

## Hipertansiyonda karşılanmamış gereksinimler

### Unmet needs in hypertension

Dr. Hüseyin Altuğ Çakmak, Dr. Eren Arslan,<sup>1</sup> Dr. Serap Erdine

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Hipertansiyon bütün dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bütün dünyadaki hipertansiyon prevalans tahminleri 1 milyar kişiye yaklaşmaktadır. Kan basıncını (KB) düşürmede etkili tıbbi tedaviler neredeyse 50 yıldır kardiyovasküler tıbbın tedavi araçları arasındadır. Ne var ki, hipertansiyonun kontrol altına alınma oranları kabul edilebilir düzeyde değildir. Hipertansiyonun zor kontrol altına alınmasının başlıca nedenlerinden biri bu hastalığın kronik bir hastalık olmasıdır. Farklı yollardan ulaşılmaya çalışılan hipertansiyonun kontrol altına alınması ve optimum kan basıncı hedefi, arteriyel hipertansiyon ile organ hasarı arasındaki kardiyak, vasküler ve renal düzeylerdeki bağlantı nedeniyle büyük önem taşır. Hipertansiyon araştırmalarının önemli bir bölümü, KB'nin akut ve kronik olarak düzenlenmesinde temel mekanizma olan renin anjiyotensin sistemi (RAS) üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde başta direkt renin inhibitörleri olmak üzere yeni antihipertansif ilaçlardan beklenen, hipertansiyon etiolojisinde önemli rolü olan RAS üzerinde klinik anlamda daha etkili bir kan basıncı kontrolü sağlaması ama aynı zamanda hedef organ hasarını engelleyici bir rol oynamasıdır.

Yüksek prevalansı ve yol açtığı hastalık riski artışına bağlı olarak, hipertansiyon bütün dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu hastalık, mortalite risk faktörleri listesinin ilk sırasında yer almasının yanı sıra hastalık yüküne ilişkin risk faktörleri arasında da üçüncü sıradadır.<sup>[1]</sup> Hipertansiyon aynı zamanda dünyada en yaygın kardiyovasküler (KV) hastalık olup gelişmiş ülkelerdeki erişkin nüfusun %20-50'sini etkilemektedir.<sup>[1]</sup>

2000 yılında dünyadaki erişkin nüfusun %26.4'ünde (erkeklerde %26.6 ve kadınlarda %26.1) hipertansiyon bulunmaktaydı ve 2025 yılında popülasyonun %29.2'sinin (erkeklerde %29.0 ve kadınlarda

Hypertension is considered one of the world's most important health problems. Approximately 1 billion people is the estimated prevalence of hypertension in the world. Almost for 50 years, effective medical treatment in reducing blood pressure are among the tools of cardiovascular medical treatment. However, control rates of hypertension is not at an acceptable level. One of the main causes of the difficulty to take hypertension under control is that this disease is a chronic disease. Control of hypertension and the goal of optimum blood pressure is of crucial importance because of the association between arterial hypertension and organ damage in terms of cardiac, vascular and renal functions. An important part of research on hypertension has concentrated on renin angiotensin system (RAS), as a basic mechanism in regulating acute and chronic blood pressure. Today, what is expected from new antihypertensive drugs and direct renin inhibitors in particular is to provide significantly more effective blood pressure control as well as preventing target organ damage, by acting on the RAS which has an important role in the etiology of hypertension.

%29.5) hipertansif olacağı öngörülmüştü. 2000 yılında yayımlanan tüm dünyada yapılan bu araştırmanın sonuçlarına göre, ülkemizdeki hipertansif oranı %29.6'dır (erkeklerde %26.0 ve kadınlarda %34.1). Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artarak, 50 yaşından sonra keskin bir biçimde yükselir ve hastalık, bu popülasyonun %50'sini etkiler.<sup>[2]</sup> Bütün dünyadaki hipertansiyon prevalans tahminleri 1 milyar kişiye yaklaşmaktadır. Her yıl yaklaşık 7.1 milyon ölüm vakasının hipertansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>[3]</sup>

Bütün dünyada hipertansiyon prevalansının bölgesine yüksek oluşu günümüzdeki kardiyovasküler hastalıklar pandemisine katkıda bulunan en önemli

faktörlerden biridir. Son yüzyıl boyunca elde edilen gelişmeler sonucunda kardiyovasküler kökenli hastalıkların küresel hastalık yüküne en önemli katkılardan birini yaptığı ortaya konmuştur. Artık kardiyovasküler hastalıkların bütün dünyadaki ölüm vakalarının %30'undan sorumlu olduğunu biliyoruz.<sup>[2]</sup>

