Araştırma Makalesi
Research Article

Kardiyovasküler komorbiditesi bulunan ve bulunmayan esansiyel hipertansiyon hastalarında ilaç kullanımının araştırılması

INVESTIGATION OF DRUG USE IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH OR WITHOUT CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Dilara BAYRAM[1], Volkan AYDIN[2], Orkun Celil SEL[1], Ali Serdar FAK[2], Mehmet AKMAN[2], Zehra Aysun ALTIKARDEŞ[2], Ahmet AKICI[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[2]Marmara Üniversitesi, Hipertansiyon ve Ateroskleroz Araştırma Merkezi (HİPAM), İstanbul

ÖZ

Amaç: Hipertansiyon, komorbiditesi sık bir hastalık olup bu durum tedaviyi düzenlenmede belirleyicidir. Bu çalışmada hipertansif hastalarda başka kardiyovasküler sorunların olup olmama durumuna göre ilaç kullanımının incelenmesi amaçlandı

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Türk Kalp Vakfı Tıp Merkezi'nin Ocak 2016-Haziran 2018 arasındaki hasta verileri dahil edildi (n=11.085). Hastalara ait kayıtlı tanılar içerisinde (n=26.699) en sık karşılaşılan üç tanı olan hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı (İKH) ve dislipidemi (DL) bulunanların tedavilerindeki ilaçlar, tıbbi ve demografik özellikleri değerlendirildi. Hipertansiyon verileri ile buna eşlik eden İKH ve DL verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma periyodunda oluşturulan protokollerin %22,2'sini (n=5929) HT oluşturmaktaydı. Toplam 3601 HT tanılı hastanın %43,7'sini (n=1572) tek tanılı olanlar, %36,7'sini ise (n=1321) eşlik eden iki komorbiditenin en az birini içeren hastalar oluşturuyordu. İncelenen tüm tanı gruplarında en sık karşılaşılan ilaç asetilsalisilik asit idi. En sık karşılaşılan antihipertansif ana ilaç grubu renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri, etkin maddeler ise metoprolol ve amlodipin idi. Bunu tek başına HT ve HT'ye DL'nin eşlik ettiği grupta "valsartan+hidroklorotiyazid", İKH'nin eşlik ettiği gruplarda ramipril izliyordu. Beta-bloker kullanımı ≥65 yaş hastalarda genç hastalara kıyasla daha düşüktü (sırasıyla %13,8 ve %16,1, p<0,05).

Sonuç: Bu çalışmada en çok tercih edilen antihipertansif grubun, anjiyotensin reseptör blokerlerinin baskınlığında, RAS üzerinden etkililer, en çok tercih edilen ilacın ise metoprolol olduğu göze çarpmaktadır. Son yıllardaki kılavuzlarda beta-bloker kullanımının nispeten geri plana düşmüş olmasına rağmen, bu çalışmada hipertansif hastalarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Hipertansiyona eşlik eden iki durumda da en sık kullanılan ilaçların genel olarak değişkenlik göstermediği anlaşılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: ilaç kullanımı, antihipertansif ajanlar, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi

Ahmet AKICI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul
https://orcid.org/0000-0002-8593-0818

DEU Tıp Derg 2020;34(2): 117-130
J DEU Med 2020;34(2): 117-130

Gönderim tarihi / Submitted: 28.01.2020
Kabul tarihi / Accepted: 01.06.2020

ABSTRACT

Objective: Comorbidities are common in hypertension (HT) and determine the management of antihypertensive therapy. We aimed to investigate drug utilization in hypertensive patients in associaition with the presence of other cardiovascular problems.

Materials and Methods: This retrospective study included data of patients applied to the Turkish Heart Foundation Medical Center between January 2016-June 2018 (n=11,085). Among all medical records (n=26,699), medications, medical and demographic characteristics were evaluated in patients with most common diagnosis: HT, ischemic heart disease (IHD), and dyslipidemia (DL). Data for HT and accompanying IHD and DL were compared.

Results: 22.2% (n=5,929) of the visits had diagnosis of HT. Of the total 3,601 HT patients, 43.7% (n=1,572) had single diagnosis and 36.7% (n=1,321) had at least one of the two comorbidities. Acetylsalicylic acid was the most common drug in all groups. The most common antihypertensive group was renin-angiotensin system (RAS) blockers and the active molecules were metoprolol and amlodipine. This was followed by "valsartan+hydrochlorothiazide" in HT alone or HT+DL groups and by ramipril in the groups where IHD accompanied. The use of beta-blockers was lower in patients ≥65 years compared to younger patients (13.8% and 16.1%, respectively, $p<0.05$).

