

# HİPERTANSİYON HANGİ HASTALAR İÇİN HANGİ İLAÇLAR UYGUNDUR?\*

## Özet:

Hipertansiyon tedavisi advers kardiyovasküler riskleri azaltmayı amaçlar. Tedavi kararı hastanın toplam risk değerlendirmesine dayandırılmalıdır. Kilo vermek, daha fazla egzersiz yapmak ve içilen alkol miktarını azaltmak gibi farmakolojik olmayan önlemler kan basıncını düşürebilir ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini düzenleyebilir. İlaç kullanan ya da kullanmayan tüm hipertansif hastalarda bu tür önlemler teşvik edilmelidir. Hastalık ve ölüm oranları üzerindeki uzun süreli etkileri kanıtlanmış olan iki grup tek ilaç diüretikler ve betablokerlerdir. En son yapılan araştırmalarda bu ilaçların yeni ilaçlar kadar iyi tolere edildiği ve metabolik etkilerinin hafif olduğu ileri sürülmektedir. Daha yeni ajanların hipertansiyonun başlangıç tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Kalsiyum-kanal blokerleri, anjiotensine-dönüştüren enzim (ACE) inhibitörleri ve alfa<sub>1</sub>-blokerler birinci sıra monoterapi için uygun kabul edilmektedir. Antihipertansif bir ilaç seçilirken, birlikte varolan hastalıklar dikkate alınmalıdır. Bazı ilaçlar için belirli koşullarda kontrendikasyon sözkonusu iken, diğerleri hem hipertansiyonu hem de birlikte varolan kardiyovasküler bir vakayı tedavi ederek terapiyi basitleştirir. Tiazid diüretikler diğer ajanlardan daha ucuzdur ve bu tedavi yaşlılarda tercih edilmektedir. Diüretiklere veya betablokerlere herhangi bir kontrendikasyon olmadığı veya bir başka ilaç sınıfının özellikle tercih edildiği bir durum sözkonusu olmadığına, bu ajanlardan birisi akılcı bir seçim olacaktır.

**S**on yıllarda hipertansiyon yönetimi konusunda ulusal ve uluslararası bazı kurallar yayınlanmıştır 1-5. Bu kuralların tümü en riskli hastaların belirlenmesi ve tedavisi konusunda yol göstererek hipertansif hastaların yatkın olduğu advers olayların azaltılmasını amaçlamaktadır.

Bu yayınlarda “daha yeni” hipertansif ilaçların diüretikler ve betablokerler gibi daha “yerleşik” ajanlara görece konumunun önem taşıdığı tartışmalı bazı konulara dikkat çekilmektedir. Bu makalede hipertansiyon tedavisinde ilk sırada kullanılacak ilaçlar ve ilaç seçimini etkileyebilecek faktörler dikkate alınmaktadır.

## Hipertansiyon neden tedavi edilmelidir?

Yüksek kan basıncı ile inme ve koroner kalp hastalığı riskinin artması arasında bağlantı kuran epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur. Genelde ‘normotansif’ olarak kabul edilecek kişiler de dahil olmak üzere, diyastolik kan basıncının tüm kan basıncı aralığında riskle bağlantılı olduğu görülmektedir.

Antihipertansif tedavi ile ilgili klinik denemelerin analizi sonucunda diyastolik kan basıncında 5-6 mm Hg'lik bir düşüşün inme vakalarını % 33-50 oranında ve koroner kalp hastalıklarını % 4-22 oranında azalttığı tesbit edilmiştir. İnme vakalarındaki azalma yüksek kan basıncına atfedilen riskin tamamen ortadan kalkmasına tekabül etmektedir. Ancak koroner kalp hastalıklarındaki azalma, epidemiyolojik kanıtlara dayanılarak öngörülen %20-25'lik oranın altında kalmıştır.

