139.7 (±15.6)	139.7 (±15.8)	139.7 (±15.4)
Diyastolik	78.1 (±11.9)	78.2 (±11.9)	78.0 (±12.0)

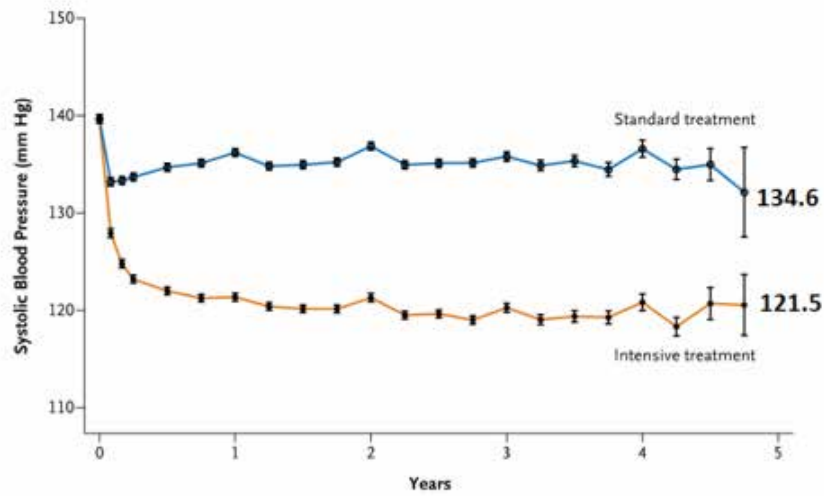
SPRINT Çalışmasında Başlangıçtaki Özellikler

	Toplam N=9361	Hedef: <120mmHg N=4678	Hedef: <140 mmHg N=4683
Ort (SD) eGFR, mL/dak/1.73 m ²	71.7 (20.6)	71.8 (20.7)	71.7 (20.5)
eGFR<60 mL/dk/1.73m ² olan %	28.3	28.4	28.1
Ort (SD) idrar alb/kreat, mg/g	42.6 (166.3)	44.1 (178.7)	41.1 (152.9)
Ort (SD) Total Kolesterol, mg/dL	190.1 (41.2)	190.2 (41.4)	190.0 (40.9)
Ort (SD) Açlık Plazma Glukozu, mg/dL	98.8 (13.5)	98.8 (13.7)	98.8 (13.4)

SPRINT: Sonuçlar

	Hedef: < 120 mmHg	Hedef: < 140 mmHg
Ulaşılan Kan Basıncı Değerleri	121.5 mmHg	134.6 mmHg
Kullanılan ort. Antihipertansif	2.8 ilaç	1.8 ilaç
Primer Sonlanım	% 1.65 /sene	%2.19 /sene
Ciddi Advers Olay	% 38.3	%37.1
Tedaviyle İlgili Advers Olay	% 4.7	%2.5