Conclusion: In this study, the most preferred antihypertensive group was drugs acting on RAS, dominated by angiotensin receptor blockers and most preferred drug was metoprolol. Contrary to their comparably deprioritization in recent guidelines, beta-blockers seem to be widely used in this setting. It is understood that the most commonly used drugs do not vary overall in the studied comorbidities of HT.

Keywords: drug utilization, antihypertensive agents, ischemic heart disease, dyslipidemia

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında ölümün en sık karşılaşılan nedenidir (1,2). Kan basıncı yüksekliği KV hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (3). Her ne kadar klinik tedavi rehberleri sıklıkla birlikte görülen hastalıklar için bazı ilaç gruplarını ön planda tutsa da, tedavi düzenlenirken son aşamada hastanın sosyodemografik özellikleri, sağlık ve geri ödeme politikalarının gereklilikleri, hekimin ve hastanın tercihleri vb. faktörler önemli ölçüde etkili olabilmektedir (4, 5). Esansiyel hipertansiyon (HT), tedavisinde geniş yelpazede ilaç gruplarının yer aldığı bir hastalıktır ve ilaç seçimi açısından belirleyici unsurların başında eşlik eden hastalıklar gelmektedir.

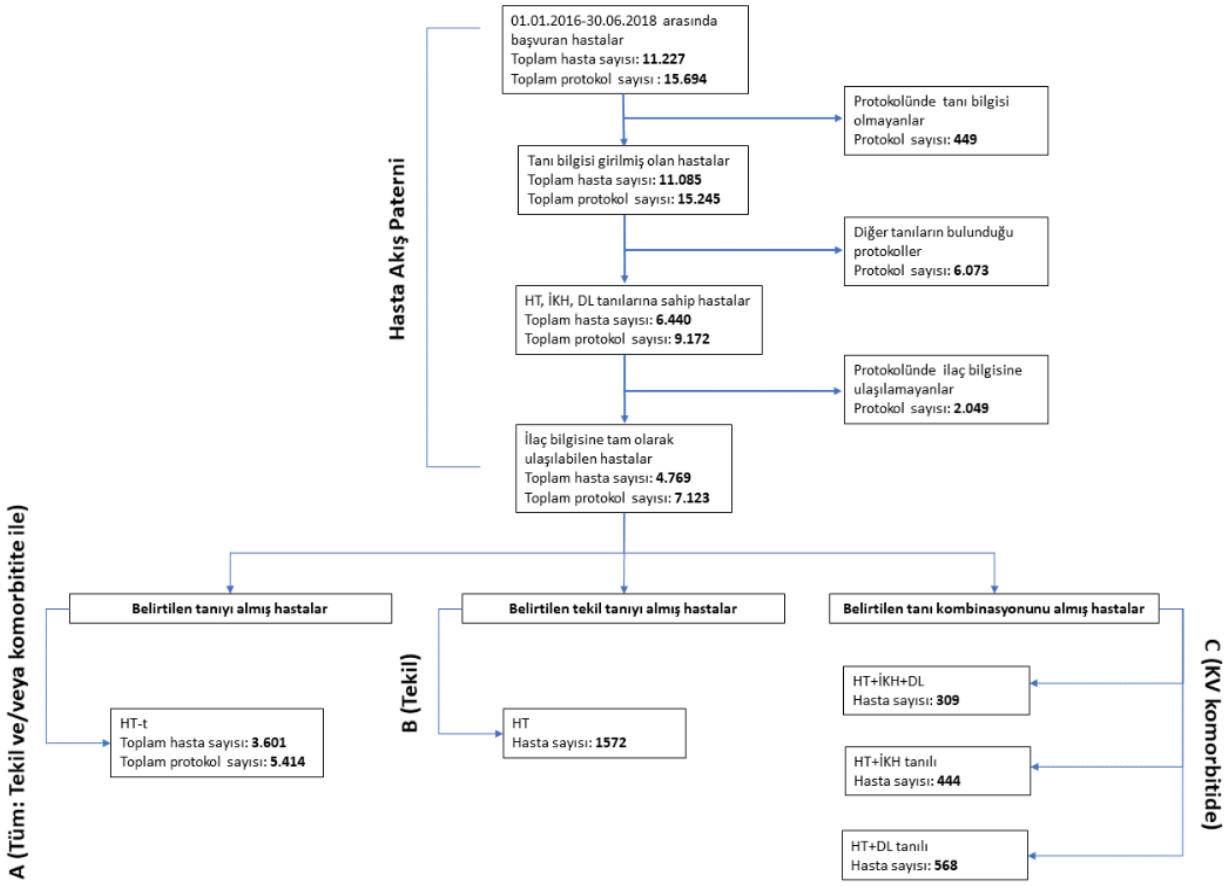
Komorbid hipertansif hastalarda tedaviyi belirleyen etmenleri ortaya koyabilmek için gerçek yaşam verilerine ihtiyaç duyulur. Bu tip veriler ülkelerin imkânları doğrultusunda özgün sağlık veri tabanları, sağlık merkezlerinin kayıt sistemleri vb. aracılığıyla elde edilebilir. Türk Kalp Vakfı (TKV) ülkemizde 1975'ten beri sağlıkla ilgili faaliyet gösteren köklü sivil toplum kuruluşları arasındadır. TKV çatısı altında KV hastalıklar alanında bir tıp merkezi de hizmet vermektedir. Bu merkezin başvuran hastalara ait KV hastalıkların tanı, tedavi ve izlem işlemlerini içeren düzenli kayıt sistemi bulunmaktadır.

