

Yeni Kılavuzlar ve Çalışmalar Işığında Hedef Kan Basıncı Ne Olmalı?

What Should be the Target Blood Pressure in the Light of the New Guidelines and Studies?

Özlem TIRYAKI,^a
Celalettin USALAN^a

^aNefroloji BD,
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 30.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Celalettin USALAN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
usalanc68@gmail.com

Bu çalışma daha önce
Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics
2017;10(1):13-9'da yayınlanmıştır.

ÖZET Hipertansiyon dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Kötü sonuçlar ve yüksek maliyetiyle birlikte hipertansiyon sıklığında ve yaygınlığında artış vardır. Erken tesbit edilemediğinde ve tedavi yetersizliğinde, hipertansiyon miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme, böbrek yetmezliği ve ölüme sebep olmaktadır. Aslında, kan basıncı artışı ile kardiyovasküler hastalık arasında, 115/75 mmHg düzeylerinden başlayan bilinen sıkı bir ilişki vardır. Gözlemsel verilere göre, sistolik kan basıncında 20 mmHg ve diyastolik kan basıncında 10 mmHg artış yaştan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinin ikiye katlanmasına neden olur. Önceki hipertansiyon tedavi kılavuzlarında düşük-orta riskli hipertansifler için <140/90 mmHg ve diyabet, serebrovasküler, kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olan yüksek riskli hipertansifler için <130/80 mmHg gibi iki farklı kan basıncı tedavi hedefi önerilmektedir. Ancak, uygun kanıtların ve yeni kılavuz önerilerinin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, kan basıncı tedavi hedeflerinin yeniden belirlenmesi gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon; hipertansiyon tedavisi; kan basıncı hedefleri

ABSTRACT Hypertension is a worldwide public health problem. There is a rising incidence and prevalence of hypertension, with poor outcomes and high cost. Hypertension leads to myocardial infarction, heart failure, stroke, renal failure, and death if not detected early and treated appropriately. Indeed, there is a known graded relationship between increasing blood pressure and the risk of cardiovascular disease, starting at 115/75 mmHg. Based on observational data, an increase in blood pressure of 20 mmHg systolic or 10 mmHg diastolic is associated with a doubling of the risk of cardiovascular death, regardless of age. Previous hypertension treatment guidelines recommended two distinct blood pressure targets, namely <140/90 mmHg in low-moderate risk hypertensives and <130/80 mmHg in high-risk hypertensives (with diabetes, cerebrovascular, cardiovascular, or renal disease). A careful review of the available evidence and recommendations from new guidelines, however, leads to a re-appraisal of some of these blood pressure treatment targets.

Keywords: Hypertension; hypertension treatment; blood pressure goals

Hipertansiyon (HT) çok yaygın, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Dünyada her 3-4 erişkinden birisi hipertansiftir ve sıklık yaşla artar. Hastaların azımsanmayacak bir kısmının kan basıncı (KB) yüksekliğinin farkında olmaması HT'a bağlı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. HT tedavisinde temel amaç etkin KB düşüşüyle birlikte hedef organ hasarını önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada antihipertansif tedavinin hipertansif hastalarda klinik sonuçlarına olumlu etkisi

gösterilmiştir.¹⁻³ Birleşik Ulusal Komite HT Kılavuzu 7 (JNC; “Joint National Committee” 7, 2003) ve Avrupa HT Kılavuzu (ESH/ESC; “European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, 2007) bu veri birikimlerinin ışığında risk profili düşük hipertansif hastalarda KB’nın 140/90 mmHg ve risk profili yüksek (diyabet (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), kardiyovasküler hastalığı (KVH)) olan hastalarda 130/80 mmHg altında tutulmasını önermişlerdir.^{4,5} Yakın zamanda yayımlanan kılavuzlarda yeni veri birikimlerinin gözden geçirilmesiyle birlikte hedef KB’larının tekrar belirlenmesi gerekliliği olmuş ve de 2010’lu yıllardan sonra yayımlanan bir çok HT kılavuzunda bu konu geniş şekilde tartışılmıştır.⁶⁻¹⁰

Esasen hedef KB konusunda en çok tartışma JNC 8 (2014)’in yayımlanmasından sonra yoğunlaşmıştır. JNC 8 kılavuzunda kapsam olarak 3 ana soruya cevap aranmış ve bununla ilgili 9 öneride bulunulmuştur. Bu kılavuzun oluşumu sırasında ve de kılavuza dayanak olarak kullanılan çalışmalar (sadece randomize kontrollü çalışmalar kullanılmış) konusunda yoğun tartışmalar yaşanmış ve de kılavuzun yayımlanmasında gecikme olmuştur. Sonuçta bu öneriler kılavuza katılan panelistlerin kendi inisiyatifi ile yayımlanmıştır.¹⁰ İleride kapsamlı olarak tartışılacağı gibi bu önerilerin çoğu özellikle de hedef KB ile ilgili olanlar çok da kabul görmemiştir.