Bunun olası birkaç açıklaması olabilir. Klinik denemelerde ve gözlemsel araştırmalarda riskin indirgenmesinde %95'lik güven aralıkları örtüştüğü için, bu durum tesadüfen meydana gelmiş olabilir. Bu bir tesadüf değilse, bu etki, artroskleroz gelişimi gibi hipertansiyondan etkilenmiş kronik bir süreçle açıklanabilir. Bir başka açıklama da, kan basıncını düşürmenin tüm faydalarının tedavinin ilk birkaç yılında ortaya çıkmadığı ve bu nedenle klinik denemelerde tesbit edilemediği şeklinde olabilir.

Denemelerde kullanılan ilaçların (çoğunlukla diüretikler) advers kardiyak etkileri bu duruma katkıda bulunan olası diğer etkenlerdir. Bu, advers etki profilleri farklı olan diğer

antihipertansifler koroner kalp hastalığının önlenmesinde daha iyi olup olmadığı konusunda spekülasyona neden olmuştur. Ancak, bunun doğru olduğunu gösterecek klinik uç-nokta veriler mevcut değildir.

### Kimler tedavi edilmelidir ?

Harhangi bir kişide kan basıncını düşürmenin mutlak yararı, bu kişinin advers bir vakaya yakalanma riskine bağlıdır. Şiddetli hipertansiyonda yararlar açıkça ortadadır, ancak orta derecede hipertansiyonda, kan basıncı dışındaki etkenler de kararı etkiler. İlave kardiovasküler hastalık risk faktörlerinin sözkonusu olduğu hastalarda, bu riskin sözkonusu olmadığı hastalara kıyasla, daha düşük kan basınçlarında müdahale etmek akıllıca olur. İlave risk faktörleri Tablo1'de listelenmiştir.

Hipertansiyon tedavisi kurallarında, tedavi tavsiyeleri genellikle kan basıncının son bulunduğu seviyelere dayandırılır. Ancak bu kuralların tümünde, birlikte varolan risk faktörlerini dikkate alma gereksinimi bir ölçüye kadar kabul edilmektedir. Örneğin Yeni Zelanda kurallarında yalnızca, 10 yıl içinde önemli bir kardiovasküler advers vaka riskinin %20'nin üzerinde olduğu tahmin edildiğinde, hafif hipertansiyon tedavisi tavsiye edilmektedir.

İlaç tedavisi uygulansın ya da uygulanmasın, tüm hipertansif hastalar, kan basıncını düşürebilecek ve diğer kardiovasküler hastalık risk faktörlerini azaltabilecek yaşam tarzı değişikliklerini yapma konusunda teşvik edilmelidirler. Bu değişiklikler aşağıdakileri kapsar:

- sigarayı bırakmak;
- kilo vermek;
- düzenli olarak egzersiz yapmak;
- alınan alkol miktarını azaltmak;
- alınan tuz miktarını azaltmak;
- aşırı doymuş yağ içeren gıdalardan kaçınmak.

### Hangi ilaç?

Kurallarda, hipertansiyonda birinci sınıf monoterapi için beş grup ilaç uygun kabul edilmektedir. Bunlar:

- diüretikler;
- betablokerler
- kalsiyum-kanal blokerleri;
- anjiyotensin-dönüştüren enzim (ACE) inhibitörleri;
- alfa<sub>1</sub>-blokerlerdir.

Felç ve koroner kalp hastalıklarının önlenmesinde kan basıncını düşürmenin yararını kanıtlamış denemelerde öncelikle diüretikler veya betablokerler kullanılmıştır. Diğer ajan türlerinde bu tür uzun süreli veriler henüz elde edilememiştir ve bunların risk ve fayda dengesi henüz bilinmemektedir.

Bunun, kontrendikasyonun sözkonusu olmadığı tüm hastalarda diüretiklerin ve betablokerlerin tercih edilmesi gereken ilaçlar olduğu anlamına gelip gelmediği tartışmalıdır. Bu konuda kurallar bölünmüş durumdadır.