Bu araştırmada, HT ile birlikte sık görülen KV komorbiditelerin eşlik ettiği ve etmediği durumlarda ilaç kullanım paternlerinin ve ilişkili faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmada İstanbul'daki TKV Tıp Merkezi'ne çalışma periyodu olarak belirlenen 1 Ocak 2016 ile 30 Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran hastalara ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın verileri, TKV ile Marmara Üniversitesi Hipertansiyon ve Ateroskleroz Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (HİPAM) arasında yapılan kurumsal araştırma iş birliği protokolü çerçevesinde, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay (protokol kodu: 09.2018.671) alınarak toplandı. Çalışma periyodunda başvuran hastaların tanıları "International Classification of Diseases" (ICD-10) sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Tanılar sıklık derecesine göre sıralandı. İlk sırada yer alan **HT** (ICD-10: I10) ve buna sık eşlik eden **kronik iskemik kalp hastalığı (İKH),** (ICD-10: I25) ve/veya **"lipoprotein metabolizması bozuklukları ve diğer lipidemiler" (Dislipidemiler (DL)**, (ICD-10: E78) tanıları olan hastalara ait bilgiler ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, protokol sayıları, tedavide yer alan ilaçları ve tanıları incelendi, bu tanıların tedavisinde yer alan ilaçlar değerlendirildi.

TKV'ye başvuran hastalardan HT, İKH ve DL tanılarından en az birine sahip olan ve tedavilerine ilişkin elektronik tıbbi kayıtlarında en az bir adet "Anatomik Terapötik Kimyasal" (ATC) kodu belirlenebilen ilaç bulunanların verisi çalışmaya dahil edildi. Hastaların her bir başvurusuna ait tıbbi işlemlerinin kayıtları özgün birer protokol olarak nitelendirildi. Bu protokollerde bulunan ilaçlar, ana gruplar (ATC-1), terapötik gruplar (ATC-2 veya ATC-3) ve etkin madde (ATC-5) düzeyinde incelendi. Tanı bilgisi bulunan fakat farmakolojik tedavi almayan veya tedavisinde sadece ATC bilgisi mevcut olmayan ürünlerin (takviye edici gıda vb.) yer aldığı protokollere ait kayıtlar alt analizlere dahil edilmedi (Şekil 1).



Şekil 1: Hipertansiyon ve sık karşılaşılan diğer iki kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerin ve bunlara ait protokollerin ayrıntılarını sunan çalışma tasarımı.

HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; KV, Kardiyovasküler.