JNC 8 aşağıda belirtilen 3 temel soruya cevap aramıştır;

1. Antihipertansif ilaç tedavisinin belli spesifik KB düzeyinde başlanmasının klinik sonuçlanımlara etkisi? (Tedaviye ne zaman başlanmalı?)
2. Antihipertansif ilaç tedavisinin belli hedef değerlere düşürülmesinin klinik sonuçlanımlara etkisi? (Hedef KB değeri ne olmalı?)
3. Antihipertansif ilaçlar ve ilaç gruplarının olumlu yada olumsuz etkilerinin klinik sonuçlanımlara etkisi? (Hangi ilaçları kullanalım?)

Hipertansif hastalarda KB hedefleri belirlenirken HT’ a eşlik eden risk faktörlerine göre farklı KB hedeflerinin belirlenmesi gerekliliği açıktır. JNC 8’de 4 farklı hipertansif hasta grubuna (ileri yaş, genel populasyon, diyabetik hastalar, DM’u olan

veya olmayan hipertansif KBH olan hastalar) öneri yapılmıştır. Bu öneriler baz alınarak hedef KB’ların ne olması gerektiği ve bu kılavuzdaki önerilen düzeylerin diğer kılavuzlarla karşılaştırılması ve hipertansif hastalarda gelecekte baz alınabilecek hedef KB’larının rasyonelitesi bu yazıda kapsamlı olarak tartışılacaktır.

İLERİ YAŞ HİPERTANSİF HASTALARDA HEDEF KB DÜZEYİ

JNC 8’de; ≥ 60 yaş hastalarda sistolik KB ≥ 150 mmHg, diyastolik KB ≥ 90 mmHg ise antihipertansif tedaviye başlanmalı ve bu hastalarda KB hedefi $< 150/90$ mmHg olmalı, daha önceden antihipertansif tedavi alan ve de bu tedaviyi tolere eden hastalarda $< 140/90$ mmHg hedeflenebileceği önerisi yapılmıştır.⁶

Burada tekrar vurgulanması gereken konu bu kılavuzda sadece randomize kontrollü çalışmalar baz alınmış, en az bunlar kadar önemli verileri olan gözlemsel çalışmalar ve de metaanalizler kullanılmamıştır. Bu yaş grubundaki hedef KB’nın belirlenmesi adına bu kılavuzda dayanak olarak Syst-Eur (“the Systolic Hypertension in Europe”), SHEP (“the Systolic Hypertension in the Elderly Program”), HYVET (“Hypertension in the Very Elderly Trial”), JATOS (“Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients”), VALISH (“Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension”) çalışmaları kullanılmıştır.^{1-3,11,12} Syst-Eur, SHEP ve de HYVET çalışmalarında sistolik KB’nın < 150 mmHg olmasının klinik sonuçlanımlara olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁻³ Diğer iki çalışmada < 140 mmHg hedefi ile 140-160 mmHg ve 140-150 mmHg hedefi karşılaştırılmış, KVH ve renal sonuçlanımlar açısından ek bir kazanım olmadığı görülmüştür.^{11,12}

Ancak bu çalışmalarda bazı kısıtlamaların olduğu çalışmayı yapanlar tarafından da belirtilmiştir. Özellikle HYVET çalışması ile ilgili vurgulanması gereken bir hususta, bu çalışma 80 yaş üstü hipertansif hasta populasyonunda yapılmış ve de < 150 mmHg sistolik KB’nın klinik sonuçlanımlar açısından uygun olduğu belirtilmiştir.³ Ancak bu hedefin 60-80 yaş grubuna da uygulanabilirliği açısından so-

