

Editöryal Yorum

2007 Avrupa Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu

2007 European Hypertension Guidelines

Dr. Fatih Sinan Ertaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geçtiğimiz Haziran ayında Avrupa'nın iki büyük kuruluşu olan Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin (European Society of Cardiology-ESC; European Society of Hypertension ESH) ortaklaşa hazırladıkları Avrupa Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu^[1] yayımlandı. Kılavuzun en çarpıcı yönlerini başlıklar halinde özetleyecek olursak:

Yeni kılavuzun eskisinden farkı

2007 yılı ESH/ESC Kılavuzu'nda göze çarpan en belirgin farklılık, hipertansiyon tanısı için uygun biçimde kan basıncı ölçümü yanı sıra toplam kardiyovasküler (KV) riskin belirlenmesi ve tedavi stratejisinin buna dayandırılmasıdır. Ayrıca, tedaviye başlamak için eşik kan basıncı (KB) ve hedef KB değerleri de yenilenmiştir. Kanıtların daha güçlü olması nedeniyle, yüksek riskli bireylerde KB hedefinin artık <130/80 mmHg olması gerektiği, ilaveten bu tür hastalarda antihipertansif tedavi yanı sıra aspirin ve statin tedavi seçeneklerinin gerekliliği de kılavuz tavsiyeleri arasına girmiştir.

Toplam KV risk değerlendirilmesinde önceki kılavuzdan farklı olarak bir noktanın altı özenle çizilmektedir. Şöyle ki; bilindiği gibi toplam risk bir bireyin gelecek 10 yıl içindeki sahip olduğu "mutlak risk"tir. Ancak, yaşın risk belirlenmesindeki önemi nedeniyle, genç bireylerin çok az bir kısmı yüksek toplam KV riske sahip olmaktadır. Bu nedenle, çoğu genç birey düşük toplam riske sahip gözüktüğünden tedavi alamamaktadır. Bununla birlikte, riskin yaşam boyu etkisi hesaba katıldığında bu kişiler gelecekte yüksek riskli olmaktadır. Örneğin, böyle bir kişi 20

yıl sonra kısmen geri dönüşümsüz bir durumla karşıımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle, kılavuz genç bireylerde tedaviyi yönlendirmede "rölatif risk" in daha iyi olduğunu ifade etmektedir. Bu da toplumdaki ortalama riske göre bireyin riskinin artmış olup olmadığıdır. Özetle, kılavuz tedaviye karar verirken yaşlılarda "mutlak", gençlerde "rölatif" riskin kullanılmasını önermektedir.

Kan basıncı sınıflaması

Yeni kılavuz 2003 versiyonundaki (1999 WHO/ISH ve 1997 JNC VI'nin dayandığı sınıflamadır) sınıflamanın aynısını önermektedir. Sınıflama, optimal, normal ve yüksek normal kan basıncı yanı sıra hipertansiyonu üç evreye ayırmaktadır. Eskiden olduğu gibi, izole sistolik hipertansiyon ayrı bir kategori olarak ele alınmıştır. Farklı olarak, düşük diyastolik kan basıncının eşlik etmesi ilave bir risk (geniş nabız basıncının "vasküler stiffness" in bir göstergesi, yani subklinik bir organ hasarı varlığı) olarak kabul edilmektedir. İzole sistolik hipertansiyon da evrelere göre sınıflandırılmalıdır (evre 1, 2, 3). İlginç olarak, kılavuz yazarlarının JNC 7'de önerilen "prehipertansiyon" kategorisini dikkate almadıkları fark edilmektedir. Geniş bir kesimin daha hasta sınıfı içine çekilme riski ve bunun neden olacağı anksiyete ve bu durumun gereksiz doktor vizitlerine yol açabileceği endişesi kılavuz yazarlarının bu konudaki gerekçeleri olarak özetlenebilir.

