

Geriatrik popülasyonda hipertansiyon tedavisi

Neslihan Dağlı¹, Servet Arıoğul²

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Ünitesi, Ankara

Yaşla birlikte hipertansiyon özellikle de sistolik hipertansiyon sıklığında artış izlenmektedir. Hipertansiyon tanı kriterlerinde ise yaşa göre bir değişiklik yoktur. Dolayısıyla hipertansiyonun en sık görüldüğü yaş grubu geriatrik yaş grubudur. Ancak hipertansiyon kontrolünün en kötü olduğu grup da budur [1]. "Joint National Committee (JNC VII)"nin bildirdiğine göre 50 yaş üzerinde sistolik kan basıncı (SKB)'nin 140 mmHg ve üzerinde olması, diyastolik kan basıncı (DKB) yüksekliğinden daha önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yine aynı rapora göre 55 yaşında normotansif olan bireylerin %90'ı yaşamlarının geri kalanında hipertansif olacaklardır. Bu önemli sağlık sorunu ile ilgili yapılan çalışmalarda, 80 yaşa kadar antihipertansif tedavinin yararları açık bir şekilde gösterilmiştir [2]. Yaşlılarda, kardiyovasküler riskleri daha fazla olduğu için net yararlar gençlere göre daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır [3].

İlk prospektif plasebo kontrollü çift-kör hipertansiyon çalışması 1960'lı yılların sonunda yayınlanmış olmasına rağmen 1985 yılına kadar yaşlı hipertansiflerle ilgili ciddi bir çalışma yapılmamıştır. Bu tarihten itibaren yapılmış geriatrik popülasyona yönelik hipertansiyon çalışmaları şöyle özetlenebilir:

"European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)" çalışması

Bu çift-kör, plasebo kontrollü, 60 yaş üzeri 840 hasta ile yapılmış çalışmada, başlangıç ortalama diyastolik kan basıncı 90-119 mmHg, sistolik kan basıncı 160-239 mmHg aralığındaydı [4]. Hastalar hidroklorotiazid + triamtaren grubu ve plasebo grubu olarak ayrıldı. Kan basıncı yüksek seyrederse tedavi grubu ve ona denk gelen plasebo grubuna metildopa eklendi. Ortalama 4.6 yıl takip sonunda aktif tedavi grubunda kan basınçları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştü ve total mortalite belirgin olarak azalmamasına rağmen (%9'luk azalma, p= 0.41), kardiyovasküler mortalitedeki azalma (%27'lik azalma, p= 0.037) anlamlıydı.

Yaşlı Hipertansiflerde "Coope and Warrender" çalışması

Çalışmaya tansiyonları 170/105 mmHg olan 60-74 yaş arası 884 hasta dahil edilmiştir. Hastalar yarı yarıya plasebo ve atenolol grubu olarak ayrılmıştır [5]. Tansiyon değerlerinde yeterli düşüş gözlenmediğinde atenolol grubuna bendrofluazid eklenmiştir. 4.4 yıl takip sonucunda tedavi grubunda inme insidansında %42 azalma olurken, miyokard infarktüsü (Mİ) ve total mortalitede azalma gözlenmemiştir.

“Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)”

Antihipertansif tedavi araştırmalarında milat sayılabilecek bu çalışma 1991 yılında yayımlanmıştır [6]. Dörtbinyediyüzotuzaltı adet 60 yař üzeri izole sistolik hipertansiyonu olan (SKB > 160 mmHg, DKB < 90 mmHg) hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar tedavi ve plasebo grubu olarak ayrılmışlardır. Tedavi grubuna 12.5 mg klortalidon ile başlanmış, istenen dūřuř elde edilemezse doz iki katına çıkılmış, yine dūřuř sağlamazsa rezepin veya atenolol eklenmiştir. Çalışma sonunda tedavi grubu ile plasebo grubu arasında SKB’de 11 mmHg’lık, DKB’de 3 mmHg’lık bir fark elde edilmiştir. Plaseboya göre inme riskinde %36, kardiyovasküler son noktalarda %32, koroner son noktada %27 azalma elde edilmiştir. Beř yıldı net kazanç; 30 inme/1000 kiři, 50 majör kardiyovasküler olay/1000 kişidir. İzole sistolik hipertansiyonda, kan basıncındaki dūřuřün kardiyovasküler mortaliteyi önlediğini gösteren ilk çalışmadır.

“Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)”

“STOP-Hypertension alışması”nın en büyük özelliği, diğer çalışmalardan daha yaşlı bir popülasyonla (70-84 yař) ve daha yüksek başlangıç tansiyon değerleri ile yapılmış olmasıdır [7]. SKB 180-230 mmHg, DKB en az 90 mmHg olanlar veya SKB ne olursa olsun DKB 105-120 mmHg aralığında olanlar çalışmaya alınmıştır. Hastalar tedavi ve plasebo grubu olarak ayrılmış, tedavi grubuna tiazid diüretikler veya beta-blokerler verilmiştir. Tedavi grubunda sistolik 19.5 mmHg, diyastolik 8.1 mmHg kan basıncı dūřuřu sağlanmış ve inme, Mİ ve kardiyovasküler ölümlerde kombine son noktada %40 azalma elde edilmiştir.

Yaşlı hipertansif erişkinlerde “Medical Research Council (MRC)” alışması

Bu çalışmaya 65-74 yaş aralığındaki 4396 hasta dahil edilmiştir [8]. Hastaların ortalama başlangıç SKB’leri 169-209 mmHg, DKB’leri < 115 mmHg idi. Çalışmaya katılanlar diüretik, beta-bloker ve plasebo olmak üzere üç gruba ayrılmış ve 5.8 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonunda; inmede %25, tüm kardiyovasküler olaylarda %17, koroner olaylarda %19 azalma elde edilmiştir. Ancak gruplar ayrı ayrı analiz edildiğinde tüm sonlanım noktalarındaki azalmalar sadece diüretik grubunda görülmüş, beta-bloker grubunda anlamlı fark saptanmamıştır.

“Shangai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE)”

STONE tek-kr, 60-79 yaş aralığındaki 1632 in’li hipertansifle yapılmış bir çalışmadır [9]. Ortalama başlangıç SKB’leri 160-220 mmHg, DKB’leri 96-125 mmHg idi. Nifedipin veya plasebo almak üzere ayrılmışlar, cevapsız olanlara kaptopril ve hidroklorotiyazid eklenmiştir. Otuz aylık takip sonunda kardiyovasküler (%62) ve tüm klinik olaylarda (%59) anlamlı bir azalma elde edilmiştir.

“Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)”: Drtbinaltıyzdoksanbeş, 60 yař ve üzeri hasta ile yapılmış bu çalışmada, başlangıç SKB 160 mmHg’nın üzeri, DKB 95 mmHg’nın altıydı [10]. Hastalar nitrendipin 10-40 mg/gün veya plasebo almak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Eđer birinci basamak tedavide dūřuř elde edilemezse ikinci basamak olarak her iki gruba da enalapril ve hidroklorotiazid eklenmiştir. Ortalama iki yıllık takip sonunda SKB’de plasebo grubunda 13 mmHg, aktif tedavi grubunda 23 mmHg dūřuř, DKB’de plaseboda 2 mmHg, aktif tedavi grubunda 6 mmHg dūřuř elde edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan inmede %12, kardiyovasküler olayda %31, kardiyak komplikasyonlarda %26 azalma sağlanmıştir. Çalışma sonucunda nitrendipinle; 1000 hastada beř yıldı 29 inme ve 53 majör kardiyovasküler olayın nlenebileđi belirtilmiştir. Alt grup analizinde; iki yıl sonunda Alzheimer ve Alzheimer dışı demans insidansında %50 azalma (7.7’ye karşılık 3.8 vaka/1000 hasta yılı) olduğu ortaya çıkmıştır, yani hipertansif 1000 hasta beř yıl boyunca tedavi edildiğinde 19 demans vakası önlenebilmektedir.

“Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)”-2

Diđerlerine göre daha yeni bir çalışma olan “STOP Hypertension-2” çalışmasının özelliği üç grup ilacı karşılaştırma olanağı vermiş olmasıdır [11]. Yaşları 70-84 aralığında olan 719’u diyabetik 6614 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar random olarak; konvansiyonel antihipertansif alanlar (diüretik veya beta-bloker), kalsiyum kanal antagonisti alanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri alanlar olarak üç gruba ayrılmışlardır. Çalışma sonunda her üç grupta da benzer oranda kan basıncı dūřuřu elde edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler mortalitede gruplar arasında fark izlenmezken, ACE inhibitörü grubunda (n= 17) kalsiyum kanal antagonisti grubuna (n= 32) göre anlamlı olarak daha az miyokard infarktüsü izlenmiştir. ACE inhibitörü grubunda diğerlerine göre inme sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla bulunmuştur. Çalışmada yaşlı, diyabetik hiper-

tansiflerde bu üç grup ilacın güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmalar dışında özellikle geriatric popülasyona yönelik yapılmış olmamakla birlikte yaşlıda hipertansiyon tedavisi hakkında önemli bilgiler veren bazı çalışmalardan da söz etmek gerekir.

“Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE)”

Yaşları 55-80 aralığında olan 9193 hasta çalışmaya alınmıştır [12]. Başlangıç ortalama kan basıncı 178/98 mmHg olan hastalar losartan ve atenolol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta da losartan ve atenolol titre edilerek 100 mg/güne kadar arttırılmıştır. Her iki grupta da benzer kan basıncı düşüşü elde edilmiştir (losartan= 30/16 mmHg, atenolol= 29/16 mmHg). Ellidört ay takip sonunda losartan grubunda kardiyovasküler mortalitede %11, fatal-nonfatal inmede %25 daha iyi sonuç elde edilirken, miyokard infarktüsünden korumada iki grup arasında fark saptanmamıştır. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyeni olan sol ventrikül hipertrofini önlemede de losartan daha başarılı bulunmuştur. Losartanla yeni diyabet oluşumunda %25 azalma gözlenmiştir. Bu çalışma neticesinde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede losartanın atenololden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

“Hypertension Optimal Treatment (HOT)”

Bu çalışmanın amacı optimal hedef diyastolik basıncı belirlemek ve düşük doz salisilik asitin hipertansiyon tedavisinde ek katkı yapıp yapmadığını ortaya koymaktır [13]. Yaşları 50-80 arası 18.790 hipertansif hasta çalışmaya alınmış, felodipinle tedaviye başlanmış ve beş basamaklı bir tedavi rejimi uygulanmıştır. Çalışma sonunda kardiyovasküler olaylarda en düşük insidans 138/83 mmHg’da saptanmıştır. DKB’yi 80 mmHg’ya düşürmenin kardiyovasküler olayları önlediğini ve 75 mg/gün asetil salisilik asit (ASA)’ın majör kardiyovasküler olaylardan ve özellikle miyokard infarktüsünden koruduğunu gösteren bir çalışmadır. Ancak nonfatal kanamalarda ASA ile iki katı bir artış izlenmiştir.

“The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)”

Bu çalışma, 55 yaş üzerindeki, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk grubunda olan ancak kalp yetmezliği bulunmayan 9297 hasta ile yapılmıştır [14]. Aslında primer olarak hipertansiyon çalışması değildir; çalışmaya katılanların ancak %47’si hipertansiftir. Hastalar

10 mg ramipril ve plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Beş yıl sonunda ramipril ve plasebo grubu incelendiğinde sırasıyla; kardiyovasküler ölümler %6.1-8.1, miyokard infarktüsü %9.9-12.3, inme %3.4-4.9, tüm ölümler %10.4-12.2 olarak bulunmuştur. LIFE çalışması, ramiprilin kardiyovasküler mortalite-morbidite ve inmeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur.

“The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”

Hipertansiyonu ve en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan, 55 yaş ve üzeri 3354 hasta ile yapılmıştır [15]. Hastalar üç gruba ayrılmış; birinci grup klortalidon 12.5 mg’dan başlanıp gerektiğinde 25 mg/güne çıkarılmış, ikinci grup lisinopril 10 mg ile başlanıp gerektiğinde 40 mg/güne çıkarılmış, üçüncü grup 2.5 mg amlodipinle başlanıp gerektiğinde 10 mg/güne çıkarılmıştır. Dört-sekiz yıl takip sonunda fatal kardiyovasküler olay ve nonfatal MI’de ve tüm nedenlerden ölümlerde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Amlodipin ve lisinopril kan basıncı, diüretik grubuna göre daha yüksek seyretmiştir. Amlodipinde kalp yetmezliği klortalidon grubuna göre daha fazla saptanmış (%10.2’ye karşılık %7.7), lisinoprille klortalidon karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylarda (%33’e %30.9), inmede (%6.3’e %5.6) ve kalp yetmezliğinde (%8.7’e %7.7) klortalidon grubunda sonuçların anlamlı olarak daha iyi olduğu izlenmiştir. Çalışma yorumunda tiazidlerin kardiyovasküler olayları önlemede etkili ve ucuz ilaçlar olduğu ve antihipertansif tedavide birincil ilaç olarak seçilmeleri gerektiği belirtilmiştir.

Geriatric popülasyonda hipertansiyon tedavisi konusunda elde edilen veriler bu şekilde özetlenebilir. Bu bilgiler eşliğinde cevaplanması gereken bazı sorular tedaviye yön verecektir.

Yaşlı hastalarda antihipertansif tedavi genç ve orta yaş grubundaki kadar mortalite ve morbiditeyi azaltır mı? Evet; 60-80 yaş arası popülasyonda antihipertansif tedavi önemli mortalite ve morbidite nedenleri olan inme, MI ve diğer kardiyovasküler olayları anlamlı olarak azaltmaktadır.

Ancak 80 yaş üzeri hipertansiflerde tedaviden elde edilecek kazançlar konusunda elde yeterli veri yoktur [16]. Bu konuda geniş katılımlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Halen devam etmekte olan “Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)” sonuçları bu konuda yol gösterici olacaktır [17].

