

Hipertansiyon tedavisinde beta-blokerler: Kral gerçekten çıplak mı?

Beta-blockers for the treatment of hypertension: does the Emperor really have no clothes on?

Dr. Adnan Abacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Hipertansiyonda kan basıncını düşürmenin yararı kesin olarak gösterilmiştir. Buna karşın, bazı antihipertansiflerin kan basıncını düşürme etkilerinden bağımsız olarak kardiyovasküler koruma sağlayıp sağlamadıkları tartışmalıdır. Son zamanlarda, beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki etkinliği hakkında eleştiriler öne sürülmüştür. Birçok randomize çalışmada, genellikle eski (diüretik ve beta-bloker) ile yeni (kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri) antihipertansif ilaçlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların meta analizleri, eski ile yeni ilaçların kardiyovasküler sonlanım noktalarını önlemede benzer olduklarını göstermiştir. Son zamanlarda, diüretikler ile beta-blokerlerin yeni diyabet gelişimine yol açabileceği gösterilmiş ise de, beta-blokerler, diyabetik hastalarda da kardiyak olayları önlemede etkilidirler. Beta-blokerler ile diğer ilaçları karşılaştıran yeni, büyük çalışmaların biri dışında tümünde beta-blokerler daha az etkili bulunmamıştır. Elimizdeki bilgiler ışığında, bir antihipertansif ilaç grubunun kan basıncını düşürmenin ötesinde yarar sağladığını söylemek mümkün değildir. Sonuç olarak, beta-bloker grubu antihipertansif ilaçlar, birçok hastada, hipertansiyon tedavisine başlamada ve idamede kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Adrenerjik beta-antagonist/terapötik kullanım/yan etki; antihipertansif ilaç/terapötik kullanım; kardiyovasküler hastalık/önleme ve kontrol; diüretik/terapötik kullanım; hipertansiyon/ilâç tedavisi.

Hipertansiyon tedavisinde, hangi ilaç grubunun tercih edilmesi gerektiği konusundaki tartışma bitmeyecek gibi görünmektedir. Bu tartışma daha çok, eski ilaçlar (diüretik ve beta-bloker) ile yeni ilaçlardan kalsiyum kanal blokeri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) hangisinin tercih edilmesi ge-

The benefit of lowering blood pressure in hypertension has been clearly demonstrated. However, apart from their role in lowering blood pressure, there is debate as to whether some antihypertensive drugs confer protection from cardiovascular events. Recently, the effectiveness of beta-blockers has been questioned in the treatment of hypertension. Many controlled randomized trials have compared the older (diuretics and beta-blockers) and newer (calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers) antihypertensive agents. Meta-analyses of these trials have shown that both the older and newer agents are associated with similar reductions in cardiovascular end points. Even though beta-blockers, along with diuretics, have recently been shown to be associated with new diabetic cases, they are still effective in reducing cardiac events in diabetic patients. In the comparison of antihypertensive agents, findings of all recent major studies but one do not negate the effectiveness of beta-blockers. On the basis of available data, one class of antihypertensive drug cannot be favored over others on the grounds that it offers specific benefits apart from its inherent use. Therefore, it is still convenient to consider beta-blockers for the initiation and maintenance of antihypertensive therapy in the majority of hypertensive patients.

Key words: Adrenergic beta-antagonists/therapeutic use/adverse effects; antihypertensive agents/therapeutic use; cardiovascular diseases/prevention & control; diuretics/therapeutic use; hypertension/drug therapy.

rektiği üzerine yoğunlaşmaktadır. Son zamanlarda hipertansiyon tedavisinde beta-bloker kullanımı ile ilgili olumsuz görüşler öne sürülmüştür.^[1-5] Messerli ve Grossman^[1,2] tarafından yapılan bir meta-analize^[3] dayandırılarak, başlangıçta yaşlı hastalarda (yaş>60) beta-bloker kullanılmaması yönünde oluşan görüş, daha sonraları, komplike olmayan hipertansiyon te-

Geliş tarihi: 21.02.2005 Kabul tarihi: 28.04.2005

Yazışma adresi: Dr. Adnan Abacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara.
Tel: 0312 - 202 56 31 Faks: 0312 - 212 90 12 e-posta: abaci@gazi.edu.tr

davisinde beta-bloker kullanılmaması gerektiği noktasına gelmiştir. Messerli ve ark.^[4] bu görüşlerini bir dergide açık mektup şeklinde yayınlamışlardır.

Beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisine girmeleri, ilk beta-bloker olan ve angina tedavisi için geliştirilen pronethalolun kan basıncını düşürdüğünün fark edilmesi ile başlamış ve yan etki profili daha iyi olan propranololun geliştirilmesi ile sürmüştür.^[6] Yıllar içinde, farklı özellikleri olan çok sayıda beta-bloker geliştirilmiştir. Beta-blokerler hipertansiyon tedavisinde, uzun süre diüretikler ile birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuş ve uzun yıllar çeşitli hipertansiyon kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir.^[7-9] Birçok çalışmada, beta-blokerlerin miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalarda, gerek akut dönemde, gerekse Mİ sonrası dönemde, ölüm ve ölümcül olmayan olayları önlediği gösterilmiştir^[10] ve kontrendikasyon olmayan tüm hastaların, intrensek semptomimetik aktivitesi olmayan bir beta-bloker ile yaşam boyu tedavi edilmeleri önerilmiştir.^[11] Beta-blokerlerin, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliğinde de morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konmuştur.^[12] Her ne kadar Mİ geçirmemiş koroner arter hastalarında, beta-blokerlerin mortalite ve morbidite üzerine etkileri tam olarak ortaya konamamış ise de, anti-iskemik etkileri göz önüne alınarak beta-blokerler bu hastalarda da kullanılmaktadır. Bu durumda, hipertansiyon hastasında, kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı varsa beta-bloker kullanımı gereği ortadadır. Beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisinde kullanımları ile ilgili tartışma, komplike olmayan hipertansiyon tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

Antihipertansif ilaçları karşılaştırma çalışmaları

Hipertansiyon tedavisinde ilaç gruplarını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalara çok sayıda hasta alınması ile mega-çalışmalar dönemi başlamıştır. Messerli ve Grossman'ın^[2] bir eleştirisi de, beta-bloker çalışmalarının genellikle diüretikler ile birlikte yapılmasıdır. Bu haklı eleştiri yeni antihipertansifler için de geçerlidir ve günümüzde kan basıncı kontrol sınırı olarak 140/90 alındığına göre, tek bir ilaç ile hipertansiyon çalışması yapmak olanaksızdır. Hedeflenen kan basıncı kontrolünün sağlanabilmesi için, hipertansiflerin yarıdan fazlasında en azından iki ilaç, üçte birinde ise üç veya daha fazla ilaç kullanılması gerekmektedir. Son zamanlarda, özellikle ACEİ ve ARB'ler ile yapılan büyük çalışmaların hemen hepsinde diüretik kombinasyonu kullanılmıştır. Bu ne-

denle, bunlar, çoğu zaman iki ilacı karşılaştıran çalışmalar değil, iki farklı tedavi stratejisini karşılaştıran çalışmalar halini almaktadır. Bundan dolayı, büyük çalışmaların sonuçlarına bakarak bir ilaç grubunun diğer ilaç grubuna üstün olduğu yorumunu yapmak kolay değildir.