İlaç tedavisi için esnek eşik değer

Kılavuz tedaviye başlama eşliğini tüm hipertansiflerde >140/90 mmHg olarak belirlemiş, yüksek

riskli bireylerde <140/90 mmHg'nin altında da tedaviye başlanabileceğini belirtmiştir. Yani, bir önceki kılavuzda "normotansif" olarak tanımlanmış kimselerde ilaç tedavisine başlanabileceği bu kılavuzda farklı bir durum olarak göze çarpmaktadır. Bu durum kılavuzda "esnek eşik", yani duruma özgü farklılık gösterebilen tedavi eşiği olarak ifade edilmektedir.

Esnek eşiğin dayanağı yine toplam KV risk olmaktadır. Yeni kılavuz hekimlere riskin tayininde basitleştirilmiş bir yöntem de tavsiye etmektedir. Bu yöntem, yüksek risk belirlenirken subklinik organ hasarını da bir ölçüt olarak hesaba katmaktadır.

Subklinik organ hasarı

Bilindiği gibi, hipertansiyona bağlı çeşitli organlardaki subklinik değişiklikler KV sürecindeki ilerlemeyi göstermekte ve klasik risk faktörlerinin ötesinde risk artışına yol açmaktadır. Hipertansif kişilerde subklinik organ hasarının daha önce sanılandan daha sık olduğunun yakın dönemde anlaşılması nedeniyle, kılavuz da bu duruma daha fazla vurgu yapmakta ve organ hasarının ortaya çıkarılmasında rutin ve rutin dışı birçok yöntem önermektedir. Var olan rutin testlerden olan EKG ve serum kreatinin (>1.4 mg/dl) yanı sıra yeni rutin testler olarak kreatinin klirensi, tahmini glomerül filtrasyon hızı (<60 ml/dk) ve mikroalbuminüri (dipstick ya da mikroskobik) tetkikleri göze çarpmaktadır. Bu testlerin rutin tavsiye listesinde yer almasının nedeni, basit ve ucuz olmaları yanında hem KV hem de renal prognoz tahmininde iyi belirleyici olmalarıdır.

Ekokardiyografi, karotis ultrason, fundoskopi gibi rutin dışı olsa da yapılması önerilen testler arasında iki yeni test görmekteyiz: Karotis-femoral nabız dalga hızı (>12 m/sn) ve ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi (<0.9). İlki arteriyel sertliği yansıtırken, ikincisi ilerlemiş aterosklerotik hastalık varlığına işaret etmektedir.

Tavsiyeler arasında, organ hasarının tedavi süresince periyodik olarak araştırılması da yer almaktadır. Bir hipertansiyon kılavuzunda ilk kez karşılaştığımız bu tavsiyenin gerekçesi şu şekilde özetlenmiştir: Tedaviye bağlı olarak organ hasarındaki değişim olay sıklığındaki değişme ile ilişkilidir; bu nedenle, hasardaki düzelme korunmanın bir işaretidir. Böylesi bir uygulama, hekime uyguladığı tedavinin yararlı olup olmadığını test etme imkanı sunmaktadır. Tedaviye yanıtın süratle görüldüğü mikroalbuminüri için birkaç ayda bir değerlendirme yapılması tavsiye edilirken, sol ventrikül hipertro-

ESH/ESC 2007 Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu'ndaki temel noktalar:

Hipertansiyon tanımı ve sınıflaması

- (i) Hipertansiyon tanı ve tedavisi uygun biçimde kan basıncı ölçümüne ek olarak toplam kardiyovasküler (KV) risk değerlendirmesi esasına dayanmalıdır.
- (ii) Tedaviye karar verirken yaşlılarda "mutlak risk", gençlerde "rölatif risk" kullanılmalıdır.
- (iii) Hipertansiflerde, korunmada bizzat kan basıncı düşürmenin önemi vurgulanmalıdır.
- (iv) 2003 ESH/ESC Kılavuzunda önerilen kan basıncı sınıflaması aynı şekilde korunmakla birlikte üç fark göze çarpmaktadır:
 - Eğer sistolik ve diyastolik kan basınçları farklı kategorideki değerlere düşerse, tedaviye karar vermek ve tedavi etkinliğini tahmin etmek için kullanılacak olan toplam KV risk değerlendirmesinde yüksek kategorideki rakam kullanılmalıdır.
 - İzole sistolik hipertansiyon da evrelere göre sınıflandırılmalıdır (evre 1, 2, 3). Düşük diyastolik kan basıncının eşlik etmesi ilave bir risk olarak kabul edilmelidir.
 - Hipertansiyon tanı ve tedavisinde eşik değer için esnek olunmalı, ölçülen kan basıncı değerine ve toplam riske dayalı karar verilmelidir.
 - Çeşitli risk faktörlerine (diyabet ya da hedef organ hasarı gibi) sahip olanlar (yüksek normal kan basıncında bile) yüksek risk kategorisinde kabul edilmelidir.