HT tanılılarda ve sık KV komorbiditenin (İKH ve DL) eşlik ettiği HT'li hastalarda ilaç kullanım paternlerinin ayrıntılarının daha anlaşılır şekilde incelenebilmesi için söz konusu üç tanıya ait veriler aşağıdaki olasılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildi. HT tanısına tek başına (İKH ve DL tanıları olmadan), İKH ve DL tanıları ile birlikte ya da komorbidite bakımından bu iki özellik aranmaksızın (KV veya KV-dışı komorbiditesi olan ve olmayan) sahip olanları karşılaştırabilmek üzere çalışmada üç farklı yol izlendi:

İlk analizde, HT endikasyonunun çalışma periyodunda karşılaşılan tüm tıbbi kayıtları içeren verileri değerlendirildi. Söz konusu tanıya sahip bir hastanın aynı tanıyı içeren varsa birden fazla protokolü de kullanıldı. Şekil 1A'da "**tüm**" başlığında gösterilen değerlendirmelerde; HT için kayıtlarda o sırada bu kayıtların İKH ya da DL'yi veya KV/KV-dışı komorbiditeleri içerip içermediğine bakılmaksızın, mevcut tüm HT kayıtları ("HT-t" adı altında) kullanıldı.

İkinci analizde, HT ve sık karşılaşılan diğer iki KV hastalığın birinci analizde aynı protokolde yer alma durumunun yaratabileceği karıştırıcılığı ortadan kaldırmak üzere hastaların HT tanısının İKH ve DL'nin eşlik etmediği tekil verileri kullanıldı (Şekil 1B; **"tekil"**). HT için her bir hastanın kayıtlarda sadece ilk kez karşılaşılan HT tanılı protokolüne ait verileri incelendi.

Üçüncü analizde, İKH ve DL'nin HT tanılı protokolleri "ikili ya da üçlü komorbiditeler" şeklinde nasıl etkilediği araştırıldı (Şekil 1C; **"KV komorbidite"**). Buna göre bir hastanın çalışma periyodu içerisinde üç tanıyı da birlikte aldığı bir protokolü varsa bu şekilde karşılaşılan ilk protokolü değerlendirildi. Çalışma periyodu boyunca hastanın üç tanıyı birlikte aldığı bir protokolü yoksa aynı protokolde alınmış ikili tanılarına bakıldı. Aynı protokolde ikili tanısı bulunanların, başka bir protokolde aynı ya da farklı bir ikili tanı kombinasyonu bulunması halindeyse, hastaya ikili tanı yazılmış ilk protokol incelemeye alındı.

Çalışmada HT'nin farmakoterapisiyle ilişkili bazı ilaç grupları özelinde incelemeler yapıldı ve bu ilaçların kullanımı HT grubundakilerin demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Ayrıca bu ilaçların kullanımlarına ilişkin kıyaslama HT grubuyla diğer çoğul tanı grupları arasında da yapıldı. Bu karşılaştırmalara, "asetilsalisilik asit (ASA)" (ATC-5: B01AC06, N02BA01), "antitrombotikler" (ATC-2: B01), "beta-blokerler" (ATC-2: C07), "levotiroksin" ve "antihipertansifler" (ATC-2: C02, C03 [C03X hariç], C07, C08 ve C09) dahil edildi. Benzeri karşılaştırma, ticari ismi veri tabanı kayıtlarında bulunan ilaçların orijinal/jenerik olma durumuna göre de yapıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı D'Agostino-Pearson normalite testi ile değerlendirildi ve incelenen tüm sürekli değişkenler normal dağılım sergilediği için gruplar arası ikili ve çoklu karşılaştırmalarda sırasıyla t-testi ve çoklu varyans analizi kullanıldı. Karşılaştırmalarda $p<0,05$ olduğunda istatistiksel anlamlılıktan söz edildi.

BULGULAR

Çalışma periyodunda TKV'ye başvuran 11.227 hastaya ait 15.694 adet protokol bulunmaktaydı (kişi başına düşen başvuru sayısı: 1,4±1,3). Bunlardan en az bir tanı bilgisine sahip olan 11.085 hastaya ait 15.245 protokoldeki tanıların sayısı 26.699'du (kişi başına düşen tanı sayısı: 2,4±1,4). HT, tüm protokoller içinde en sık yazılan tanıydı (HT-t; %22,2; n=5929) ve bu tanıya sahip kişiler tanı bilgisi bulunan hastaların %35,8'i (n=3968) idi (Şekil 1). En az bir adet ilaç reçetelenmiş olan toplam 3601 HT tanılı hastanın %43,7'sini (n=1572) tek tanılı HT'li hastalar oluşturmaktaydı. Toplam 1321 hasta ise (%36,7) HT'ye eşlik eden iki komorbiditenin en az birine sahipti.