runlar olacağı açıktır. Bu kılavuz kapsamına alınmayan önemli verileri olan iki çalışmada ileri yaş hipertansif hastalarda hedef KB ile ilgili sonuçların incelenmesi sonucunda bu kılavuzda belirtilen hedeflerin rasyonelitesi konusunda sorunlar olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan birisi olan FEVER (“Felodipine Event Reduction”) çalışması aslında hedef KB’ni araştıran bir çalışma değildir. Ortalama yaşı 62 olan, 9800 hipertansif hastada diüretik+kalسيوم kanal blokleri (KKB) ile tek başına diüretik ilaç seçeneğini bu çalışmada karşılaştırılmıştır. Diüretik+KKB grubunda çalışma sonunda ortalama KB 137/83 mmHg iken, diüretik grubunda 143/85 mmHg saptanmıştır. KB düşük grupta yüksek olan gruba göre ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskinde %27, KVH olay riskinde %35 ve bütün sebeplere bağlı mortalite riskinde %31 azalma olduğu saptanmıştır.¹³ Her ne kadar bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 62 ise de, >60 yaş üzeri hastalarda subgrup analizinin olmaması bu çalışmanın en önemli kısıtlamasıdır. Ancak bu çalışma >60 yaş üzerinde özellikle sistolik hedef KB’nın <140 mmHg olması adına önemli veriler sunmaktadır.

Yine geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan ve de JNC 8 kapsamına alınmayan INVEST çalışmasında 60 yaş üzeri hastaların 2 yıllık izlemi sonunda sistolik KB <140 mmHg, 140-150 mmHg ve de \geq 150 mmHg olan 3 grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonunda sistolik KB 140-150 mmHg olan grupta sistolik KB <140 mmHg olan gruba göre KVH’lara bağlı mortalite, toplam inme ve ölümcül olmayan inme riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır.¹⁴

Yukarıda belirtilen önemli çalışmaların yanı sıra yine ileri yaş grubunda hedef KB’ni belirleme adına yapılan metaanaliz çalışmalarında da <140 mmHg hedefi ile klinik sonuçlara olumlu etki gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde Sim ve arkadaşları tarafından (Kaiser çalışması) retrospektif olarak antihipertansif tedavi alan yaklaşık 400000 hastanın analizi yapılmış ve primer sonuçlarından en düşük riskin 137/71 mmHg KB düzeyinde, yine \geq 70 yaş hastaların subgrup analizinde de en az riskin 140/70 mmHg düzeylerinde olduğu saptanmıştır.¹⁵ Bu değerler üzerinde veya altında KB düzeylerinin klinik sonuçları açısından olumsuz etkilerinin olduğu belirtilmiştir.

JNC 8 yayımlandıktan sonra kasım 2015’de yayımlanan SPRINT (“Systolic Blood Pressure Intervention Trial”) çalışması ileri yaş grubunda hedef sistolik KB konusunda yeni veriler içermektedir. Bu çalışmada \geq 50 yaş üzeri 9361 hastada düşük sistolik KB hedefi (<120 mmHg) ile daha yüksek KB hedefi (<140 mmHg) karşılaştırıldı. Bu çalışmaya diyabetik hastalar, daha önce inme geçiren hastalar, ileri derece kalp yetmezliği olan hastalar (ejeksiyon fraksiyonu <%35) dahil edilmedi. Çalışmanın önemli özelliğinden birisi yüksek KVH risk profili olan hastalar (Framingham 10-yıl KVH risk skoru >%15) bu çalışma popülasyonunda yer aldı. Çalışma 5 yıl olarak planlandı, ancak düşük hedef KB grubundaki olumlu etkilerden sonra 3.6 yılda sonlandırıldı. Bu çalışmada düşük KB hedefi olan grupta (<120 mmHg), kılavuzlarda belirtilen standart gruba (<140 mmHg) göre KVH’larla ilgili ölüm riskinde %43, olay riskinde de %25 azalma saptandı.¹⁶ Bu çalışmanın \geq 75 yaş subgrubu analiz sonuçları nisan 2016 yayımlandı ve benzer olumlu etkinin bu yaş grubunda da olduğu gözlemlendi. Bu çalışma sonuçları bu yaş grubunda hedef sistolik KB’nın yeniden belirlenmesi yönünde önemli veriler sundu. Bu çalışmanın en önemli sorunlarından birkaçı ise; çalışmanın diyastolik KB’a odaklanmaması, diyabetik hasta popülasyonunu kapsamaması ve inmenin çalışma dışı bırakılması gibi nedenlerle genellenmesinde yaşanılacak sorunlar olarak sıralanabilir.