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre kan basıncı (KB) kontrolünün yeterli düzeyde sağlanamaması, inme vakalarının üçte ikisinden ve iskemik kalp hastalıklarının da yarısından sorumludur.<sup>[3]</sup> Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, yüksek KB'nin kadın ve erkeklerde koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetersizliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetersizliği açısından en önemli risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır.<sup>[4-7]</sup> Sistolik KB'deki her 20 mmHg'lık ve diyastolik KB'de her 10 mmHg'lık artış, hem KKH'ye hem de inmeye bağlı ölüm oranlarını iki katına çıkarmaktadır. Kan basıncı yüksek olanlarda KKH açısından risk faktörlerinin (diyabet, insülin direnci, dislipidemi) ve farklı derecelerdeki hedef organ hasarının normotansif bireylere kıyasla daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>[6-9]</sup>

Kan basıncını düşürmede etkili tıbbi tedaviler neredeyse 50 yıldır kardiyovasküler tıbbın tedavi araçları arasındadır. Aslında hipertansiyon tedavisinin son 20-30 yıl boyunca Kuzey Amerika ve Avrupa'da inme ve kalp krizi oranlarını düşürmüştüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte hipertansif hastalarda farkındalık, tedavi ve kontrol oranları düşüktür. Dünyada şu anda hipertansiyonu olan bireylerin ancak %50'si hipertansif olduğunun farkına varmakta ve bunların %50'si antihipertansif tedavi almakta, antihipertansif tedavi alanların ise ancak %50'sinde hipertansiyon kontrol altına alınabilmektedir.<sup>[10]</sup> Hipertansiyona ilişkin farkındalık oranı ABD'de hipertansiyonu olan kişilerde %50'den %70'e ulaşmış bulunmaktadır. Buna paralel olarak tedavi alan hipertansif hastaların oranı da %31'den %59'a yükselmiştir. Avrupa'daki rakamlar da benzer düzeydedir. Ne var ki, hipertansiyonun kontrol altına alınma oranları kabul edilebilir düzeyde değildir. Bundan 20 yıl önce ABD'de hipertansiyonun kontrol altına alınma oranı %29 iken, bugün ancak %34'e ulaşmıştır. Avrupa'daki hipertansiyon tedavi oranları ABD'dekinden de düşüktür. Avrupa'daki hipertansif hastaların sadece %8'inin hipertansiyonu kontrol altındadır.<sup>[3]</sup>

Türkiye'de en son yapılmış olan PatenT<sup>[11]</sup> çalışması verileri ile HinT<sup>[12]</sup> çalışması verilerine göre, Türkiye'de hipertansiyon son derece sık görülen ancak yeterince tedavi edilmeyen bir sağlık sorunu-

dur. Türkiye'de hipertansiyonun yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş prevalansı %31.8'dir (kadınlarda %36.1; erkeklerde %27.5).<sup>[11]</sup> Hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde 2003 verilerine göre %8 iken,<sup>[11]</sup> 2007 verilerine göre %14'tür.<sup>[12]</sup> Antihipertansif tedavi alanlarda ise 2003 verilerine göre %21,<sup>[11]</sup> 2007 verilerine göre %27'dir.<sup>[12]</sup> 2003 yılında, 2007 yılına kıyasla bu oranların düşük olmasında, farkındalık düzeyinin düşük olmasının yanı sıra, hastalara tedavi verilmemesi ya da etkin ve yeterli tedavi verilmemesi de rol oynamaktadır. Sonuç olarak rakamlardan da anlaşıldığı üzere hem dünyada hem de ülkemizde hipertansiyonun kontrol altına alınma oranları çok düşüktür.

Hipertansiyonun zor kontrol altına alınmasının başlıca nedenlerinden biri, bu hastalığın kronik bir hastalık olmasıdır. Dislipidemi ve diyabet tedavisinde de benzer sorunlar yaşanmaktadır.<sup>[13]</sup> Her gün genellikle birden çok ilaç kullanılması, bu ilaçların günün değişik saatlerinde alınması, hasta popülasyonunun yaş ortalamasının artması tedaviye uyumu olumsuz yönde etkilemektedir. Hastanın hastalığını kontrol altına alacağına inancı ve hastalığa karşı olumlu duygusal yanıt, uyumu kolaylaştırır.<sup>[14]</sup> Tedaviye uyumun hastalığın seyrinde çok önemli etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Uyumu artırmada yardımcı olacak bazı yöntemler arasında: 1) Hastanın hem sözel hem de yazılı olarak bilgilendirilmesi, 2) Hastanın tedaviye uyum konusunda yöreklendirilmesi, 3) Doz ve hap sayısının en aza indirilmesi, 4) İyi tolere edilebilen ilaçların seçilmesi, 5) Olabildiğince düşük maliyet, 6) Ailenin de tedaviye uyumunun sağlanması, 7) Çeşitli hatırlatma yöntemleri (bilgisayar, alarm, takvim, vs...), sayılabilir.