Çalışmanın ilk kısmında, HT-t grubunda bulunan toplam 3601 hastanın %59,1'i kadındı ve yaş ortalaması 66,2±16,3'tü. HT-t grubundaki 5414 protokolde toplam 18.203 ilacın yer aldığı [protokol başına düşen ortalama ilaç sayısı (PBDİS): 3,4±1,9] saptandı (Şekil 1 ve Tablo 1). HT-t grubunda en sık karşılaşılan ilaç grupları sırasıyla "antitrombotik ajanlar" (%15,6), "beta-blokerler" (%14,8) ve "lipid düşürücü ajanlar" (%8,8) idi. En sık karşılaşılan ilacın ASA (%12,1) olduğu, ilk on ilaçtan dördünü antihipertansiflerin [(metoprolol (%9,3), amlodipin (%5,4), valsartan+hidroklorotiyazit (HCTZ), (%2,5) ve ramipril (%2,3)] oluşturduğu saptandı (Tablo 2).

Çalışmanın ikinci kısmında, tek başına HT tanısını içeren protokollere ait veriler incelendi. HT tanılı 1.572 hastanın %59,8'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Beta-blokerler (%14,3) ilk sıradaki ilaç grubu iken ASA, metoprolol ve amlodipin en sık reçetelenen ilk üç ilaç idi (sırasıyla %11,5, %7,7, %6,3), (Tablo 1 ve Tablo 2).

Çalışmanın üçüncü kısmında, yukarıda belirtilen üç tanının tümünü ya da HT'nin eşlik ettiği ikili kombinasyonlarını aynı anda içeren protokoller incelendi. Aynı protokolde üç tanıyı (HT+İKH+DL) alanlardaki kadın yüzdesi (%42,7) HT grubundakine kıyasla düşüktü ($p<0,05$). Kadınların baskın olduğu HT+İKH (%55,0) ve HT+DL (%61,3) gruplarıysa bu bakımdan HT grubuyla benzerdi ($p>0,05$). Tek başına HT tanılılar, diğer gruplardakilerle yaş ortalamaları açısından kıyaslandığında, HT+DL tanılılarla benzer ($p>0,05$); HT+İKH+DL, HT+İKH ve HT-t grubundakilere kıyasla daha genç bulundu ($p<0,05$). Buna paralel olarak, ≥65 yaş hastalar HT grubuna kıyasla (%52,2), HT+DL+İKH (%67,7), HT+İKH (%61,5) ve HT-t (%57,0) gruplarında fazlaydı ($p<0,05$). Tek başına HT tanılılara göre HT'ye eşlik eden ilave her bir tanının PBDİS'yi artırdığı saptandı. Bu artış tüm gruplarda anlamlıydı ($p<0,05$), (Tablo 1).

Komorbid tanıların değerlendirildiği protokollerdeki ilaçlarda tüm gruplarda ilk sırayı antitrombotik ajanlar oluşturmaktaydı (%14,3-%21,1). İkinci sırada HT+İKH'de beta-blokerler (%15,1), diğer gruplardaysa lipid düşürücü ajanlar (%14,3-%16,7) bulunmaktaydı. HT+İKH hariç tüm gruplarda üçüncü sırayı beta-blokerler (%11,9-14,8) oluştururken, HT+İKH'de "anjiyotensin reseptör blokerleri" (ARB) kombinasyonları (%9,3) yer almaktaydı. Etkin madde özelinde ise, ASA tüm gruplarda birinci sırada idi. Atorvastatin HT+İKH dışındaki komorbid gruplarda ikinci sıradaydı. Bunların dışında metoprolol, metformin ve levotiroksin tüm gruplarda tedavide yer alan ilk on ilaç arasındaydı (Tablo 2)

Tablo 1: Tanı gruplarındaki hastaların demografik özelliklerinin ve medikal kayıtlarında yazılı ilaç sayılarının dağılımı.