Bütün bu çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ileri yaş hipertansif hastalarda hedef KB belirleme adına veri birikimi, 80 yaş üzeri hastalar için hedef KB’nın <150/90mmHg, 60-80 yaş grubunda ise bu hedefin <140/90 mmHg düzeyinde olması gerektiğini göstermektedir. JNC 8 HT kılavuzunda önerilen 60 yaş üstü hastalarda <150/90 mmHg KB hedefinin toplumsal halk sağlığı bazında sorunlara neden olma olasılığının burada vurgulanması yararlıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir epidemiyolojik analiz bu konuda bazı ipuçları vermektedir. Bu analizde bu yaş grubunda hedef KB <140/90 mmHg alınırsa 45 milyon kişinin antihipertansif tedavi aldığı, hedef KB düzeyi <150/90 mmHg olursa bu sayının 28.5 milyon kişiye düştüğü belirtilmiştir.¹⁷ Yani bu analiz sonuç-

larına göre iki grup karşılaştırıldığında 13.5 milyon kişinin antihipertansif tedavi almasına gerek olmadığı öngörüsü yapılabilir. Bu 13.5 milyon kişinin %37'sinde DM, %39'unda KBH ve %19'unda KVH bulunduğu düşünüldüğünde sorunun olumsuz ve tehlikeli toplumsal sonuçlarının oluşabileceği açıktır. SPRINT çalışması verilerine gelince daha düşük KB hedefinin genel popülasyona genellenmesi adına bu çalışmanın subgrup analiz sonuçlarını ve de bu konuda daha düşük KB hedefine odaklanan yeni çalışmaların beklenmesi gerekliliği burada vurgulanmalıdır.

KVH RİSK PROFİLİ DÜŞÜK 80 YAŞ ALTI HİPERTANSİF HASTALARDA HEDEF KB DÜZEYLERİ

Farklı hipertansif hasta gruplarında çeşitli kılavuz ve çalışmalarda farklı KB hedefleri önerilirken bu popülasyonda belirgin görüş ayrılığı yoktur. Bu gruba giren hipertansif hastalarda yapılan çalışmaların çoğu diyastolik KB'na yönelmekle birlikte sistolik KB'da da anlamlı düşüşün kardiyak ve de renal sonuçlara olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Sadece burada vurgulanması gereken husus ileri yaş olarak hangi yaş grubunun alınacağıdır. JNC 8 HT kılavuzunda ileri yaş ≥ 60 yaş olarak alınmakla birlikte diğer kılavuzların neredeyse tamamında bu yaş grubunun ≥ 80 yaş olduğu vurgulanmaktadır. Bizim de görüşümüz bu kılavuzlarla benzerlik göstermektedir. Bu sebeple aşağıdaki KB önerileri < 80 yaş hasta popülasyonunu içermektedir.

Bu hipertansif hasta popülasyonunda diyastolik KB'nın < 90 mmHg tutulması ile önemli KVH ve renal kazanımlar olduğunu gösteren önemli çalışmalar vardır.¹⁸⁻²⁰ Daha düşük diyastolik KB düzeylerinin koruyucu etkisi adına veri birikimi konusunda sorunlar olmakla birlikte bazı önemli çalışmalar hedef diyastolik KB'nın daha aşağıda olmasının beklenen olumlu etkiyi sağlamadığını göstermiştir. Otuz yaş üstü 18790 hasta içeren HOT ("Hypertension Optimal Treatment") çalışması bu popülasyondaki hedef KB'nın belirlenmesi adına önemli sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada başlangıçta 100-115 mmHg diyastolik KB olan hastalar hedef diyastolik KB düzeyleri açısından farklı 3

