

Günümüzde Hipertansiyon Tedavisinde İlaç Seçimi

*Prof. Dr. Olcay SAĞKA N**

*Dr Aykut AYKIN**

Son yıllarda hipertansiyon daha iyi tanımlanması ve kontrol altına alınması mümkün olmasına rağmen, renal, serebral ve kardiyovasküler hastalıklarda halen en önemli risk faktörü olma özelliği ni korumaktadır. Hipertansiyonun sınıflamasında son yıllarda genel kabul gören sınıflama, "Joint National Commiltee"nin 1984 yılında önerdiği kan basıncı sınıflamasıdır (Tablo 1) (1).

Yaşla birlikte gerek erkek ve gerekse kadın populasyonunda hipertansiyon prevalansı artmaktadır. 65 yaşına ulaşmış bireylerde hipertansiyon sıklığının ortalama %40 olduğu bildirilmektedir (2). Kan basıncı yükselmesi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar da majör predispozan bir faktördür. 20 yıllık süre ile izlenen 45-74 yaşları arasındaki hastalarda kan basıncı artışına paralel olarak kardiyovasküler olay insidansının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Tablo 2) (3). Yine Framingham çalışmalarında 35-94 yaşları arasındaki iki cinsten hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki artış ile koroner kalp hastalığı risk oranı arasında önemli ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (4). Yaşlı hastaların hipertansiyona toleransının daha az olduğu ve hipertansif kadınlarda myokard infarktüsünün %45 oranında sessiz seyrettiği bildirilmektedir (3).

Bazı çalışmalarda tedavi ile diyastolik kan basıncının 80 mmHg veya daha altına indirilmesi önerilmektedir (5). Buna karşın bazı yeni yayınlarda ise diyastolik kan basıncının 85 mmHg altına indirilmesiyle koroner arter hastalığından ölüm oranının arttığı bildirilmektedir (Şekil 2) (6,7). Mortalitede

ortaya çıkan bu farklılık "diyastolik kan basıncı hangi düzeye kadar düşürülmelidir?" sorusunu gündeme getirmiştir.

Antihipertansif ajanlar ile erken hipertansiyon tedavisinin (özellikle diyastolik kan basıncının 110 mmHg üzerinde olduğu olgularda) hipertansiyonun neden olduğu renal, serebrovasküler hastalıklar ile kalp yetmezliği üzerinde olumlu etki ettiği ancak koroner arter hastalığı ve myokard infarktüsü üzerinde aynı etkiyi gösteremediği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (8-11). Bazı çalışmalarda ise hafif hipertansiyonda tedavinin yarar/risk oranları tartışılmaktadır (12,13).

Günümüzde kullanılabilen ve sürekli gelişim gösteren çok sayıda antihipertansif ilaç mevcuttur.