SPRINT: Tedavi Süresince Her 2 Grubun Sistolik Basıncı Değerleri



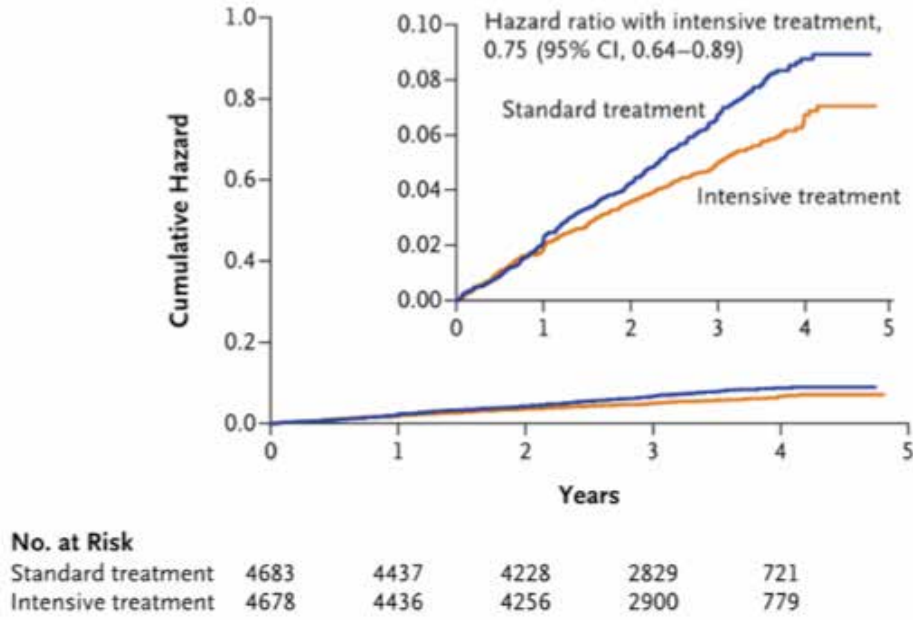
No. with Data

Standard treatment	4683	4345	4222	4092	3997	3904	3115	1974	1000	274
Intensive treatment	4678	4375	4231	4091	4029	3920	3204	2035	1048	286

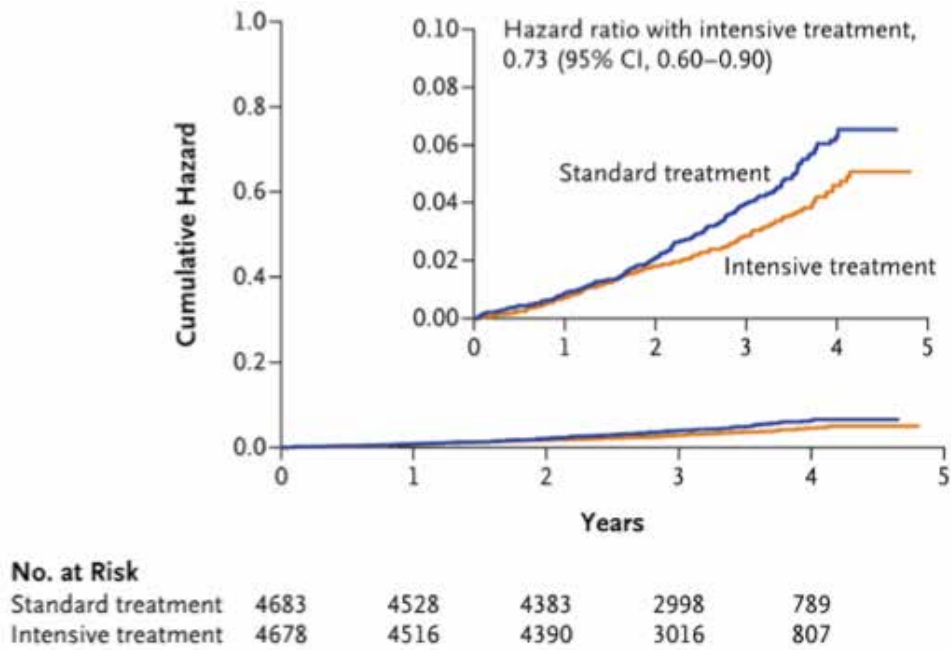
Mean No. of Medications

Standard treatment	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
Intensive treatment	2.3	2.7	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	3.0

SPRINT: Primer Sonlanım



SPRINT: Herhangi Bir Sebepli Ölüm



SPRINT: İlaç Dağılımı

	Hedef: < 120 mmHg (n=4678)	Hedef: < 140 mmHg (n=4678)
ACEİ veya ARB	3580 (76.7)	2582 (55.2)
- ACEİ	1729 (37.0)	1320 (28.2)
- ARB	1854 (39.7)	1264 (27.0)
Diüretikler	3127 (67.0)	2006 (42.9)
- Tiyazid Tipi Diüretikler	2562 (54.9)	1320 (28.2)
- Aldosteron Reseptör Blokerleri	405 (8.7)	185 (4.0)
- Diğer Potasyum Tutan Diüretikler	144 (3.1)	119 (2.5)
Beta blokerler	1919 (41.1)	1440 (30.8)
Kalsiyum Kanal Blokerleri	2667 (57.1)	1654 (35.4)
- Dihidropiridinler	2465 (52.8)	1463 (31.3)
- Non-Dihidropiridinler	218 (4.7)	199 (4.3)
Alfa-1 Blokerler	482 (10.3)	258 (5.5)