Bazılarında bu ilaçların tercih edilen seçim olduğu açıkça belirtilirken, diğerlerinde, diüretikler veya betablokerler etkin olsa da, veya bunlara iyi tolere edilse de, veya herhangi bir kontrendikasyon sözkonusu olmasa da, daha yeni ilaçların seçimine izin verilmektedir <sup>1-5</sup>.

Diüretiklerin veya betablokerlerin kullanımına karşı ileri sürülen savlar, bu ilaçların neden olabileceği metabolik değişiklikler üzerinde odaklanmaktadır. Diğer ajan sınıfları metabolik açıdan nötr olsa da veya lipit profilinde veya glisemi kontrolünde olumlu değişikliklere neden olsa da, bu değişikliklerin riski ne ölçüde etkilediği bilinmemektedir. Daha yeni olan bu ajanlarda klinik uç-noktaların indirgenmesine ilişkin kanıt yoktur, bu nedenle metabolik etkiler bir hastada bu ajanların seçilmesini etkileyebilirken, bunların genel hipertansif hasta popülasyonu ile ilişkisi açıkça ortaya konmamıştır.

Daha yeni hipertansif ilaçların, sonuçları önemli ölçüde değiştirdiğine ilişkin yeterince kanıt bulunmadıkça, daha yaygın kullanımın büyük ölçüde artan maliyetini haklı göstermek oldukça zordur. Hafif hipertansiyonu olan hastaların çoğunluğunda, bir ajan sınıfını diğerlerine tercih etmek için herhangi bir neden olmadığında, diüretikler veya betablokerler akıllı bir seçim olacaktır.

Tablo 1

Kardiovasküler hastalık riskini etkileyen, hipertansiyon dışındaki faktörler;

#### Başlıca risk faktörleri

- Daha önce kardiovasküler hastalığa yakalanmış olmak

- Uç organ hasarı, örneğin böbrek hastalığı

- Familial hiperlipidemi

#### Önemli diğer risk faktörleri

-İleri yaş

-Sigara içmek

-Toplam kolesterol konsantrasyonunun yüksek olması veya yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol konsantrasyonunun düşük olması veya her ikisi

-Diabetes mellitus

-Cinsiyetin erkek olması

-Aile geçmişinde prematüre koroner kalp hastalığı olması.

Yakın zamarında yapılmış olan Hafif Hipertansiyon Tedavisi Araştırması (TOMHS)<sup>5</sup> bu yaklaşımı bir ölçüde desteklemiştir. Araştırma diyastolik kan basıncı 100 mm Hg'nin altında olan ve yaşları 45 ile 69 arasında değişen 902 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalara yaşam tarzındaki değişiklikler konusunda (beslenme ile ilgili-hijyenik müdahale) sürekli tavsiyelerde bulunulmuş ve rasgele seçimle plasebo veya beş değişik ilaç sınıfından birisi (klortalidon, acebutolol, doxazosin mesylate, amlodipine maleate veya enalapril maleate) verilmiştir.

Hastalar en az dört yıl süreyle izlenmiştir. Başlangıç terapisine cevap vermeyen hastalara diüretik verilmiş, ancak rasgele seçimle klortalidon grubu ilaç verilen hastalara enalapril verilmiştir. Hastaların çoğu (plasebo verilenlerin %59'u ve ilaç verilenlerin %72'si) başlangıç tedavisini tek başlarına sürdürmüşlerdir.

Bu araştırma kardiovasküler vakaları önlemedeki etkinlikleri açısından, ilaçların birbiriyle karşılaştırılmasına olanak sağlayacak kadar kapsamlı değildir. Ancak araştırma tasarımı., yaşam kalitesi, kan basıncını düşürme etkinliği ile ECG anomalileri, sol ventrikül kütlesi ve plazma lipit seviyeleri gibi diğer değişkenler açısından ilaçlar arasında karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamıştır.