fisinin EKO ile takibinin 1-2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir.

Metabolik sendrom

Metabolik sendromun kılavuzda patogenetik bir antite olarak kabul edilmeyip, yüksek kan basıncının sıklıkla eşlik ettiği ve kardiyovasküler riski artıran bir risk faktörü topluluğu olarak ele alındığını görmekteyiz. Kılavuz metabolik sendrom ölçütleri olarak ADA'nın önerdiği yeni ölçütleri değil, ATP III'ün 2001 yılında önerdiği ölçütleri kullanmıştır.

Tedavi

Kılavuz, hastaların tümünün yaşam biçimi değişikliğine (YBD) mümkün olduğunca uyum göstermelerini tavsiye etmekle birlikte, uyum düşüklüğünün ve tedaviye yanıtın hayli değişken olduğunun da bilindiğini vurgulamakta; bu nedenle, ilaç tedavisine gecikmeden, zamanında ve yakın takip altında başlanmasını önermektedir. Örneğin, düşük KV riskine sahip bireylerde YBD ile hasta birkaç ay takip edilebilir. Ancak, yaşam boyu rölatif riskin yüksekliği dikkate alındığında, YBD ile KB normale gerileme-

Tedavinin hedefi/amacı

- (i) Kardiyovasküler olayları önlemek ve riski azaltmak için kan basıncını düşürmek.
- (ii) Organ hasarını önlemek.
- (iii) Diyabet ya da proteinüri gibi yüksek risk gösteren durumların ortaya çıkışını önlemek.

Tedavi

- (i) İlaç tedavisine başlamak için “esnek eşik” kavramı: Tüm hipertansiflerde >140/90 mmHg, yüksek riskli olanlarda <140/90 mmHg.
- (ii) Bir önceki kılavuzda normotansif olarak kabul edilen bireylerde de ilaç tedavisine başlanabilir.
- (iii) Yaşam biçimi değişikliği herkese tavsiye edilmeli.
- (iv) Antihipertansif tedaviye başlamada ve sürdürmede değişik sınıflardan ilaçlar kullanılabilir.
 - Kanıtlar, en çok faydayı elde etmek için, tedaviye başlarken seçilecek ilaçtan ziyade kan basıncını düşürmenin önemini desteklemektedir.
- (v) Kanıtlar koşullara özgü bir ilacın diğerine üstün olabileceğini desteklemektedir; bu duruma kılavuzda değinilmiştir.
- (vi) Kombinasyon tedavisi çok iyi bir başlangıç tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

- (vii) Yüksek riskli hastalarda, ilk 6 ay içindeki kan basıncı düşme seviyesi, olayları önlemede hayati öneme sahiptir.
- (viii) Diyabet, böbrek hastalığı, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olanlarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.
- (ix) Özel durumlardaki tedavi yaklaşımı, duruma özgü basitleştirilmiş tavsiyeler halinde kılavuzda ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Organ hasarının tanımlanması

- (i) Çok daha fazla kanıt, organ hasarı varlığını göstermede rutin ve rutin dışı tavsiye edilen testlerin kullanımını desteklemektedir.
- (ii) Multiorgan hasarı kötü prognozla seyrettiğinden, farklı dokulara ait organ hasarı (kalp, damarlar, böbrek, beyin) olup olmadığı gösterilmelidir.
- (iii) Organ hasarının değerlendirilmesinde kullanılan rutin testler şunları içermektedir: mikroalbuminüri, serum kreatinin seviyesi, tahmini glomerül filtrasyon hızı, tahmini kreatinin klirensi.
- (iv) Rutin dışı tavsiye edilen organ hasarı değerlendirme yöntemleri içerisine ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi ve nabız dalga hızı dahil edilmiştir.
- (v) Organ hasarı tedavi süresince mutlaka değerlendirilmelidir.

diye ilaç tedavisine derhal başlanmalıdır. Yüksek riskli hipertansiflerde ise, YBD ile eşzamanlı olarak antihipertansif ilaç tedavisine başlanmalıdır.