Tablo 1. "JNC*" Kan Basıncı Sınıflaması

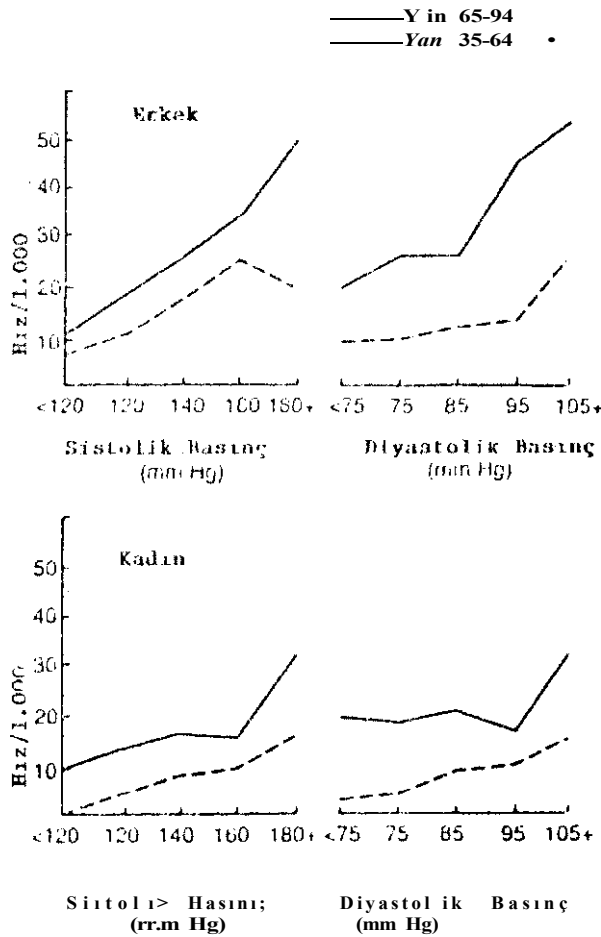
KAN BASINCI (mmHg)	KLİNİK DURUM
DIYASTOLİK KAN BASINCI	
< = 85	Normal Kan Basıncı
85-90	Yüksel Normal Kan Basıncı
90-104	Hafif Derecede Hipertansiyon
105-114	Orta Derecede Hipertansiyon
115	Şiddetli Hipertansiyon
SİSTOLİK KAN BASINCI (DKB < 90mmHg ise)	
< 140	Normal
140-159	Sınırdaki İzole Sistolik Hipertansiyon
<160	İzole Sistolik Hipertansiyon

* Joint National Committee

"Ondokuz Mayıs Univ. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD,
Kardiyoloji Kliniği, SAMSUN

Tablo 2. Hipertansif Duruma Göre Kardiyovasküler Olay İnsidansı: Framingham Çalışması, 45-47 Yaşlarında Erkek ve Kadınların 20 Yıllık İzlemi

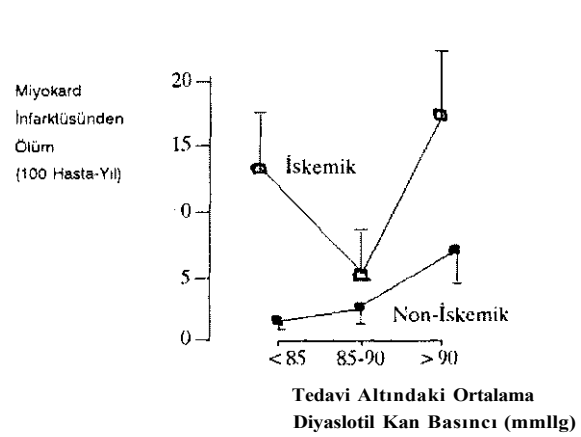
Hipertansif Durum	YAŞA GÖRE YILLIK ORTALAMA İNSİDANS/1000							
	Koroner Kalp Hastalığı		Klaudikasyo İntermittant		Kalp Yetmezliği		Serebrovasküler Olay	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Normal (< 140/90]	108	4.1	2.5	0.8	1.7	1.3	1.4	1.1
Hafif (140-159/90-94)	165	7.5	3.9	1.6	3.8	2.5	3.4	2.7
Kesin (> 159/94)	25.0	13.5	6.2	3.0	8.4	4.7	8.1	6.7
T Değerleri	5.51	5.99	3.34	3.11	4.61	3.58	6.03	5.87



Şekil 1. Erkek ve Kadın Bireylerde Kan Basıncına Göre Yıllık Koroner Arter Hastalığı Hızları (Framingham çalışması bölüm 34)

Bu ilaçları başlıca 5 ana grupta toplamak mümkündür (Tablo 3). Bunlar:

- 1) Diüretikler
- 2) Sempatik İnhibitörler



Şekil 2. İskemik ve Non-İskemik Hastalarda Miyokard İnfarktüsünden Ölüm hızı ve Tedavide Diyastolik Kan Basıncı Arasındaki İlişki

- 3) Santral etkili ilaçlar
- 4) Vazodilatorler
- 5) Angiotensin Konverting Enzim İnhibitörleridir.