gruba (≤ 80 mmHg, ≤ 85 mmHg, ≤ 90 mmHg) ayrılmıştır. Bu 3 farklı KB düzeylerinde KVH olay sıklığı açısından belirgin fark gözlenmezken, sadece miyokard infarktüsü (MI) sıklığının daha düşük diyastolik KB düzeylerinde azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada en düşük KVH mortalite riski 85,6 mmHg ve en düşük KVH olay riski de 82,6 mmHg diyastolik KB düzeylerinde bulunmuştur.²¹ Bu verilerin ışığında başta JNC 8 HT kılavuzu ve de diğer kılavuzların da çoğu < 90 mmHg diyastolik KB hedefinin yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Bu grupta sistolik KB düzeyleri ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte sistolik KB'nın < 140 mmHg tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Aslında HOT çalışması diyastolik KB'na odaklanmakla birlikte, her 3 grupta sistolik KB'nda da ortalama 25 mmHg düzeyinde düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda çoğu hastada sistolik KB < 140 mmHg altına gelmiştir. Bu sebeple KVH sonuçlarına olumlu etkiye katkı açısından sistolik KB düşüşünün gözardı edilmemesi gerektiği bir çok çalışmada vurgulanmıştır. SPRINT çalışması açıklanana kadar olan veri birikimi hedef sistolik KB'nın < 140 mmHg tutulması gözlemi ve gerekliliği ile uyumludur. SPRINT çalışmasında ≥ 50 yaş hipertansif hastalarda sistolik KB < 120 mmHg olan hasta grubunda sistolik KB < 140 mmHg olan hasta grubuna göre KVH olay ve de tüm sebeplere bağlı mortalitenin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu veriler daha düşük sistolik KB hedefinin rasyonel olabileceği düşüncesine neden olmuştur. Ancak bu çalışmanın en önemli özelliği KVH risk grubu yüksek (Fragmingham 10-yıl KVH risk skoru %20) hasta grubunda yapılmıştır. Bu sonuçların düşük risk profili olan hipertansif hastalara genellenebilirliği adına yeni verilere ve de bu çalışmanın subgrup analiz sonuçlarına ihtiyaç vardır.

KVH RİSK PROFİLİ YÜKSEK 80 YAŞ ALTI HİPERTANSİF HASTALARDA HEDEF KB DÜZEYLERİ

JNC 7. ve 8. HT kılavuzunda dahil bir çok kılavuz hipertansif hastaları ileri yaş, DM ve KBH varlığı veya yokluğuna göre düşük risk grubu veya yüksek risk grubu olarak incelerken, Avrupa HT kılavuz-

larında (ESH/ESC 2007 ve ESH/ESC 2013) ve Kanada HT kılavuzunda (CHEP; Canadian Hypertension Education Program, 2014) hipertansif hastalarda prognozun HT'a eşlik eden diğer KVH risk profiline göre belirlenmesi gerektiğini ve de hedef KB'larının buna göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.^{4,5,7,8,10} ESH/ESC 2013 HT kılavuzunda genç hastalarda HT'a eşlik eden rölatif risk faktörlerinin, ileri yaşlarda da mutlak risk faktörlerinin değerlendirilmesi gerektiği ve de KVH risk skoru yüksek hastalarda hedef KB'nın daha düşük tutulması gerektiği belirtilmiştir. Bu KB düzeyi ESH/ESC 2007'de <130/80 mmHg olarak belirlenirken, ESH/ESC 2013'de genel hedef <140/90 mmHg olmakla birlikte her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği ve de hedefin opsiyonel olarak daha düşük de olabileceği vurgulanmıştır.^{5,8}

Aslında KVH risk profili yüksek olan hastalarda daha düşük hedef KB önerisinin ilk dayanağı INVEST ("the International Verapamil-Trandolapril Study") çalışmasıdır.¹⁴ Bu çalışmada 60 yaş üzeri en az ilave bir KVH risk faktörü olan hipertansif hastalar hedef sistolik KB'a göre 3 gruba ayrılmış ve en belirgin klinik kazanımın <140 mmHg düzeyinde olduğu gösterilmiştir (<140 mmHg, 140-150 mmHg, ≥150 mmHg).¹⁴ Bütün kılavuzların önerisinde bu klinik çalışma dayanak olarak gösterilmiştir. Ancak dizayn olarak oldukça iyi planlanan ve de yüksek KVH risk profiline sahip SPRINT çalışmasına dahil edilen hipertansif hastalarda sistolik KB'nın <120 mmHg klinik sonuçları açısından belirgin fayda gördüğünün gösterilmesi hedefin yeniden belirlenmesi gerektiğinin göstergesi olarak yorumlanmıştır.¹⁶ Bu çalışma verilerinin yayımlanmasından sonra yayımlanan ilk HT kılavuzu (AHA/ACC; American Heart Association/American College of Cardiology, 2015)'nda da bu durum belirtilerek yüksek riskli hipertansif hastalarda hedef KB'nın opsiyonel olarak <130/80 mmHg olabileceği vurgulanmıştır.^{22,23} İleride yayımlanacak kılavuzlarda da bu hasta grubundaki hedefler konusunda ayrıntılı gözden geçirme ve de daha düşük hedefler konusunda eğilim oluşabileceği izlenimi alınmaktadır.