Hastalara sadece bir antihipertansif verildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır ve genellikle ilaçların kardiyovasküler olayları önleme etkisini değerlendirebilecek kadar büyük çalışmalar değildir. Bunlardan biri TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) çalışmasıdır.^[13] Bu çalışmada beş hipertansif ilaç grubu (acebutalol, klortalidon, doksazosin, amlodipin, enalapril ve plasebo) çift kör olarak, dört yıl süreyle karşılaştırılmış ve antihipertansif etkinlik, yan etkiler, yaşam kalitesi ve diğer sonlanım noktaları açısından ilaç grupları arasında fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, 6100 hastada beta-bloker, KKB, diüretik, ACEİ ve diğer antihipertansiflerin 6.4 yıl süreyle karşılaştırıldığı Veterans Administration Study'de (Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents), beta-bloker ile diüretik, sistolik ve diyastolik kan basıncını diğer ilaçlara göre daha fazla düşürmüştür.^[14] Ancak, bu çalışma rando-mize değildir. Altı farklı antihipertansif ilaç grubunun (hidroklorotiyazid, atenolol, captopril, clonidine, diltiazem, prazosin) tek ilaç olarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, hasta sayısı az olsa da, beta-bloker ile ACEİ, KKB veya diüretikler arasında etkinlik açısından önemli bir fark bulunmamıştır.^[15] Aynı çalışmada, beta-blokerlerin yaşlı hastalarda da kan basıncını düşürmede etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara bakarak antihipertansif ilaçların farklı olduğunu söylemek mümkün değildir.

Meta-analizler

Hipertansiyonda yapılan ilaç çalışmalarının bize öğrettiği en önemli noktalardan biri, büyük de olsa tek bir çalışma ile, bir ilaç veya ilaç grubu hakkında karar verilmemesi gerektiğidir. Bir ilacın diğerine üstün olduğunu gösteren çalışmalar varken, hemen her zaman aynı ilacın daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır ve büyük çalışmalarda da çoğu zaman diğer çalışmalar ile çelişen bilgiler elde edilmektedir. Bazı konuları çözeceği merakla beklenen bir büyük çalışma, çoğu zaman o konuyu çözmediği gibi, yeni soruların gündeme gelmesine de yol açabilmektedir. Bu nedenle, son zamanlarda çok sayıda büyük çalışma sonuçlarının birlikte değerlendirildiği, meta-analiz denen incelemeler ön plana çıkmıştır.

Psaty ve ark.^[16] tarafından 1997 yılında yayınlanan ilk meta-analizde, Messerli ve ark.nın^[2] vurgula-

diği gibi, beta-blokerlerin primer koruma çalışmalarında koroner olayları önlemediği görülmüştür. Psaty ve ark.nın^[17] son çalışmaları da içeren daha çok çalışmanın alındığı ve 2003 yılında yayınlanan son meta-analizlerinde, beta-blokerlerin, plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliğini, inmeyi, kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortaliteyi ve toplam mortaliteyi azalttıkları gösterilmiş; sadece koroner arter hastalığı sıklığı plasebodan farklı bulunmamıştır. Ancak, aynı meta-analizde, koroner arter hastalığı sıklığı ARB ve KKB'ler ile de plasebodan farklı bulunmamıştır. Bu analizde diüretikler genel olarak, beta-blokerlere ve diğer ilaçlara (ACEİ, KKB, ARB) göre üstün bulunurken, diüretiklerin beta-blokerlere karşı üstünlüğü sadece kardiyovasküler olaylar yönünden istatistiksel anlama ulaşmıştır. Bu meta-analiz sonucunda, diüretikler birinci basamak tedavi olarak önerilirken, beta-bloker ile birlikte diğer ilaç grupları da (ACEİ, KKB, ARB) ikinci ilaç olarak önerilmiştir.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration tarafından 2000 yılında yayınlanan ve 1995-2000 yılları arasındaki çalışmaların incelendiği meta-analizde,^[18] her ne kadar bazı spesifik sonlanım noktaları açısından ilaç grupları arasında küçük farklar var ise de (KKB'lerin beta-bloker/diüretik ile karşılaştırıldığında inmeye karşı daha iyi, koroner kalp hastalığına karşı daha az koruması), genel olarak ACEİ, KKB ve beta-bloker/diüretik grubunun benzer koruyuculuğa sahip olduğu görülmektedir. Plasebo ile aktif tedavinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde, KKB veya ACEİ ile kardiyovasküler sonlanım noktalarındaki azalma, diüretik veya beta-blokerler ile benzer bulunmuştur.^[18] Bu analizde, yaşlılarda da ilaç grupları arasında önemli bir fark olmadığı, önemli olanın kan basıncının ne kadar düşürüldüğü olduğu vurgulanmıştır.^[18] Yine Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration tarafından 2003 yılında yayınlanan son meta-analizde de, ilaç grupları arasında koroner arter hastalığı, majör kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler ölüm ve toplam ölümler açısından bir fark bulunmamıştır.^[19] Kalp yetersizliği açısından ise, KKB'ler hem ACEİ hem de beta-bloker/diüretik grubuna göre daha az koruyucu bulunmuştur. İnmeyi önlemede KKB'lerin ACEİ ve beta-bloker/diüretik grubuna göre, beta-bloker/diüretiklerin ACEİ grubuna göre daha iyi koruyucu oldukları yönünde bir eğilim vardır.