Kılavuzda tedavi stratejisi bakımından en çarpıcı ifade olan “antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup, büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir” cümlesi kılavuz yazarlarının bakış açısını özetlemektedir. Kan basıncı düşüş derecesi ile fayda arasındaki doğrudan ve yakın ilişkiye dikkat çeken kılavuz, ilaç altında KB <140/90 olan bireylerde ortaya çıkan faydanın kullanılan tedavi tipinden bağımsız olduğunu ileri sürmektedir. Buradan hareketle, ilaç seçiminde ise yaklaşım şu şekildedir: Ti-yazid tipi diüretikler (klortalidon ve indapamid dahil), kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, ARB’ler ve beta-blokerlerin hepsi tedaviye başlarken monoterapi ya da kombinasyon şeklinde ve uygulama sırası fark etmeden kullanılabilir. Hepsi KB’yi yeterli biçimde düşürebilir, kardiyovasküler olayları anlamlı ve önemli ölçüde azaltabilir.

Beta-bloker kullanımı

Bilindiği gibi, İngiliz hipertansiyon kılavuzu beta-blokerin başlangıç tedavisinde iyi bir seçenek olmadığını, tedavide dördüncü seçenek olması gerektiğini belirtmiştir. Kılavuz bu kanıtın sadece ASCOT araştırmasına dayandığını ileri sürerek, beta-bloker-

lerin faydalı olduğu konusunda başka kanıtların da bulunduğunu ve bu nedenle hem tedaviye başlarken hem de idamede kullanılması gerektiğini bildirmektedir. Kılavuzda, ALLHAT ve STOP-2 araştırmalarında diüretik ile birlikte beta-bloker kullanmanın diğer stratejilerden farklı olmadığı, INVEST’te tedaviye kalsiyum antagonisti ile başlamak ile beta-bloker ile başlamak arasında farklılık olmadığı örnek olarak gösterilmekte; ayrıca, çoğu çalışmada beta-blokerlerin diüretiklerle birlikte kullanılması nedeniyle beta-blokerlerin saf etkisini gösteren yeterli kanıt olmadığı ileri sürülmektedir.

Kombine tedavi

Kombinasyon tedavisinin önemi yeni kılavuzda bir kez daha vurgulanarak, hastaların çoğunda hedef değere ulaşmak için kombinasyon gerektiğinden, tedaviye hangi ilaçla başlanmasının çok da önemli olmadığı öne sürülmektedir. Hatta kılavuzda, “hangi ilaçla tedaviye başlanmalı?” sorusu yerine, “hangi ideal kombinasyonla tedaviye başlanmalı?” sorusunun daha akılcı olduğunun altı çizilmiştir. Kılavuza göre, evre 2 ve 3 hipertansiyonda ve çok yüksek KV riskine sahip bireylerde tedaviye iki ilaçla başlanmalıdır. Elbette ki, monoterapinin KB’yi sınırlı düşürme özelliği nedeniyle, evre 2 ve üzeri hipertansiyonda hedef KB’ye ulaşmada kombinasyon tedavisi eski-

den beri yapılan akılcı bir öneridir. Ancak, hafif yüksek KB'ye sahip olmakla birlikte, yüksek risk taşıyan bireylerde de tedaviye kombinasyonla başlanması yeni bir görüş olarak bu kılavuzda yer almaktadır. Yakın dönem kanıtlara (VALUE çalışması) dayalı bu tavsiye, böylesi bir hasta grubunda KB'nin ilk altı ay içinde kontrol edilmeyişinin yüksek KV olaylarıyla seyretmesi nedeniyle.