İlaçlar genellikle bu şekilde sınıflandırılmakla birlikte bu sınıflama kesin değildir. Bazı ilaçlar iki grubun özelliklerini birlikte taşıyabilirler (Örn. Labetalol). Çeşitli şekillerde sınıflandırılabilen bu ilaçlar arasında seçim yapmak güç olmakla birlikte, bir ilacın seçiminde şu kriterlere dikkat edilmesi gereklidir:

- 1) Etkin kan basıncı kontrolü sağlamalı.
- 2) Morbidite ve mortalitede en etkin düşüşü sağlamalı.
- 3) En az fizyolojik bozukluğa neden olmalı.
- 4) Toksik etkisi minimum olmalı.

5) Yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi hiç olmamalı veya çok az olmalı.

6) Hasta tarafından kolayca alınabilmeli.

Yukarıda sözü edilen çeşitli ilaç grupları tek başlarına veya diğer grup ilaçlarla kombine olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Hipertansiyon tedavisinde çeşitli tedavi protokolleri kullanılmakla birlikte, bugün en yaygın kullanım alanı bulan "Dünya Sağlık Örgütü (WHO)" nün 1977 yılında ortaya attığı "Basamak Tedavisi"dir. Bu tedavide önceleri ilk basamak olarak sadece diüretikler önerilirken 1984'te bu basamağa dahil edilmiştir (14,15).

Hipertansiyon fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ve yaş, ırk, obezite, diabet, kalp yetmezliği ve benzeri çeşitli özelliklerin öneminin anlaşılması, basamak tedavisinin terk edilmesi gerektiği tartışmasını getirmiş ancak bu görüş genel kabul görmemiştir. Basamak tedavisi halen pek çok klinik ve sahada kullanılan basit ve uygun yaklaşımdır. Bunun yanında tedavi başlanacak hastaların bireysel özellikleri de ilaç seçiminde gözönüne alınmalıdır (Tablo 4). Burada antihipertansif tedavinin ilk basamağında sık kullanılan bazı ilaçlardan kısaca sözedeceğiz:

1) Diüretikler

İlk olarak 1950'li yıllarda kullanıma giren tiazid deriveleri sonraları komplike ve şiddetli hipertansiyon tedavilerinde de kullanıldı. Ancak çeşitli çalışmalar diüretik dozajının arttırılması ile antihipertansif etkinin artmadığını, aksine diüretiklere bağlı metabolik bozuklukların artabildiğini göstermiştir. Örneğin, yüksek doz diüretik alımı hipokalemi, su ve tuz kaybı nedeniyle renin ve angiotensin II salınımının artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle renin salınımını engelleyen ilaçlarla birlikte kullanılmaları diüretiklere hastanın yanıtını arttıracaktır (15). Bu bilgilerin ışığında görülmektedir ki yüksek doz diüretik kullanımı hastaya fazla bir yarar sağlamayacağı gibi, aksine sakınılması gereken bir durumdur.

2) Beta Blokerler

Beta blokerlerin hipertansiyonda yaygın olarak kullanılmaları 1970'li yıllara rastlar. Beta blokerlerin de diüretikler gibi yüksek dozlarda kullanılmasının

antihipertansif etkinliği arttırmadığı, aksine yan etki sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Antihipertansif etki mekanizmaları hakkında henüz tartışmalar devam etmektedir. Bu mekanizmalardan biri renin salınımının engellenmesi ve dolaşımında angiotensin II düzeyinin azaltılmasıdır (16). Genç hipertansif hastalarda renin düzeyi yüksek olduğu için beta blokerler genç olgularda yasalara göre daha yararlı bulunmuştur. Buehler ve ark. (17) geniş bir seride yaptıkları çalışmalarında beta blokerlerin 40 yaş altındaki hastalarda %80, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise %20 olguda kan basıncını normotansif düzeylere indirdiğini bildirmişlerdir.