Staessen ve ark.^[20] tarafından 2001 yılında yayınlanan ve eski ilaçlar ile yeni ilaçların karşılaştırıldığı meta-analizde de ilaç grupları arasında etkinlik ve

güvenirlilik açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca, ACEİ grubu ilaçların, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız koruyucu etkileri saptanamamıştır. Yine Staessen ve ark.^[21] tarafından 2003 yılında yayınlanan, 1996-2003 tarihleri arasında gerçekleştirilen ve KKB ile eski ilaçların (diüretik veya beta-bloker) karşılaştırıldığı dokuz çalışmaya alınan toplam 67435 hastanın incelendiği meta-analizde, genel mortalite, kardiyovasküler olaylar ve Mİ benzer bulunmuştur. İnme ise KKB'de eski ilaçlara göre daha az olma eğilimindedir. Buna karşın, kalp yetersizliği açısından KKB daha kötü bulunmuştur. Aynı yayında, ACEİ ile eski ilaçları karşılaştıran ve toplam 46553 hasta içeren beş çalışmanın da meta-analizi yapılmış; ACEİ'ler eski ilaçlara genel mortalite, kardiyovasküler olaylar, Mİ ve kalp yetersizliği açısından üstün bulunmamıştır.^[21] İnme açısından ACEİ'lerin az da olsa daha koruyucu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, meta-analizlere göre, yeni ilaç grupları (ACEİ, KKB ve ARB) eski ilaçlardan (diüretik ve beta-bloker) genel olarak üstün değildir. Anjiyotensin reseptör blokleri grubu ilaçlar yeni olduklarından, bu meta-analize alınan çalışmalar içinde azınlıktadır. Ancak, ACEİ grubu ilaçlar beta-blokerlerden üstün değildirler. Elimizde ARB'lerin ACEİ'den daha üstün olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Dolayısıyla, ARB'lerin beta-blokerlere üstün olmaları beklenmemelidir.

Yeni büyük çalışmalarda beta-blokerler

Son yıllarda, beta-blokerlerin kullanıldığı büyük çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlardan biri, verapamil ve trandolapril temelli tedavi ile atenolol ve tiyazid temelli tedavinin karşılaştırıldığı ve 50 yaş üzerindeki 22576 hastanın alındığı INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) çalışmasıdır.^[22] Tedavi gruplarına, gerektiğinde üçüncü ilaç olarak tiyazid veya trandolapril eklenmiştir. Bu çalışmaya koroner arter hastalığı olan hipertansifler alınmıştır. Çalışma sonunda benzer kan basıncı düşüşü sağlanmış, primer (tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan Mİ veya inme) ve sekonder (kardiyovasküler ölüm, angina, yan etkiler, hastaneye yatma ve kan basıncı kontrolü) sonlanım noktaları iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Diltiazem temelli tedavi ile beta-bloker/diüretik temelli tedavinin karşılaştırıldığı ve 50-74 yaş aralığındaki 10916 hastanın alındığı, 2000 yılında yayınlanan NORDIL (Nordic Diltiazem) çalışmasında kombine primer sonlanımda (inme, Mİ, kardiyovasküler ölüm) fark bulunmamıştır.^[23] Bu çalışmada ilaçlar her iki grupta eşit oranda tolere edilmiştir.