SPRINT: Yan Etkiler

Toplam Ciddi Advers Olay	Katılımcıların Sayısı (%)		
	Hedef: <120 mmHg	Hedef: <140 mmHg	HR (P değeri)
	1793 (38.3)	1736 (37.1)	1.04 (0.25)
Hipotansiyon	110 (2.4)	66 (1.4)	1.67 (0.001)
Senkop	107 (2.3)	80 (1.7)	1.33 (0.05)
Düşme Kazası	105 (2.2)	110 (2.3)	0.95 (0.71)
Bradikardi	87 (1.9)	73 (1.6)	1.19 (0.28)
Elektrolit Bozukluğu	144 (3.1)	107 (2.3)	1.35 (0.020)
Akut Böbrek Hasarı veya ABY	193 (4.1)	117 (2.5)	1.66 (<0.001)

Gözlemsel çalışmalara göre kardiyovasküler riskin sistolik 115 mmHg'dan itibaren arttığını 15 seneden beri bilmekteyiz. Buna rağmen hipertansiyon hastalarını tedavi ederek kan basıncını 120 mmHg altına düşürülmesiyle kardiyovasküler fayda elde edildiğini gösteren çalışmalarının olmamasından dolayı hedef değer olarak 140 mmHg veya en iyimser 130 mmHg'ye kadar indirilmesinin daha makul olacağı hemen hemen tüm hipertansiyon kılavuzlarında vurgulanmaktaydı. Diyabetik hasta grubunun çalışıldığı ACCORD da sıkı kan basıncı grubunda stroke dışında diğer primer ve sekonder sonlanım noktaları daha yararlı çıkmamıştı. SPS3 çalışmasında ise stroke hastalarında sistolik 130 mmHg altını hedeflemenin hemorajik inme dışında daha iyi olmadığı bulunmuştu. SPRINT çalışmasında diyabet ve inmeli hastaların alınmadığı, kardiyovasküler hastalık riski yüksek, 50 yaş üstü hastaların dahil edildiği bir çalışma olup primer sonlanım noktalarına göre 120 mmHg'nın altını hedeflemek, 140 mmHg'nın altını hedeflemekten daha iyi bulunmuştur. Son 1 ayda bu çalışmayla alakalı onlarca yorum yazılmış olup bir kısmı hedef değerleri değiştirmemeliyiz derken bir kısmı hedef değerleri mutlaka yeniden tanımlamamız gerektiğini vurgulamaktadır. Bu çalışmanın dahil edilme kriterleri göz önüne alınarak hipertansiyon hastalarındaki hedef değerleri gözden geçirmemiz gerekecek gibi gözükmektedir. Kılavuzlar açısından bakıldığında mesela JNC 8 deki 60 yaş üzerindeki hedef değer olan 150 mmHg rakamının 120 mmHg ya inmesinin arada ciddi bir fark olması sebebiyle bu değerlerde hemen bir değişikliğe gitmeleri çok muhtemel görülmemektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortaya çıkan problemlerden bahsedecek olursak;

-Hedef değerler tüm hipertansif hasta gruplarına genellenebilir mi? 50 yaş altına, riski düşük evre 1 hipertansiyon hastasına, tedavi almayan sistolik kan basıncı 120-140 mmHg olanlara, diyabetik hastaya, inmeli hastaya, vs.

-Hipertansiyon teşhis ve takibinde kullandığımız evde ve ambulator kan basıncı takiplerinin olmaması eksiklik değil mi?

-Hayat tarzı değişikliklerinin hedef değerlere ulaşmada önemli olduğu bilinmekte olup bu çalışmadaki yeri sorgulanmalıdır. Zaten tedavi altındaki (%90'ı) gruplara doğrudan farmakolojik tedavi yaklaşımı yapılmıştır.

- Koroner arter hastalığı bulunan hipertansif hastaların tedavisi esnasında gözlenen J eğrisi kavramı bu çalışmada kaybolmuş gibi gözüküyor.

-İleri yaşlı hipertansif hastalardaki yaklaşımımızı SPRINT sonrası değiştirmemiz gerekecek mi? Düşkün-kırılgan hasta grubunda ne yapacağız ?