Birçok çalışmada beta blokerlerin diüretiklerle birlikte kullanımının daha etkin olacağı ve diüretiklerin neden olduğu renin artışının beta blokerlerle önlendiği gösterilmiştir. Burada önemli olan soru, kombine tedavi alan olgularda gerekli olan minimal diüretik dozunun ne olacağı sorusudur. Örneğin 400 mg acebutolol ile 25 mg veya 50 mg hidroklorotiazid alan hastalarda kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (12). Diğer bir çalışmada ise 4 hafta süre ile bir grup hastaya 400 mg

Tablo 3. Çeşitli Antihipertansif İlaçlar

Volüm Kaybettiren Ajanlar	Adrejenik İnhibitörler	Vazodilatörler
Diüretikler	periferal	Direkt
Tiazid ve benzeri İlaçlar	Rcserpin	I hidralazin
Klortalidon	Guünetidin	Minoxidil
Indapamid	Guanedrel	Diazoxid
lx>op Diüretikleri	Santral	Nitroprussid
Furosemid	Metildopa	Kalsiyum Kanal Blokeleri
Bumetanid	Klonidin	Diltiazem
	Guanebenz	Nifedipin
	Guanfacine	Verapamil
K Tutucu Ajanlar	Beta Blokerler	Konverting Enzim İnhibitörleri
Spiranolakton	Asebutolol	Kaptopril
Triamteren	Atenolol	Enalapril
Amilorid	Metoprolol	
	Nadolol	
	Pindolol	
	Propranolol	
	Timolol	
	Alfa Blokerler	
	Prazosin	
	Alfa ve Beta Blokerler	
	(Kombine) Labetalol	

Tablo 4, Antihipertansif İlaç Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Özellikler

Genel Özellik	Seçilecek İlaçlar	Kaçınılması Gereken İlaçlar
Yaşlılık	Kalsiyum Kanal Bloleden ACE İnhibitörleri Diüretikler	Beta Blokerler (?) Klonidin
Genç Hasta	Beta Blokerler Diüretikler Klonidin ACE İnhibitörleri Kalsiyum Kanal Bloleden	
Renal Fonksiyon Bozukluğu	Loop Diüretikler Minoksidil ACE İnhibitörleri Kalsiyum Kanal Bloleden Hidralazin	Beta Blokerler (?) Tiazidler Guanethidin
İskemik Kalp Hastalığı	Beta Blokerler Kalsiyum Kanal Blokerleri	Hidralazin Minoxidil Guanethidin Beta Blokerler
Bradikardiler	Diüretikler Prazosin ACE İnhibitörleri	Beta Bloker (?) Diüretikler Rezerpin Beta Bloker
Gebelik	Metilopa	Beta Bloker (?) Diüretikler Rezerpin Beta Bloker
Konjensif Kalp Yetmezliği	Diüretik ACE İnhibitörleri Prazosin	Kalsiyum Kanal Blokerleri Minoxidil Beta Bloker
Periferik Vasküler Yetmezlik	Kalsiyum kanal Blokerleri Diüretik Klonidin	Prazosin Metildopa Guanethidin Beta Bloker
Ortostatik Hipotansiyon	Beta Bloker Kalsiyum Kanal Blokerleri ACE İnhibitörleri	Prazosin Metildopa Guanethidin Beta Bloker
Astma	Diüretik Kalsiyum Kanal Blokerleri ACE İnhibitörleri Klonidin	Beta Bloker Diüretik
Diabetes Mellitus	Klonidin ACE İnhibitörleri Kalsiyum Kanal Blokerleri	Beta Bloker Diüretik
Depresyon	Prazosin ACE İnhibitörleri Kalsiyum Kanal Blokerleri	Beta Bloker Diüretik Reserpin Beta Bloker
Seksüel Difonksiyon	Minoxidil ACE İnhibitörleri Kalsiyum Kanal Blokerleri	Klonidin Diüretik

acebutolol ve 12.5 veya 25 mg hidroklorotiazid verilmiş ve sonuçta hafif ve orta hipertansiyonda düşük doz diüretik ve beta bloker uygulamasının daha olumlu etki ettiği gösterilmiştir (15).