Lacidipine ile atenolölün karşılaştırıldığı ve gerektiğinde tiyazid diüretigin eklendiği, 45-75 yaş arası 2334 hastanın alındığı ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) çalışmasında, her ne kadar lacidipine karotid intima-media kalınlığı üzerine daha etkili bulunmuş ise de, atenolöl ile lacidipinin kan basıncını düşürücü etkileri benzerdir ve kardiyovasküler olaylar farklı değildir.^[24] Dahası ELSA'da, 24 saatlik kan basıncı takibi yapılan olgularda, atenolöl ile sağlanan kan basıncı düşüşü daha fazladır. Anılan çalışmada, her iki grupta hastaların yaklaşık üçte birine tiyazid verilmiştir.

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) çalışması son zamanlarda yayınlanan önemli çalışmalardan biridir. Bu çalışmada ARB ve diüretik (losartan+hidroklorotiyazid) ile beta-bloker ve diüretik (atenolöl+hidroklorotiyazid) kombinasyonları karşılaştırılmıştır.^[25] Çalışmaya, elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi saptanan hipertansif hastalar alınmıştır. Kan basıncında benzer düşme sağlanmasına rağmen, primer sonlanım noktaları (kardiyovasküler mortalite, Mİ ve inme) losartan grubunda daha düşük bulunmuştur [rölatif risk 0.87 (%95 güven aralığı 0.77-0.98), p=0.021]. Ancak, losartanın primer sonlanımdaki üstünlüğü inmedeki %25'lik azalmaya bağlıdır. Kardiyovasküler mortalite ve Mİ'deki azalma iki grup arasında farklı değildir. Buna karşın, diyabetik alt grupta inmede fark bulunmazken, bu kez kardiyovasküler ölüm losartan grubunda daha düşük bulunmuştur. Dikkat çekici bir nokta da, sol ventrikül hipertrofisindeki gerilemenin losartan ile daha fazla olmasına rağmen, kardiyovasküler mortalite ve Mİ'nin benzer bulunmuş olmasıdır. Ventrikül hipertrofisindeki gerileme ile inmedeki azalma arasında ne tür bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Aslında LIFE çalışmasını, losartan ile atenolölün karşılaştırılması olarak değerlendirmek yerine, losartan ve diüretik ile atenolöl ve diüretik kombinasyonlarının karşılaştırılması olarak değerlendirmek daha doğru olabilir.^[26] Çünkü, hastaların yaklaşık %90'ı kombinasyon tedavisi almıştır ve losartan veya atenolöl dozu artırılmadan önce diüretik eklenmiştir. Anjiyotensin reseptör blokleri ile diüretik kombinasyonu, beta-bloker ile diüretik kombinasyonuna göre daha iyi bir sinerji sağlayabilir.

Hipertansiyon kılavuzları ne diyor?

Yukarıda adı geçen meta-analizler ve büyük ilaç çalışmalarının değerlendirilmesi sonucu, Avrupa Kardiyoloji Derneği hipertansiyon kılavuzu, antihipertansif tedavinin yararının kan basıncını düşür-

mekte kullanılan ilaç grubundan ziyade, kan basıncının düşürülmesine bağlı olduğunu belirtmekte; bazı hasta grupları ve bazı etkiler açısından ilaç grupları arasında farklılıklar olsa da, özel bir endikasyon olmadığı zaman, beş ilaç grubundan herhangi birinin hipertansiyon tedavisine başlama ve idame etmede kullanılabileceğini önermektedir.^[27] 1993 yılında yayınlanan 5. Amerikan Hipertansiyon kılavuzunda^[7] (JNC - Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)ve 1997'de yayınlanan 6. kılavuzda,^[8] komplike olmayan hipertansiyonda diüretik veya beta-bloker ile tedaviye başlanması önerilmiştir. Ancak, 60 yaş üzerindeki hastalarda beta-blokerlerin yalnız başına değil, bir diüretik ile birlikte verilmesi önerilmiştir.^[8] 2003 yılında yayınlanan 7. kılavuzda da, son yayınlanan çalışmalar da göz önüne alınarak, bazı özel sonlanım noktalarındaki farklılıklara rağmen, beş ilaç grubu ile kan basıncı düşürülmesinde elde edilen yararın benzer olduğu sonucuna varılmıştır.^[28] Yedinci kılavuzda ilk tercih olarak diüretik önerilmesi, diğer ilaçların diüretikten üstün olmaması ve diüretiklerin daha ucuz olmasına dayandırılmaktadır.