-Sıkı kan basıncı kolundaki hedefe hastaların ancak yarısının ulaşabilmiş olduğunu unutmamalıyız.

-Sıkı kan basıncı grubundaki hastaların yan etkisi titizlikle takip edilmiş, gerçek klinik pratikte çok sayıda ilaç kullanırken bir kısmı ciddi olan bu yan etkilerin gözden kaçma ihtimali yüksek değil midir ?

-Çalışmaya kan basıncı çok yüksek olan hasta grupları alınmamış.

-Diyastolik kan basıncının tedavideki ve prognozdaki yeri ne olacak ?



*Prof. Dr. Zeki Öngen
İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı*

Zorlu Senaryolara Son Söz Yazmak Olanaklı mı?

Başlığı oluşturan soruyu güncel hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzlarının genel felsefesi ışığında yanıtlarsak olanaklı diyebiliriz. Sözü edilen Avrupa ve Amerikan kılavuzları altına inilecek hedefi, sınırlı sayıdaki özel durumlar dışında 140/90 mmHg olarak belirlemişlerdir. Kan basıncını düşüren ilaçlar arasında da bir seçim hiyerarşisi önermediklerine göre beş grup ilaç içinde dönüp dolaşarak anılan hedefe varırsak zorlu senaryolardan başarılı bir film çıkarabiliriz.

Gerçek yaşamda hipertansiyonlu olgularda kan basıncını düşürmeye çalışan bizler, işin yukarıda söylenildiği gibi kolay olmadığını, neredeyse her hastada bilgi ve birikimimiz doğrultusunda kılavuz önerilerini bireyselleştirme durumunda kaldığımızı yaşayarak görüyoruz. Zor senaryolar diye adlandırılan başlıklar da işte tam bu noktayı vurgulamaktadır.

Kadın hastaları zor senaryolar içine almak kanımca çok doğru değildir. Kadınlar zor değil özeldir. Hele bizim ülkemizdekiler daha da özeldir. Epidemiyolojik verilerini sıkça kaynak gösterdiğimiz batılı ülkelerin aksine Türkiye'de genç yaş gruplarında bile hipertansiyon sıklığı erkeklerden fazladır. Bu özelliği fizyopatolojideki bir farklılıkla açıklamaktansa çevre etmenlerine bağlamak daha akılcıdır. Otuzlu yaşlardan sonra her yaş grubunda kadınlardaki yüksek obezite oranı ilk akla gelen örnektir. Bu açıdan bakılınca da ülkemizde tedaviyi kadınlara göre özelleştirmekten çok daha önemli konunun kadınları hipertansiyondan korumak olduğu ortaya çıkmaktadır. Kadınların evrensel bir özelliği de daha uzun yaşamalarıdır. Bir başka deyiş ile risk faktörleri ile daha uzun

bir süre birlikte olmalarıdır. Bu da hedef organ hasarlarının erkeklere göre daha geç ama sayıca daha fazla görülmesine yol açmaktadır. İnme, miyokard enfarktüsü ya da kalp yetersizliği gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu hasarların kadınlarda daha kötü seyirli olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle antihipertansif ilaç seçiminde erkeklere göre bir fark olmamakla birlikte akılda tutulacak nokta kadınları daha uzun süre hedef değerlerde tutma gereğidir.

Gece mi ürkütücü, gündüz mü diye sorulsa insanların çoğu gece diye yanıtlar. Böyle yaparak, bilmeden hipertansiyon tedavisindeki zor bir durumu da gündeme getirirler. İnsanın gerçek kan basıncını gece ölçülen değerin yansıttığı söylenir. Sürekli kan basıncı izlemesi yapan aygıtların uygulamaya girmesi ile bu konudaki epidemiyolojik bilgiler de birikmiştir. Tedavi altındaki bir hastanın gece kan basıncı düşüşünün yeterli olmamasının mortalite ve morbiditeyi artırdığı artık yerleşmiş bir bilgidir. Henüz bilinmeyen şey bu zor durumun nasıl üstesinden gelineceğidir. Güncel kılavuzlara kanıt olan randomize kontrollü çalışmaların ezici çoğunluğunun gündüz ölçülen kan basıncı değerlerine yönelik yapıldığı düşünülürse bunun nedeni kolayca anlaşılabilir. Kronoterapi diye de adlandırılan bir tansiyon ilacının gece verilmesi stratejisini irdeleyen ve yararlı olduğunu söyleyen küçük çalışmalar vardır. Bunların çoğu klinik son noktalar yerine kan basıncı düzeyini araştırdıklarından kılavuzlarda güçlü öneri oluşturacak niteliğe erişememekle birlikte, gece kan basıncını iyi kontrol edemediğimiz olgularda nasıl davranmamız gerektiği