		HT ve Eşlik Eden Gruplar				
		HT	**HT+İKH**	**HT+DL**	**HT+İKH+DL**	**HT-t**
Kadın, n (%)		940 (59,8)	244 (55,0)	348 (61,3)	132 (42,7)	2127 (59,1)
Tıbbi kayıtlardaki toplam ilaç sayısı		4304	1477	1850	1373	18203
Protokol başına düşen ortalama ilaç sayısı		2,7 ± 1,7	3,3 ± 1,8	3,3 ± 1,8	4,5 ± 1,9	3,4 ± 1,9
Yaş ortalaması		64,5 ± 24,0	67,7 ± 18,4	63,5 ± 7,1	69,6 ± 2,1	66,2 ± 16,3
Yaş Grubu, n (%)	18-44 yaş*	102 (6,5)	14 (3,2)	35 (6,2)	2 (0,6)	184 (5,1)
	45-64 yaş	650 (41,3)	157 (35,4)	267 (47,0)	98 (31,7)	1367 (38,0)
	65-74 yaş	467 (29,7)	131 (29,5)	168 (29,6)	100 (32,4)	1075 (29,9)
	≥ 75 yaş	353 (22,5)	142 (32,0)	98 (17,3)	109 (35,3)	975 (27,1)
	Toplam	1572 (100,0)	444 (100,0)	568 (100,0)	309 (100,0)	3601 (100,0)

*HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; *,18 yaşın altı bir kişi HT-t grubunda yer almaktadır.*

Tablo 2: Tanı gruplarının her birinin tedavisinde yer alan ve medikal kayıtlarda en sık gözlenen 10 ilacın dağılımı.

İlaçlar	Tanı Grupları									
	HT		HT+İKH		HT+DL		HT+İKH+DL		HT-t	
	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra	n (%)	Sıra
ASA	493 (11,5)	**1**	190 (12,9)	**1**	265 (14,3)	**1**	215 (15,7)	**1**	2.204 (12,1)	**1**
Metoprolol	333 (7,7)	**2**	136 (9,2)	**2**	114 (6,2)	**4**	145 (10,5)	**3**	1.684 (9,3)	**2**
Amlodipin	272 (6,3)	**3**	66 (4,5)	**4**	112 (6,1)	**5**	46 (3,3)	**7**	985 (5,4)	**4**
Metformin	226 (5,3)	**4**	74 (5,0)	**3**	127 (6,9)	**3**	55 (4,0)	**6**	876 (4,8)	**5**
Levotiroksin	169 (3,9)	**5**	35 (2,4)	**8-9**	64 (3,5)	**7**	28 (2,0)	**10**	543 (3,0)	**6**
Valsartan + HCTZ	128 (3,0)	**6**	35 (2,4)	**8-9**	46 (2,5)	**8-9**	30 (2,2)	**9**	453 (2,5)	**7**
Ramipril	117 (2,7)	**7**	51 (3,5)	**6**	41 (2,2)	11-12	32 (2,3)	**8**	416 (2,3)	**8**
Nebivolol	116 (2,7)	**8**	32 (2,2)	11	43 (2,3)	**10**	19 (1,4)	12-14	334 (1,8)	12
Atorvastatin	104 (2,4)	**9**	62 (4,2)	**5**	164 (8,9)	**2**	155 (11,3)	**2**	1.088 (6,0)	**3**
Losartan + HCTZ	103 (2,4)	**10**	24 (1,6)	14	46 (2,5)	**8-9**	11 (0,8)	24-27	345 (1,9)	11
Klopidogrel	33 (0,8)	33-34	49 (3,3)	**7**	5 (0,3)	55-57	74 (5,4)	**4**	353 (1,9)	**10**
Rosuvastatin	31 (0,7)	37	22 (1,5)	15	80 (4,3)	**6**	59 (4,3)	**5**	415 (2,3)	**9**
Kandesartan + HCTZ	97 (2,3)	11	34 (2,3)	**10**	31 (1,7)	13	16 (1,2)	16-17	293 (1,6)	13
Diğer	2.082 (48,4)		667 (45,2)		712 (38,5)		488 (35,5)		8.214 (45,1)	
Toplam	4.304 (100,0)		1.477 (100,0)		1.850 (100,0)		1.373 (100,0)		18.203 (100,0)	

HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ASA, Asetilsalisilik asit; HCTZ, Hidroklorotiyazid.