DM OLAN HİPERTANSİF HASTALARDA HEDEF KB DÜZEYLERİ

Çoğu HT kılavuzunda DM olan hipertansif hastalarda <140/90 mmHg hedef KB gösterilirken, ESH/ESC 2013'de diyastolik KB'nın <85 mmHg, CHEP 2014'de <130/80 mmHg ve de ADA ("American Diabetes Association") 2015 gençlerde ve de ilaç tedavisini tolere edenlerde <130/80 mmHg hedefi önerilmektedir.^{6-10,24} DM; HT birlikteliğinde KVH ve de KBH riski ile bunlara bağlı mortalite riskinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. 2010 yılı öncesinde yayımlanan kılavuzlarda, bu hasta grubunda daha düşük hedefler (<130/80 mmHg) sıklıkla önerilmiştir.^{4,5} Ancak bu öneriye dayanak çalışmalarda kısıtlamalar ve de bu çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda farklı HT kılavuzları farklı hedefler önermişler ve de bu kılavuzların genelinde hedeflerin gevşetilmesi sonucu gözlenmiştir. Ancak bu verilerin tümü göz önüne alındığında bu hipertansif hasta grubunda genel popülasyona göre daha sıkı KB kontrolünün gerekliliği ve de hedeflerin aşağı şekilmesi zorunluluğu açıktır.

DM olan hipertansif hastalarda hedef KB ile ilgili çalışmalarda diyastolik KB ile ilgili veri gücü daha yüksektir. Bu çalışmalardan birisi olan HOT'da 1501 diyabetik hastayı içeren subgrubun analizi yapıldığında hedef diyastolik KB ≤80 mmHg olan grupta, hedef diyastolik KB ≤90 mmHg olan gruba göre major KVH olay riskinde %50, KVH'a bağlı ölüm riskinde de %66 azalma saptanmıştır.²¹ Ancak burada vurgulanması gereken önemli bir husus hedef diyastolik KB ≤80 mmHg alınan grupta çalışma sonunda ortalama diyastolik KB'nın 81.6 mmHg olduğudur. Bunun anlamı hedef değer belirtilirken bu olumlu sonucun ≤80 mmHg değil de ≤85 mmHg düzeyiyle ilişkili olduğunun göstergesidir. Yine diyabetik hastalarda yapılan ABCD ("The hypertensive and normotensive Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes") çalışmasının hipertansif kolunda diyastolik KB ≤85 mmHg olan grupta mortalite ve makroalbuminüri geliştirme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.²⁵ Diyabetik hastalarda yapılan önemli çalışmalardan birisi olan UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study)'de çalışma sonunda ortalama diyastolik KB

82 mmHg olan grupta, ortalama diyastolik KB 87 mmHg olan gruba göre KVH olay ve mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan inme, olumsuz renal sonlanım riski açısından belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.²⁶ Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde DM olan hipertansif hastalarda kanıta dayalı en rasyonel diyastolik KB düzeyinin <85 mmHg olduğu söylenebilir. Zaten yakın zamanda yayımlanan AHA/ACC HT kılavuzunda da bu hedef vurgulanmıştır.

Diyabetik hipertansif hastalarda hedef sistolik KB düzeylerine gelince, bu konuda yorum yapmaya olanak sağlayacak yeterli ve güçlü veri birikimi yoktur. Şu ana kadar gelinen noktada veriler sistolik KB'nın <140 mmHg düzeyinde tutulması gerektiği ile uyumludur. Buna uygun olarak FEVER çalışması diyabetik subgrup analizinde çalışma sonunda ortalama KB 139/82 mmHg olan grupta, ortalama KB 144/84 mmHg olan gruba göre inme olay sıklığında %44 azalma olduğu saptanmıştır.²⁷ Diyabetik hastalarda daha düşük sistolik KB'nın (<120 mmHg) kardiyovasküler sonlanımlar üzerine etkisini inceleyen önemli çalışmaların birisi de ACCORD ("Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes") çalışmasıdır. Bu çalışmada iki farklı hedef sistolik KB düzeyinin (<120 mmHg ile <140 mmHg) klinik sonlanımlar üzerine etkisinin karşılaştırılması planlanmıştır. Yaklaşık 4.7 yıl izlemi olan çalışmada çalışma sonunda bir grupta ortalama KB 119/64 mmHg, diğerinde ise 134/71 mmHg olarak gerçekleşmiştir. Ölümcül olmayan MI, inme ve KVH'lara bağlı ölümden oluşan primer sonlanımlar açısından iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Sadece toplam inme oranının sistolik KB <120 mmHg olan grupta %41 daha az olduğu bu çalışmada gözlenmiştir.²⁸ Bu kısıtlı sonucun bütün diyabetik hastalara genellenerek hedef sistolik KB'nın bu hastalarda daha düşük tutulması sonucuna varılması rasyonel değildir. Yine SPRINT çalışması diyabetik hastaları içermemesine rağmen dizaynının ACCORD çalışmasına benzermesinden dolayı; SPRINT çalışmasındaki olumlu etkinin diyabetik hastalarda genellenebilirliği sorusu bazı araştırmacılar tarafından dillendirilse de iki çalışmanın farklı özelliğinden dolayı çok akılcı görünmemektedir. Sonuç olarak bu hasta grubunda