Kan basıncının düşürülmesinde ve klinik vakalarla bazı ECG anomalilerinin önlenmesinde aktif tedavi plasebodan daha etkin olmakla birlikte, genelde karşılaştırmalar sonucunda tutarlı bir biçimde ilaçlardan herhangi biri tercih edilmemiştir.

Plasebo da dahil olmak üzere tüm tedavilerin LV kütlesi üzerindeki etkileri olumlu olmuş, en fazla etkiyi klortalidon yapmıştır. Tüm gruplarda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve trigliserit seviyeleri düşerken, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol artmıştır. Beş ilaca da iyi tolere edilmiştir. Plasebo için seçilmiş hastalarla karşılaştırıldığında, ilaç terapisi için seçilmiş hastalar tarafından daha az yan etki rapor edilmiştir. Yaşam kalitesi en çok klortalidon ve acebutolol tedavisi için seçilmiş hastalarda yükselmiştir.

Emekli İşleri Ortak Araştırma Grubu tarafından Antihipertansif Ajanlar üzerinde yapılmış daha kısa süreli bir denemede, hipertansif erkeklerde değişik sınıflardan altı ilaç plasebo ile karşılaştırılmıştır. Kullanılan ilaçlar; hydrochlorothiazide, atenolol, captopril, diltiazem, prazosin ve clonidine'dir. Tiazid ve betabloklere iyi tolere edilmiştir. Yalnızca clonidine veya prazosin tedavisi sonucunda plasebodan çok daha fazla sayıda yan etki rapor edilmiştir.

Serum kolesterolde tiazid'in neden olduğu az miktarda bir artış, prazosin'de gözlenen düşüştan oldukça farklı iken, diğer ilaçlarda veya plaseboda gözlenen değişikliklerden farklı olmamıştır. Bu durum yıl boyunca devam etmemiştir. Ayrıca tiazid grubunda açlık kan şekerinde, plasebo, captopril ve atenolol'le karşılaştırıldığında önemli görülen az miktarda bir artış meydana gelmiş, ancak bu sürekli olmamıştır. TOMHS araştırmasında, belki de beslenme ile ilgili-hijyenik müdahalenin etkisini yansıtır biçimde, hiçbir ilaç, kan şekerini önemli ölçüde etkilememiştir.

Her iki araştırmada da ilaç tedavisi impotens sıklığında bir artışla ilişkilendirilmemiştir.

Bu araştırmalar, eski ajanların yeni ajanlarla karşılaştırıldığında semptomatik advers etkilerle bağlantılı olduğu şeklindeki alışılmış algılamaya karşı çıkmaktadır.

Araştırmalar ayrıca antihipertansif ajanların neden olduğu metabolik değişikliklerin hafif olduğu konusunda da güvence vermektedir. Bununla birlikte, diüretiklerde ve betablokerlerde herhangi bir kontrendikasyon sözkonusu olmasa bile, seçilmiş hastalarda ilk sırada yeni ajanların kullanılması yönünde görüş bildirenler oldukça fazladır<sup>1-5</sup>. Hastanın özelliklerini daha fazla dikkate alan bu yaklaşımda, başlangıçtaki ilaç seçimi, 'kademeli-bakım' protokolünden çok hastanın kendi özelliklerine göre belirlenmektedir.

### Hasta ile ilgili hangi faktörler ilaç seçimini etkiler?

Genellikle hipertansiyon, kardiovasküler vaka riskine de katkıda bulunan diabetes mellitus veya dislipidemi gibi başka durumlarla bağlantılıdır. Bunun yanı sıra, sol ventrikül hipertrofisi veya renal bozukluk gibi hedef organ hasarı mevcut olabilir. Bireyselleştirilmiş antihipertansif terapi, birlikte varolan bir durumu iyileştiren veya en azından kötüleştirmeyen bir ilaç bulmayı amaçlar.