HT grubunda sırasıyla "renin anjiyotensin sistem" (RAS) blokerleri (n=1150, %46,7), beta-blokerler (n=633, %25,7), kalsiyum kanal blokerleri (n=452, %18,4), diüretikler (n=157, %6,4) ve "antiadrenerjikler, alfa blokerler ve diğerleri" (n=71, %2,9) en sık tercih edilen gruplardı. Sıralama diğer tanı gruplarında da HT'dekine benzer bulundu. RAS blokerleri içindeyse ARB ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) dağılımı sırasıyla HT'de %28,0 (n=690) ve %18,7 (n=460); "HT+İKH"de %26,1 (n=191) ve %20,6 (n=151); "HT+DL"de %27,8 (n=246) ve %19,6 (n=173) ve "HT+İKH+DL"de %23,6 (n=134) ve %18,5 (n=105) idi. Grupların tümünde metoprolol ilk sırada yer alan antihipertansifti (%12,9-%25,5) ve bunu amlodipin (%8,1-%12,7) izlemekteydi. Bu sıralamayı HT ve

HT+DL gruplarında valsartan+HCTZ (her biri %5,2), HT+İKH ve HT+DL+İKH gruplarındaysa ramipril (sırasıyla %6,8 ve %5,6) izlemekteydi (Tablo 3).

Tablo 3. Hipertansiyon ve hipertansiyona eşlik eden iskemik kalp hastalığı ve/veya dislipidemisi bulunan hastalarda antihipertansif ilaç kullanımı.

Tanılar / İlaçlar - ATC-2		HT		HT+İKH		HT+DL		HT+İKH+DL	
		n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Metoprolol	C07	333	13,5	136	18,1	114	12,9	145	25,5
Amlodipin	C08	272	11,0	66	8,8	112	12,7	46	8,1
Valsartan + HCTZ	C09	128	5,2	35	4,7	46	5,2	30	5,3
Ramipril	C09	117	4,8	51	6,8	41	4,6	32	5,6
Nebivolol	C07	116	4,7	32	4,3	43	4,9	19	3,3
Losartan + HCTZ	C09	103	4,2	24	3,2	46	5,2	11	1,9
Kandesartan + HCTZ	C09	97	3,9	34	4,5	31	3,5	16	2,8
İndapamid	C03	92	3,7	13	1,7	41	4,6	-	-
Kandesartan	C09	69	2,8	21	2,8	19	2,1	15	2,6
Nifedipin	C08	66	2,7	-	-	-	-	9	1,6
Doksazosin	C02	64	2,6	11	1,5	19	2,1	13	2,3
Karvedilol	C07	64	2,6	29	3,9	21	2,4	14	2,5
Perindopril	C09	62	2,5	19	2,5	23	2,6	19	3,3
Kaptopril	C09	58	2,4	-	-	15	1,7	-	-
Atenolol	C07	45	1,8	-	-	20	2,3	14	2,5
Ramipril + HCTZ	C09	45	1,8	12	1,6	19	2,1	14	2,5
Losartan	C09	45	1,8	20	2,7	16	1,8	13	2,3
Perindopril + HCTZ	C09	44	1,8	-	-	19	2,1	-	-
Valsartan	C09	44	1,8	12	1,6	15	1,7	10	1,8
Bisoprolol	C07	40	1,6	11	1,5	-	-	9	1,6
Telmisartan + HCTZ	C09	-	-	16	2,1	-	-	-	-
Furosemid	C03	-	-	14	1,9	-	-	11	1,9
Lerkanidipin	C08	-	-	11	1,5	-	-	-	-
Diltiazem	C08	-	-	12	1,6	-	-	11	1,9
Perindopril + amlodipin	C09	-	-	-	-	15	1,7	-	-
İrbesartan + HCTZ	C09	-	-	-	-	18	2,0	11	1,9
İlk 20 anti-HT ilaç		1904	77,3	579	77,0	693	78,4	462	81,2
Diğer anti-HT ilaçlar		559	22,7	173	23,0	191	21,6	107	18,8
Toplam anti-HT ilaçlar		2463	100,0	752	100,0	884	100,0	569	100,0

%, Antihipertansif ilaçlar içerisindeki yüzdesi; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ATC, Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırma sistemi; HCTZ, Hidroklorotiyazid.*

HT'yle ilişkili ilaçların kullanımları, HT grubuyla diğer iki tekil ve çoğul tanı grupları arasında karşılaştırıldı. Tüm ilaçlar içerisinde antihipertansiflerin dağılımına bakıldığında, HT grubunda ilaçların %57,2'si (n=2463) antihipertansiflerdi. Eşlik eden İKH ve/veya DL tanılıların eklendiği gruplardaysa bu oranın anlamlı derecede azaldığı saptandı. Buna göre ASA