konusunda ipucu vermektedir. Gece kan basıncı düşüşü yeterli olmayan bir olguda hele de kilolu ise obstrüksiyonlu uyku apnesinin de düşünülmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Kalp yetersizliği, ritim bozuklukları ve koroner arter hastalıkları hipertansiyonun yol açtığı bozukluklar olabildiği gibi ona eşlik eden durumlar da olabilirler. Yüksek kan basıncının hedef organı olan kalpte oluşturduğu bozuklukların yol açtığı yukarıdaki hastalıklardan korunmanın kanıta dayalı ve akılcı yolu kan basıncını normal düzeylerde tutmaktır. Korunma hedefli tedavide ilaç grupları arasında birinin öbürüne üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur. Kafa karışıklığının bir türlü giderilemediği ya da tam bir görüş birliğine varılmışken yeni ve aykırı bir bulgunun ortaya çıktığı konu ise hangi kan basıncı düzeyinin altına inilmesi gerekliliğidir. Tam güncel kılavuzların, 140/90 mmHg'nin altı yeter önerisinin hedefi basitleştirdiğini düşünürken 26 Kasım 2015'te yayınlanan SPRINT çalışması yeni bir eşik değer tartışmasını ateşlemiş oldu. 120'ye inecek miyiz? Kar amacı olmayan, bir başka deyiş ile ilaç endüstrisi ile ilişkisi bulunmayan bir kurumun desteklediği bu büyük çalışmanın sonuçlarını göz ardı etmek olanaklı değil. Hemen uygulamaya koymalı mıyız? Yayın çok yeni, henüz işin uzmanları tarafından enine boyuna tartışılmış değil, nerede uzlaşılacağını görmekte yarar var. Ancak bu konudaki gerek benim gerekse birçok meslektaşımda gözlediğim uygulamanın en azından yanlış olmadığı kanıtlanmış oldu; düşük kan basıncına ilişkin yakınma yoksa 120 çevresinde dolaşmak güvenli.

Koroner arter hastalığı ve hipertansiyon tedavisi konusunda J-eğrisi gri bir bölgeyi oluşturur. J-eğrisinin varlığına tam olarak inandığımı söyleyemem. Öncelikle şunu vurgulamakta yarar var. Sistolik kan basıncı için böyle bir ilişki gösterilememiştir. Diyastolik kan basıncı olarak J-eğrisinin varlığına kanıt olarak sunulan veriler de hep çalışmaların alt grup çözümlemeleri olmuştur ve aralarında da tam bir tutarlılıktan söz etmek olanaklı değildir. Bu durum, kanıta dayalı bir öneride bulunmayı zorlaştırmaktadır. SPRINT çalışmasına bir daha göz atmakta yarar vardır. Çalışma başlangıcında kardiyovasküler hastalığı bulunan olguların da, sistolik kan basınçları 120 mmHg düzeyinde tutulduğunda,

bu hastalıkların eşlik etmediği olgular kadar korundukları saptanmıştır.

Bu bültende uzmanlar tarafından tartışılan konularda, çok güçlü kanıtlarla desteklenen tek bir çözüm yolu dolayısı ile de son sözü söylemenin olanağı yoktur. Olsaydı zorlu senaryo olmazdı. Ancak unutmamak gerekir ki bilimde ilerlemenin temel dürtülerinden biri zorlukları aşma isteğidir. Bu konularda bilim bize somut ve güçlü veriler sunana kadar, güncel kılavuzlar çerçevesinde bilgi, beceri ve deneyimimizle zenginleştirilmiş çözümler bulmalıyız.