### Diabetes mellitus

Özellikle diabetes mellitus hastaları hipertansiyon komplikasyonlarından kolay zarar görürler, bu nedenle bu hastalar için etkin denetim özel bir önem taşır. Hiçbir ajan sınıfta mutlak kontrendikasyon sözkonusu olmamakla birlikte, bu durum ve komplikasyonları terapi seçimini etkileyebilir. Diüretiklerin ve betablokerlerin metabolik etkileri, bu ilaçların daha az arzulanır olmasına neden olurken, nefropeti gibi diabetik komplikasyonların varlığı bazı ilaçların diğerlerinden daha uygun kabul edilmesine yol açabilir.

Hipertansiyon sık sık, insülin-aracılığıyla glikoz atılım bozukluğu (insüline direnç) ve bununla bağlantılı hiperinsülinemi ile birlikte görülür. İnsüline direnç özellikle obez hastaların tip II diabetes mellitus geliştirmelerinde önemli olabilir. Hem diüretiklerin hem de betablokerlerin glikoz toleransını bozduğu rapor edilmiş olup, diabetik kontrolü kötüleştirebilirler<sup>10,11</sup>. Anti-hipertansif diğer ilaç sınıfları bu etkiyle ilişkili değildir. ACE inhibitörlerinin ve alfa<sub>1</sub>-blokerlerin insüline dirençli olmayan hastalarda değil, insüline dirençli hastalarda insülin hassasiyetini arttırdığına ilişkin bazı kanıtlar mevcut olmakla birlikte, bu etkilerin klinik uygunluğu yeterince bilinmemektedir.

Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada en etkin ilaç olmaları nedeniyle, diabetik nefropatide ACE inhibitörleri tavsiye edilmektedir<sup>12</sup>.

### Dislipidemi

Serum lipit profilinde antihipertansif ilaçların neden olduğu değişikliklerin uygunluğu tartışmalıdır. Betablokerler (intrinsik sempatomimetik aktivite -ISA- olmaksızın, örneğin atenolol) ve tiazidler dislipidemik değişikliklere neden olabilirler, ancak en azından

tiazidlerde bu değişikliklerin kısa süreli olduğu görülmektedir. Hem Emekli İşleri Ortak Araştırmasında<sup>9</sup> hem de TOMHS'da<sup>8</sup> ilaç grupları arasında bu açıdan az fark olduğu tesbit edilmiştir. Ancak, TOMHS'da ISA'lı bir betabloker (acebutolol) kullanılmış olup, ilaç nedeniyle serum trigliseritte artış ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyelerinde düşüş olması beklenmemektedir.

Kalsiyum-kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri lipit nötr olarak kabul edilir, alfa<sub>1</sub>-blokerlerin kolesterol ve trigliserit seviyelerinde faydalı etkileri görülmüştür<sup>13</sup>. Bazıları, dislipidemi olan hastalarda bu ajanları tercih etmekle birlikte, serum lipit konsantrasyonlarında ilacın neden olduğu değişikliklerin kardiovasküler riski etkilediği kanıtlanmamıştır.

#### **Mevcut kardiovasküler hastalık**

Hipertansiyonu olan birçok hastada kardiovasküler hastalık zaten mevcuttur. Birlikte varolan bir hastalığı da tedavi eden bir ajanın seçilmesi terapiyi basitleştirebilir ve maliyeti azaltabilir<sup>3</sup>.

- ANJİNA PEKTORİS. Betablokerler ve kalsiyum-kanal blokerleri hem hipertansiyon hem anjina tedavisinde kullanılabilir.
- POST-MİYOKARDİAL ENFARKTUS. (ISA'sız) betablokerler tedavi için uygun bir seçimdir, çünkü bu ilaçların tekrarlama ve ani ölüm riskini azalttığı tesbit edilmiştir.
- KALP YETMEZLİĞİ. ACE inhibitörleri diüretiklerle birlikte kullanıldığında semptomları iyileştirebilir ve kalp yetmezliğinde yaşam süresini uzatabilir. Betablokerlerde ve bazı kalsiyum-kanal blokerlerinde kontrendikasyonlar sözkonusudur.