hedef sistolik KB'nın <140 mmHg olması gerektiği güçlü verilerle kanıtlanabilirken, bundan daha düşük hedef KB düzeyi hakkında yeterli veri yoktur.

KBH OLAN HİPERTANSİF HASTALARDA HEDEF KB DÜZEYLERİ

Yine HT'a eşlik eden önemli ve sık komorbid durumlarından olan KBH olan hipertansif hastalarda geçmişten bugüne hedef KB'da değişimler olmuştur. JNC 7 HT kılavuzunda, bu hastalarda hedef KB'nın <130/80 düzeyinde olması gerektiği yoğun bir şekilde önerilirken JNC 8'de proteinüri düzeyinden bağımsız olarak hedef KB düzeyi <140/90 mmHg olarak önerilmiştir.^{4,10} Proteinürinin KVH ve de ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı üzerindeki olumsuz etkileri diğer kılavuzlarda vurgulanarak özellikle rutin idrar tetkikinde saptanabilen proteinürisi olan hastalarda bu hedefin <130/80-90 mmHg düzeyinde olması gerektiği belirtilmiştir.^{8,9,29}

JNC 8 HT kılavuzu önerisine dayanak olarak 3 önemli çalışmayı (AASK ("the African American Study of Kidney Disease and Hypertension"), MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease") ve REIN-2)("the Blood-pressure Control for Renoprotection in Patients with Non-diabetic Chronic Renal Disease") göstermiştir.³⁰⁻³² Bu çalışmaların hiçbirinde düşük KB hedefi ile yüksek KB hedefi arasında KVH ve renal sonlanımlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. AASK çalışmasında 1094 hipertansif hasta ortalama KB'ı \leq 92 mmHg (çalışma sonu KB ortalaması; 128/78 mmHg) ile ortalama KB 102-107 mmHg (çalışma sonu KB ortalaması; 141/85 mmHg) karşılaştırıldı ve iki grup arasında glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'da azalma, son dönem böbrek yetmezliğinde ve de ölüm riskinde anlamlı fark saptanmadı. Sadece düşük KB grubunda çalışmanın ilk 6. ayında belirgin olarak saptanan ve de çalışma boyunca da devam eden proteinüri düzeyinde anlamlı fark saptandı (%17 azalma ile %7 artış).³⁰ MDRD çalışmasında aynı ortalama KB hedefleri kullanıldı ve proteinürisi 1 gr/gün üzerinde olan hastalarda düşük KB hedefinin GFH'da azalmayı yavaşlattığı saptandı.³¹ Daha sonra yapılan geniş kapsamlı metaanaliz çalışmaları

rında özellikle belirgin proteinürisi olan hastalarda daha düşük hedef KB düzeylerinin olumlu klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterildi.³³ KBH olan hipertansif hastaların incelendiği ADVANCE (“the Action in Diabetes and Vascular Disease: Pretrax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation”) çalışmasında sıkı KB kontrolünün renal sonuçlara olumlu etkileri gösterilirken, ACCORD ve de SPRINT gibi önemli çalışmalarda sıkı KB kontrolünün renal sonuçlara olumlu etkisi gösterilmedi.^{16,28,34} SPRINT çalışması subgrup analiz sonuçlarının yayımlanmasıyla birlikte bu konunun daha iyi anlaşılmasını umuyoruz. Ancak şu ana kadar olan veri birikimi KBH olan hipertansif hastalarda özellikle belirgin proteinürisi varsa (>300 mg/gün) hedef KB'nın daha düşük (<130/80 mmHg) tutulması ile uyumludur. Zaten bu KB düzeyleri daha önce ESH/ESC 2013, KDIGO (“Kidney Disease Improving Global Outcomes”) 2012, ASH/ISH (“American Society of Hypertension/International Society of Hypertension”) 2014 kılavuzları tarafından önerilmiş,^{8,9,29} yakın zamanda yayımlanan AHA/ACC 2015 HT kılavuzunda da daha yüksek sesli olarak vurgulanmıştır.^{22,23}