Görülmektedir ki günde bir kez küçük doz beta bloker, diüretik kombinasyonu hafif ve orta derecede hipertansiyonda etkilidir ve bu tedavi ile yüksek doz kullanımda görülen yan etkilerden korunulmuş olur.

3) Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

Eğer beta blokerler kullanılmıyorsa veya etkisiz ise, alternatif olarak anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri kullanılabilir. Bilindiği gibi enzim blokajı anjiotensin I'ye anjiotensin II'ye dönüşümünü engelleyerek dolaşımdaki anjiotensin II düzeyini azaltır. Yapılan çok sayıda çalışmada

A C E inhibitörleri ile diüretiklerin birlikte kullanılmasının önemi vurgulanmıştır (18). Bu ajanlar özellikle renal yetmezlikli hastalarda yan etkileri nedeniyle düşük dozda kullanılmalıdırlar.

4) Kalsiyum Kanal Blokerleri

Uzun yıllar angina pectoris tedavisinde kullanılan bu grup ilaçlar, son yıllarda antihipertansif tedavide geniş kullanım alanı bulmaktadırlar. Özellikle yaşlı hipertansif hastalarda renin düzeyi düşük ve periferik rezistans yüksek olduğu için, kalsiyum kanal blokerleri bu hastalarda çok yararlıdırlar. Antihipertansif tedavide A C E inhibitörler ile kombine kullanılabileceklerini bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1984,144:1045-51.
2. Castelli WP, Anderson KM: A population at risk. Am J Cardiol 1986, 80 (suppl 2A):23-32.
3. Kannel BW: Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. Am Heart J 1986,114:918-25.
4. Levy D, Kannel BW: Cardiovascular risk: New insights from Framingham. Am Heart J 1986,116:266-71.
5. Rose G: Strategy of prevention: Lessons from cardiovascular disease. Br Med J 1981,1847:51-55.
6. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharids F.I: Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987,1:581-4.
7. Alderman M.I, Ooi L.W, Madhavan S, Cohen H: Treatment induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. JAMA 1989, 262:9204.
8. Kannel BW, Cuples LA, Gastino RB, Stoke JI: Antihypertensive treatment and sudden death: The Framingham study. Hypertension 1988, II(Suppl 2):45-50.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982, 248:1465-77.
10. Hypertension Detection and Follow-up Cooperative Research Group: The effect of antihypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline: The HDFP experience. Circulation 1984, 70:996-1000.
11. Weber MA: Antihypertensive treatment considerations beyond blood pressure control. Circulation 1989, 80(Suppl IV):120-7.
12. Management Committee The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension: Report by the management committee. Lancet 1986, I:1261-5.
13. Medical Research Council Working Party: M.A.C Trial of treatment of mild hypertension: Principal results. Br Med J 1985,291:97-101.
14. Materson JB, Preston AR: Newer principles of patient profiling for antihypertension therapy. Circulation 1989, 80 (Suppl IV): 128-35.
15. 1988 Joint National Committee: The 1988. on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988, 148:1023-38.
16. Gregor A.G: Treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1987, 60:9-12.
17. Buehler FR, Burkart F, Luetold BE, Kueng MJ, Market G, Pfisteran M: Antihypertensive betablocking action as related to renin and angiotensin: a pharmacological tool to identify pathogenic mechanism in essential hypertension. Am J Cardiol 1975. 36:657-69.
18. Edwards CRW, Padfield PL: Angiotensin converting enzyme inhibitors past, present and bright future. Lancet 1985, 1:304.