Kan basıncı hedefleri yaşlılarda ne olmalıdır? Klasik bilgi kan basıncının 160/90 mmHg altına indirilmesi-

Dağlı ve Arıoğul

dir [18]. Optimal kan basıncı düzeyinin 130/80 mmHg olduğunu gösteren veriler vardır [13]. En azından 140/90 mmHg altı hedeflerin tutturulması faydalı olacaktır. Yaşlı hastaların kan basıncı düşüşlerine toleransları az olduğundan hipertansiyon tedavisi kademeli olarak yapılmalıdır. İlk hedef olarak 20 mmHg'dan daha fazla bir düşüş planlanmamalıdır [19].

Medikal tedavide hangi ilaç seçilmelidir? Tedavi rehberleri gözden geçirilecek olursa;

JNC VII yaşlılarla beraber tüm hipertansiflerde düşük doz diüretikleri başlangıç tedavisi olarak önermiş, 160/90 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde tedaviye birisi diüretik olmak üzere ikili olarak başlanması gerektiğini belirtmiştir.

WHO/ISH (1999)'ya göre eldeki tüm antihipertansif ajanlar başlangıç tedavisi olarak seçilebilir. Ancak önemle belirtilen sosyoekonomik faktörlerin, kardiyovasküler risk faktörlerinin, eşlik eden hastalıkların, olası ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması ve tedavinin buna göre bireyselleştirilmesi gerekliliğidir.

"British Hypertension Society Guideline (1999)"a göre ise düşük doz tiazid diüretikler ilk seçenektir. Tiazidler tolere edilemiyorsa veya yetmiyorsa dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenebilir.

Tüm çalışmalar ve tedavi rehberleri birlikte değerlendirildiğinde eşlik eden başka hastalığı olmayanlarda tedaviye diüretiklerle başlayıp hedef kan basınçlarına ulaşamazsa beta-bloker veya ACE inhibitörü eklemek mantıklı görünmektedir.

Ancak geriatrik popülasyonda sıklıkla eşlik eden başka hastalıklar da bulunmaktadır. Diyabet, koroner arter hastalığı, prostatizm gibi özel durumlarda seçilecek ilaçlar genç ve orta yaş grubundan farklı değildir. Burada akılda tutulması gereken yaşlılarda yan etkilerin daha sıklıkla ortaya çıktığıdır.

Geriatrik hipertansifte tedavinin takibi nasıl yapılacaktır? Özellikle geriatrik popülasyonda hasta hekim ilişkisi, hasta ve hasta yakınlarının, bakıcıların bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır. İlaç reçetelerken ve tedavi takibi yaparken hastanın sosyokültürel durumu, kognitif fonksiyonları, genel sağlık durumu, kullandığı diğer ilaçlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Optimum takip frekansı hakkında kesin bir veri yoktur. Yeni bir tedavi başlandıktan sonra ilk üç ay hastanın daha yakından takip edilmesi eğer herhangi bir sorun yoksa altı ayda bir kontrollere çağırılması uygun olur (WHO/ISH 1999).

Özellikle diyabetiklerde, tiazid veya "loop" diüretik başlananların tedavi başlangıcından sonraki bir-iki haftada, her doz artımında ve yıllık olarak elektrolitlerinin kontrol edilmesi, bu hastaların oral alımlarının dehid-

ratasyon riski nedeniyle sorgulanması, ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokeri başlananlarda böbrek fonksiyon testleri ve potasyum seviyelerinin tedavi başlangıcından bir-iki hafta sonra, her doz artırımında ve yıllık olarak takip edilmesi önerilir [19]. Beta-bloker başlanan bir yaşlıda letarji, depresyon ve uykusuzluk takipte sorgulanmalıdır.

Yaşam kalitesi de tedavide önemli bir hedef olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Hymen DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345:479-86.
2. Leonetti G, Zanchetti A. Results of antihypertensive treatment trials in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:41-7.
3. Macmahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Med Biol* 1993; 4:265-71.
4. Amery A, Brixko P, Clement D, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349-54.
5. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145-51.
6. 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; 265:3255-64.
7. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-85.
8. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *BMJ* 1992; 304:405-12.
9. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14:1237-45.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-64.
11. Lindholm LH, Hasson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: Results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens* 2000; 18:1671-5.
12. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.

14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Effects of an angiotensin-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2002; 342:145-53.
15. ALLHAT Study Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-97.
16. Gueyffier F, Bullpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: A subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793-6.
17. Bullpitt CJ, Fletcher AE, Beckett N, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18:151-66.
18. Rakumar C, Bullpitt CJ. Hypertension. In: Evans JG, Williams TF, Beattie LB, Michael JP, Wilcock GK (eds). *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 2nd ed. 2000: 359-67.
19. California Health Care Foundation/American Geriatrics Society. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *JAGS* 2003; 51:265-80.