#### **Renal fonksiyon bozukluğu**

Kronik böbrek hastalığına bağlı hipertansiyon, sodyum ve suyun vücutta tutulması nedeniyle, büyük ölçüde hacime bağlıdır. Sık sık fazla dozda lup diüretiklere gereksinim duyulur<sup>3</sup>. Özellikle böbrek yetersizliğinin ileri aşamalarında çoklu ilaç terapisi gerekebilir.

Hipertansiyon kontrolü, böbrek fonksiyonunu korur. ACE inhibitörlerinin, antihipertansif özelliklerinin ötesinde ilave faydaları olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur<sup>14</sup>. Ancak bu ilaçlar, ciddi bilateral renal stenozise veya fonksiyonunu yapan tek böbrekte stenozis olduğunda akut böbrek yetmezliğini hızlandırabilirler.

#### **Diğer etkenler**

İlaç seçimi, birlikte varolan medikal durumların yanı sıra, demografik faktörlerden de etkilenebilir. Nüfusun farklı kesimlerinde ilaç etkinliğinin değişebileceği görülmektedir. Antihipertansif ilaçlara verilen tepkilerde ırksal farklılıklarla ilgili verilerin çoğu Afrikalı-Amerikalılarla ilgilidir. Zenci hastalar Betablokerlere ve ACE inhibitörlerine beyaz hastalardan daha az cevap verirken, zencilerin diğer ilaç sınıflarına beyaz hastalarla eşit ölçüde iyi cevap verdikleri görülmektedir<sup>13</sup>. Emekli İşleri Ortak Araştırmasında erkeklerde yaş ve ırka göre çeşitli ilaçların etkinliği incelenmiştir. Genç ve yaşlı zenci hastalarda en az tepki oranı Captopril'de, aynı hastalarda en yüksek tepki oranı Diltiazem'de gözlenmiştir.

Yaşlılarda tiazid diüretikle tedavi tercih edilmekte, betablokerler ikinci iyi tercihi oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda koroner vakalarda ve felçte azalma görülmüştür.

#### **Sonuç**

Hipertansiyonun başlangıç tedavisinde en uygun ilacın seçilmesi tartışmalı bir konudur. Diüretikler ve betablokerler yıllardır kullanılmakta olup, ölüm oranını azalttıkları kanıtlanmıştır. Yeni ajanlar kan basıncının düşürülmesinde etkin olmakla birlikte, hastalık oranı ve ölüm oranı ile ilgili uzun süreyi kapsayan veriler yoktur.

Bununla birlikte, eski ajanlar etkin olsa da, bunlara iyi tolere edilse de veya kontrendikasyon sözkonusu olmasa da, bazıları yeni ajanların ilk sıradaki alternatif ajanlar olarak kullanılmasını savunacaktır. İlaç seçimi konusunda, bireyselleştirilmiş bu yaklaşım, metabolik etkileri ve yan etkileri özellikle dikkate alarak, hastanın kişisel özelliklerini ilacın özellikleriyle eşleştirmektedir. Ne yazık ki, bu kararın dayandırılacağı veriler sınırlıdır.

En son yapılan araştırmalarda, bilinen eski ajanlara yeni ajanlardan daha iyi tolere edildiği ve kardiovasküler risk faktörlerinde önemli değişikliklere neden olmadıkları ileri sürülmektedir. Diüretiklerde ve betablokerlerde herhangi bir kontrendikasyon veya bir başka ilaç için özel bir endikasyon sözkonusu olmadıkça, öncelikle bu ajanlardan birinin seçilmesi hala makul olacaktır.

\* International Pharmacy Journal 1995, Cilt:9, Sayı:6'dan çevrilmiştir. (TEB Çeviri Bürosu)