Hastanın tedaviye uyumunun ötesinde, hipertansiyona sıklıkla eşlik eden diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, ileri yaş, böbrek yetersizliği gibi önemli komorbidite ve faktörler tedaviyi zorlaştırır ve komplikasyonları artırır. Metabolik sendromun hipertansiyonla birlikte bulunması kardiyovasküler ve renal hastalık riskini artırır.<sup>[15]</sup> Hipertansiyon diyabet hastaları arasında, genel popülasyondaki oranın iki katından daha sık görülür. Tip 1 diyabet hastalarının %10-30'unu ve tip 2 diyabet hastalarının %60-80'ini etkiler. Ayrıca hipertansiyon glikoz tolerans bozukluğu olan bireylerin %20-40'ında görülmektedir.

Diyabette hipertansiyonun varlığı, gerek makrovasküler gerekse mikrovasküler komplikasyonları şiddetlendirir. Kan basıncının ölümcül koroner kalp hastalığı riski üzerindeki etkisi, diyabeti olanlarda olmayanlara kıyasla 2-5 kat daha fazladır ve hiper-

tansiyon diyabetin sol ventrikül kütlesi ve işlevini bozucu etkisini artırır. Nefropati ve son evre böbrek yetersizliği riskleri de hipertansiyon ile 2-3 kat artış gösterir. İleri yaştaki bireylerde hipertansiyonun başta inme, serebrovasküler bozukluk olmak üzere birçok vasküler bozukluğa neden olduğu açıktır; bu nedenle mutlaka uygun antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmesi gerekir. Böbrek yetersizliğinde özellikle antihipertansif olarak RAS inhibitörlerinin kullanılmaması veya kısıtlı kullanılması, hipertansiyona bağlı sol ventrikül remodelling'i başta olmak üzere, gelecekte kalp yetersizliği oluşma riskini artıracaktır. Ayrıca hipertansiyona bağlı gelişen mikrovasküler hasarlar mevcut böbrek yetersizliğini daha da kötüleştirecektir.

Optimum kan basıncına ulaşmak için seçilecek ideal antihipertansif ilaç: etkili kan basıncı kontrolü sağlamalı, metabolik parametreleri kötüleştirmemeli tedaviye uyumu kolaylaştırmalı, olumlu yan etki profili sergilemeli, maliyet-etkin olmalı, diğer ilaçlarla etkileşimi az olmalı, kişiye ve kişinin genotipik ve farmakogenomik özelliklerine uygun olmalı ve diğer ilaçlarla bir arada kullanıldığında kan basıncı kontrolüne olumlu katkı sağlamalıdır.

Büyük ölçekli klinik çalışmalarda antihipertansif ajanlar ile farmakolojik tedavinin kardiyovasküler hastalığa (KVH) bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hipertansiyonda çoğu zaman uzun vadeli ve yaşam boyu tedavi endikasyonu söz konusudur.<sup>[13]</sup> Farklı yollardan ulaşılmaya çalışılan hipertansiyonun kontrol altına alınması ve optimum kan basıncı hedefi, arteriyel hipertansiyon ile organ hasarı arasındaki kardiyak, vasküler ve renal düzeylerdeki bağlantı nedeniyle büyük önem taşır. Bu bağlantı, hipertansiyonun yanı sıra gelecekteki kardiyovasküler olaylara ilişkin riskin yüksek olması anlamına da gelmektedir.<sup>[9]</sup>

Bu açmazı çözmek üzere yola çıkan hipertansiyon araştırmalarının önemli bir bölümü, KB'nin akut ve kronik olarak düzenlenmesinde temel mekanizma olan renin anjiyotensin sistemi (RAS) üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>[16]</sup> Renin anjiyotensin sistemi beş ayrı antihipertansif ilaç sınıfının hedefinde yer alır: beta blokerler, direkt renin inhibitörleri (DRİ'ler), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi'ler), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) ve aldosteron inhibitörleri. Bu ilaçlar renin sekresyonunu, reninin enzimatik aktivitesini, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü, anjiyotensin II reseptörlerini ya da aldosteronun etkisini inhibe eder.<sup>[17]</sup>