İlaç seçimini etkileyen faktörler

Hipertansiyona eşlik eden klinik ya da subklinik hastalık varlığı bir ilaç grubunu ötekinden üstün kılabilmektedir. Özel bazı durumlarda ve klinik koşullarda ilaç seçimi kılavuzda ayrıntılı olarak yer almıştır. Kılavuza göre, tedaviyle klinik olayların önlenmesi yanında organ hasarının kötüleşmesi ve bireyin daha yüksek riskli bir duruma geçmesi de önlenmelidir. Yüksek KV riskini yansıtan diyabet ya da atriyal fibrilasyon gelişmesinin önlenmesi veya böbrek yetersizliğindeki kötüleşmenin önlenmesi, bu duruma verilebilecek örneklerdir. Örneğin, renal korunmada RAS blokajının diğer ilaç gruplarından daha iyi sonuç verdiği iyi bilinmektedir. Metabolik sendromlarda diyabetin önlenmesinde RAS blokajı ve kalsiyum antagonistlerinin beta-bloker ve diüretiklerden üstün koruma sağladığı örnek verilebilir.

Diyabet ve hipertansiyon

Diyabetiklerde yoğun YBD önerileri yanında, diğer hipertansiflerden farklı olarak, tedaviye başlama eşiği (yüksek normal KB) ve tedavi hedefi daha düşüktür (<130/80 mmHg); eşlik eden diğer risk faktörlerine yönelik tedaviyi de (aspirin ve statin gibi) içermektedir. Tedavide tüm ilaçların (diüretik ve beta-blokerler dahil) faydalı olduğu ve denenmesi gerektiği vurgulanmakta, RAS blokajının kombinasyon içinde mutlak bulunması önerisi yanında, mikroalbuminüri ya da renal yetersizlik durumunda ilk aşamada tercih edilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir.

Kadınlarda hipertansiyon

Meta-analizlere göre, hipertansiyon tedavisinde elde edilen yarar cinsiyetten bağımsızdır. Tedavi stratejileri de genel olarak benzerdir. Tek farklılık doğur-

ganlık dönemindeki kadınlarda ilaç seçimindedir. Potansiyel teratojenik özellikleri nedeniyle, RAS blokajı yapan ilaçlar eskiden olduğu gibi bu kılavuzda da tavsiye edilmemektedir.

Kılavuzda açık kalan bazı noktalar

Kılavuz hipertansiyonda karşılaşılabilecek her bir durumu oldukça kapsamlı şekilde ele almışsa da, kanıt açığı ya da bilgi eksikliği olan veya tartışmalı alanlara da aynı ölçüde dikkat çekmektedir. Bunların bazıları son derece basit sorunlar olup önümüzdeki beş yıl içinde çözümlenebilecekken, bazıları uzun süre belirsiz kalacak gibi gözükmektedir. Bunları özetleyecek olursak:

- ACE+ARB kombinasyonu mekanistik bilinmezliğini sürdürmekle birlikte, devam eden klinik çalışmalar sonuçlanıncaya dek kullanılması tavsiye edilmemektedir.
- İskemik inme ve KB arasındaki ilişki son derece net olmasına rağmen, iskemik inme sonrası erken KB düşürme (saatler-günler) konusu halen açık değildir. Her ne kadar KB'yi düşürmenin faydası yönünde bazı kanıtlar (ACCESS çalışması) bulunsun da, kılavuz dikkatli davranılmasını tavsiye etmektedir. Devam eden çalışmaların sonucu bu konuya açıklık getirecektir.
- Özellikle yaşlılarda sık karşılaşılan postural hipotansiyon yanı sıra, yatarken hipertansiyon durumunda da nasıl bir tedavi stratejisi uygulanacağı belirsizliğini korumaktadır.
- Metabolik sendroma sahip normotansif ya da yüksek normal KB'li kişilerde ilaç tedavisi için henüz yeterli kanıt olmadığından tedavi tavsiye edilmemektedir.

Kaynaklar

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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 2007;28:1462-536.