Beta-blokerler ile yan etki daha mı fazla?

Antihipertansif ilaçlarda diğer önemli bir nokta da güvenlik ve tolerabilitedir. İlaça bağlı yan etkiler kişinin yaşam kalitesini ve ilaca uyumunu etkileyebilir. Messerli ve ark.nın^[4] bir eleştirisi de, beta-blokerlerde yan etki sıklığının daha yüksek olduğudur. Antihipertansif ilaçların yan etkileri listelendiğinde beta-blokerlerin listesinin daha kabarık olduğu doğrudur. Ancak, diğer ilaçlar ile karşılaştırıldığında, beta-blokerler ile yan etki görülme sıklığının daha yüksek olduğu tezini kabul etmek mümkün görünmemektedir.

1990'dan sonra tek ilaç ile yapılan çalışmaların alındığı, yan etkilere bağlı ilaç bırakılma oranının incelendiği bir meta-analizde, yan etkiye bağlı ilaç bırakma oranı en düşük ARB'ler ve diüretiklerdedir.^[29] En yüksek oran ise KKB'lerdedir ve bunu alfa-blokerler, ACEİ ve beta-blokerler izlemektedir. Toplam yan etki incelendiğinde, en düşük yan etki oranı ARB ve ACEİ grubundadır ki, plasebodan bile daha düşük olması dikkat çekicidir. En sık yan etki KKB grubundadır ve bunu diüretikler, beta-blokerler ve alfa-blokerler izlemektedir.^[29] Örneğin NORDİL çalışmasında diltiazem ile beta-bloker/diüretik grubu eşit oranda tolere edilmiştir.^[23] ELSA'da da majör yan etkiler benzerdir.^[24] Veterans Administration Study^[15] çalışmasında KKB, ACEİ, tiyazid ve beta-bloker arasında impotans açısından fark bulunmamıştır. TOMHS ça-

lışmasında da beş ilaç grubu (ARB hariç) karşılaştırıldığında, sadece diüretikler ile impotans plaseboya göre daha fazla bulunmuş, bu fark da 48. ayda ortadan kalkmıştır.^[30]

Beta-blokerlerin periferik arter hastalığında, periferik vazokonstriksiyon yaparak kladikasyon sıklığını artırabilecekleri yönünde bir endişe varsa da, bu beklentiyi destekleyen önemli bir veri yoktur. Ayrıca, bu konu ile ilgili çalışmaların incelendiği bir meta-analiz, beta-blokerlerin periferik arter hastalığında, yürüme mesafesi veya bacak kan akımı üzerine önemli bir etkilerinin olmadığını göstermiştir.^[31]

Beta-blokerlerin zayıf olduğu noktalar

Yukarıda adı geçen 7. kılavuzda, özellikle beta 1-selektif olanlar olmak üzere, beta-blokerlerin diyabetik hastalarda monoterapideki yerlerinin açık olmadığı vurgulanmaktadır.^[28] Ancak, hasta diyabetik bile olsa, daha önce Mİ geçirmiş ise veya kalp yetersizliği varsa beta-blokerler yararlıdır. LIFE çalışmasında olduğu gibi, inmeyi önlemede daha az etkili olabilmeler. Beta-blokerler diyabetiklerde glikoz kontrolünü zorlaştırabilir, hipoglisemi semptomlarını baskılayabilirlerse de, bu sorun ile kolayca baş edilebilir ve diyabet, beta-bloker kullanımına kontrendikasyon oluşturmaz.