Sonuç olarak yeni kılavuzlar ve de çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde ileri yaş hipertansif hastalar için önerilen <150/90 mmHg KB düzeyi 80 yaş üstü için geçerlidir. 80 yaş altı hastalardan KVH risk profili düşük olanlarda <140/90 mmHg hedef değerken, KVH risk profili yüksek olanlarda daha düşük KB hedefi hastaların bireysel değerlendirilmesi sonucu opsiyonel olarak düşünülebilir. DM'ü olan hastalarda diyastolik KB'nın ≤85 mmHg altında tutulması ve de proteinürisi olan KBH'da ise <130/80 mmHg hedef şu andaki veri birikimiyle uyumludur. Bu öneriler bazı farklılıklar olmakla

TABLO 1: Kan basıncı hedefleri açısından hipertansiyon kılavuzlarının karşılaştırılması

Kılavuz	Populasyon	Hedef KB, mmHg
JNC 8 201410	Erişkin ≥60 yaş	<150/90
	Erişkin <60 yaş	<140/90
	DM	<140/90
	KBH	<140/90
ESH/ESC 20138	Erişkin >80 yaş	<150/90
	Erişkin <80 yaş	<140/90
	DM	<140/85
	KBH (proteinüri yok)	<140/90
	KBH (belirgin proteinüri)	<130/90
ASH/ISH 20149	Erişkin ≥80 yaş	<150/90
	Erişkin <80 yaş	<140/90
	Erişkin ≥80 yaş + KBH veya DM	<140/90
	Erişkin <80 yaş + KBH ve albuminüri	<130/80
CHEP 20147	Erişkin ≥80 yaş	<150
	Erişkin <80 yaş	<140/90
	DM	<130/80
	KBH	<140/90
AHA/ACC 201523	≤80 yaş	<140 (SKB)
	DM	<85 (DKB)
	KBH + >300 mg/gün	<130/80
	KVH riski yüksek erişkin	Spesifik değerlendirme Opsiyonel <130/80

KB: Kan basıncı; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **DM:** Diyabetes mellitus; **KBH:** Kronik böbrek hastalığı; **KVH:** Kardiyovasküler hastalık; **JNC:** “Joint National Committee”; **ESH/ESC:** “European Society of Hypertension/European Society of Cardiology”; **ASH/ISH:** “American Society of Hypertension/International Society of Hypertension”; **CHEP:** “Canadian Hypertension Education Program”; **AHA/ACC:** “American Heart Association/American Collage of Cardiology”.

*: (Kovell LC, et al. J Am Heart Assoc. 2015)'den uyarlanmıştır.

birlikte yeni HT kılavuzlarında yer almış (Tablo 1) ve yeni çalışmaların ışığında en uygun öneri AHA/ACC tarafından yakın zamanda yayımlanmıştır (Tablo 1).^{6-10,23} Gelecekteki kılavuzlar açısından yeni çalışmaların ayrıntılı analizleriyle birlikte hedef değerlerde değişikliklerin olabileceği olasılığı görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Staessens JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, ArabidzeGG, Birkenhager WH, et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-98.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.

5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pres* 2007;16:135-232.
6. Jaques H. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(6):406-8.
7. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravani P, Daskalopoulou SS, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014;30(5):485-501.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
9. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Marin S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32(1):3-15.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
11. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension* 2008;31(12):2115-27.
12. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56(2):196-202.
13. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23(12):2157-72.
14. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(8):784-93.
15. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressure on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(6):588-97.
16. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373(22): 2103-16.
17. Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. *JAMA* 2014;311(14):1424-9.
18. Effects morbidity of treatment on in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213(7):1143-52.
19. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6488):97-104.
20. Five-years findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1982;247(5):633-8.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
23. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2960-84.
24. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S49-57.
25. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl:B54-64.
26. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
27. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomised FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32(12):1500-8.
28. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Golf DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
29. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(11):825-30.
30. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agoda LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
31. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13): 877-84.
32. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Torturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9463):939-46.
33. Jicheng LV, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMA* 2013;185(11):949-57.
34. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamid on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590): 829-40.
35. Kovel LC, Ahmed HM, Misra S, Whelton SP, Prokopowicz GP, Blumenthal RS, et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *J Am Heart Assoc* 2015;4(12). pii: e002315.