Renin anjiyotensin sistemi kardiyovasküler homeostasisin başlıca düzenleyicisidir. ACEi'ler ve ARB'ler anjiyotensin II'nin sırasıyla, oluşumunu ve aktivitesini inhibe ederek bu sistemi bloke eder. Her ne kadar her iki ilaç sınıfının da etkili olduğu gösterilmişse de bu ilaçlar RAS'ı tamamen bloke edemez<sup>[17]</sup> ve plazma renin aktivitesinde (PRA) reaktif bir yükselmeye neden olur.<sup>[16]</sup> ACEi'ler uygulandığında artan anjiyotensin I düzeyleri ACE inhibisyonundan 'kaçış' olasılığına yol açar çünkü anjiyotensin I, ACE'den bağımsız yollar aracılığıyla anjiyotensin II'ye dönüştürülebilir.<sup>[16]</sup> ACEi ve ARB'ler ile yapılan klinik sonuçlar nispi bir risk azalması saptanmış olmakla birlikte hastaların hala önemli bir bölümü rezidüel risk altındadır.

Buna karşın, DRİ'ler RAS'ı hız kısıtlayıcı basamağında bloke ederek renin oluşumuna engel olur. Renin RAS döngüsündeki kendi oluşumunu izleyen, anjiyotensin II üretimine ve bunun ardından da anjiyotensin II reseptörlerinin uyarılmasına yol açan bütün olaylardan sorumludur. Renin anjiyotensin sisteminin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağında etkili olan tek enzim renin olduğu için<sup>[17]</sup> DRİ'lerin bu sistemi baskılamının en optimum yolunu sağladığı öne sürülmektedir.<sup>[16,18,19]</sup>

Nitekim DRİ'lerin ilk ilacı aliskiren ile yapılan klinik çalışmalar cinsiyet, yaş, diyabet, metabolik sendrom, obezite gibi farklılıklardan etkilenmeksizin, etkin kan basıncı düşüşü sağlandığını göstermektedir. Optimum RAS baskılaması ile aşırı sempatik aktivasyon ve bunun oluşturacağı sistemik vazokonstriksiyon ortadan kaldırılacak, aldosterona bağlı aşırı su ve tuz tutulumu önlenecek, sistemik damar endotelinde anjiyotensin II'ye bağlı oluşan vasküler proliferasyon ve remodelling de önlenmiş olacaktır. Bütün bu parametrelerin düzenlenmesi de optimum kan basıncına ulaşılmasına yardımcı olacaktır.<sup>[20]</sup>

Günümüzde direkt renin inhibitörleri de dahil olmak üzere yeni antihipertansif ilaçlardan beklenen, hipertansiyon etiolojisinde önemli rolü olan RAS üzerinde klinik anlamda daha etkili bir kan basıncı kontrolü sağlaması, ama aynı zamanda hedef organ hasarını engelleyici bir rol oynamasıdır. Bu beklentilerin gerçekleşmesiyle doğru orantılı olarak hipertansiyon tedavisindeki karşılanmamış gereksinimler kavramı giderek gündemimizden uzaklaşacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004;22:11-9.

2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
3. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:221-8.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
5. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
6. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24.
7. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085-91.
8. Cardiovascular disease risk factors: new areas for research. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;841:1-53.
9. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-14.
10. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? *J Hypertens* 2000;18:1348-9.
11. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.
12. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk hipertansiyon insidans çalışması (HinT). 2008.
13. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62:76-87.
14. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004;18:607-13.
15. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008;26:1891-900
16. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26:589-99.
17. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2009;23:495-502.
18. Dahlöf B, Anderson DR, Arora V, Bush C, Keefe DL. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9(Suppl A):A157;P-376.
19. Prescott M, Bush C, Arora V, Anderson D, Keefe D. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides effective blood pressure (BP) lowering with placebo-like tolerability in obese patients with hypertension. *Int J Obes* 2007;31(Suppl 1):S99. T2:PO.87.
20. Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005;23:1311-25.

#### **İlgi çakışması bildirimi**

Yazar çeşitli projelerde Novartis A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

#### **Conflict of interest statement**

*The author has provided professional consulting for Novartis Inc. in some projects.*