Birçok çalışmada, beta-blokerler ile karşılaştırıldığında, anjiyotensin blokerleri (ACEİ ve ARB) ile yeni diyabet gelişiminin daha az meydana geldiği gösterilmiştir.^[32-33] Ancak, ACEİ ve ARB'lerin yeni diyabet gelişimini önlemede, beta-blokerler yanında, diüretiklerden ve KKB'lerden de üstün olduğu görülmektedir.^[34] Tip 2 diyabetiklerde, ACEİ (captopril) temelli tedavi ile beta-bloker (atenolol) temelli tedavinin karşılaştırıldığı UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında kardiyovasküler sonlanım noktalarında fark bulunmamıştır.^[35] UKPDS çalışmasında ACEİ ile beta-bloker arasında renal koruma açısından da fark bulunmamıştır.^[36] Buna karşın, LIFE çalışmasında ARB (losartan), beta-blokere (atenolol) göre, diyabetiklerde yeni belirgin proteinüri gelişimini daha iyi önlemiştir.^[25] Diyabetik olmayan Afrika kökenli Amerikalıların alındığı AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group) çalışmasında ACEİ, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı önlemede, beta-blokere üstün bulunmuştur.^[37]

Değişik ARB'ler ile atenololün karşılaştırıldığı bir dizi çalışmada, sol ventrikül hipertrofinin gerilemesi ARB'ler ile atenololden fazla bulunmuştur.^[27] Hipertrofiye en çok gerileme sağlayan ilaç grubu

ACEİ, daha sonra diüretik ve KKB, en az ise beta-blokerlerdir.^[28] Buna karşın, TOMHS ve Veterans Administration Study monoterapi çalışmalarında sol ventrikül kütlesi gerilemesinde en etkili olanın diüretik olduğu bulunmuştur.^[38,39]

Sonuç olarak, altı antihipertansif ilaç grubunun (diüretik, beta-bloker, KKB, ACEİ, ARB ve alfa-reseptör blokerleri) kan basıncını düşürme etkilerinin eşit olduğu kabul edilmektedir. İlaç seçimi hastanın risk profiline ve eşlik eden hastalıklara (yaş, hiperkolesterolemi, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet, astım, nefropati, ateroskleroz, kalp yetersizliği) göre yapılmalıdır. Kan basıncını kontrol altına alabilmek için, hastaların yaklaşık üçte ikisinde iki veya daha fazla ilaç kullanılması zorunluluğu göz önüne alındığında, hangi ilaç yerine, hangi kombinasyon sorusu daha önemli gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Messerli FH, Grossman E. Diuretics, beta-blockers, and gin and tonic. *Eur Heart J* 1999;20:25-30.
2. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers and diuretics: to use or not to use. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):157-163.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-7.
4. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension-the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:870-3.
5. Beevers DG. Beta-blockers for hypertension: time to call a halt. *J Hum Hypertens* 1998;12:807-10.
6. Struijker-Boudier HA. The right drug and the right dose. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 2):S31-6.
7. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-83.
8. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
9. Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J, et al. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ* 1993;306:983-7.
10. Aronow WS. Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium antagonists in treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000;11:331-8.
11. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infar-

- tion-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
12. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287:883-9.
 13. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270: 713-24.
 14. Perry HM Jr, Bingham S, Horney A, Rutan G, Sambhi M, Carmody S, et al. Antihypertensive efficacy of treatment regimens used in Veterans Administration hypertension clinics. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Hypertension* 1998;31:771-9.
 15. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
 16. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
 17. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289: 2534-44.
 18. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-64.
 19. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 20. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
 21. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055-76.
 22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
 23. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
 24. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
 25. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
 26. Julius S. Bringing VALUE to LIFE. *Eur Heart J* 2003;5(Suppl C):5-8.
 27. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 29. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001;21:940-53.
 30. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):8-14.
 31. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151:1769-76.
 32. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.

33. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
34. Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:509-12.
35. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
36. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
37. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
38. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.
39. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997;95:2007-14.