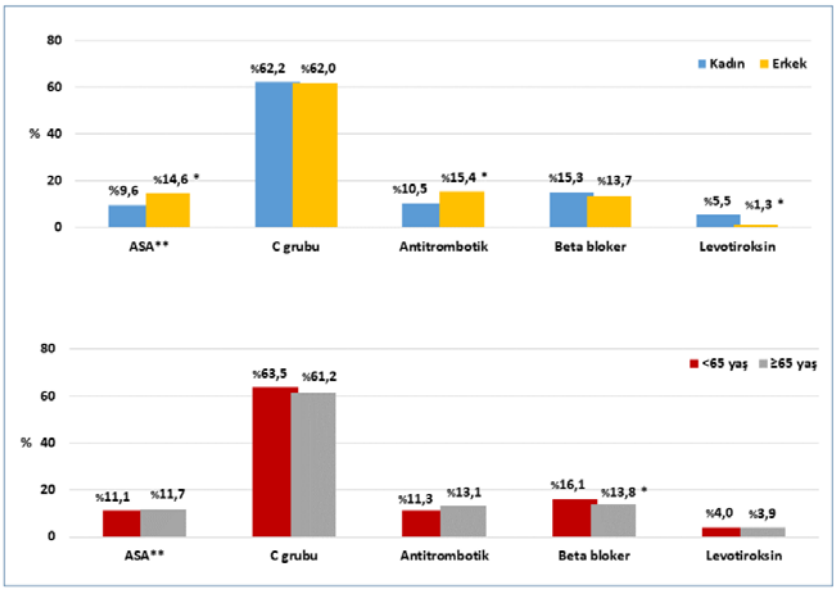
kullanımı HT grubunda, HT+İKH ve HT-t dışındaki tüm gruplara kıyasla daha azdı (p<0,05). HT'ye göre beta-bloker kullanımı HT+İKH grubunda daha fazla (p<0,05), HT+DL grubundaysa daha azdı (p<0,05). Ayrıca HT'ye (%22,2) kıyasla HT+İKH (%25,6), ve HT+İKH+DL (%25,2) gruplarındakilerin tedavisinde jenerik ilaç bulunma yüzdesi daha yüksekti (p<0,05), (Tablo 4).

Tablo 4: Kardiyovasküler sistem ile ilişkili bazı ilaç gruplarının her bir tanı grubundaki hastalarda kullanılma durumunun tek tanısı hipertansiyon olanlarınkine göre karşılaştırılması.

İlaçlar	HT ve Eşlik Eden Gruplar					
	(+)/(-)	HT n (%)	HT+İKH n (%)	HT+DL n (%)	HT+İKH+DL n (%)	HT-t n (%)
ASA	(+)	493 (11,5)	190 (12,9)	265 (14,3)*	215 (15,6)*	2204 (12,1)
	(-)	3811 (88,5)	1287 (87,1)	1585 (85,7)	1163 (84,4)	15999 (87,9)
Antitrombotik	(+)	533 (12,4)	249 (16,9)*	265 (14,3)*	291 (21,1)*	2838 (15,6)*
	(-)	3771 (87,6)	1228 (83,1)	1585 (85,7)	1087 (78,9)	15365 (84,4)
Beta-bloker	(+)	633 (14,7)	228 (15,4)*	232 (12,5)*	205 (14,9)	2753 (15,1)
	(-)	3671 (85,3)	1249 (84,6)	1618 (87,5)	1173 (85,1)	15450 (84,9)
Levotiroksin	(+)	169 (3,9)	35 (2,4)*	64 (3,5)	28 (2,0)*	543 (3,0)*
	(-)	4135 (96,1)	1442 (97,6)	1786 (96,5)	1350 (98,0)	17660 (97,0)
Antihipertansif	(+)	2463 (57,2)	752 (50,9)*	884 (47,8)*	569 (41,3)*	9301 (20,9)*
	(-)	1841 (42,8)	725 (49,1)	966 (52,2)	809 (58,7)	35275 (79,1)
Jenerik ilaç	(+)	939 (22,2)	367 (25,6)*	395 (21,8)	340 (25,2)*	3894 (21,7)
	(-)	3287 (77,8)	1069 (74,4)	1421 (78,2)	1010 (74,8)	14043 (78,3)

**, HT grubu ile karşılaştırılmasında p<0.05; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik kalp hastalığı; DL, Dislipidemi; ASA, Asetilsalisilik asit.*

HT'yle ilişkili bazı ilaç gruplarının kullanım durumları "HT" grubundakilerin demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; erkeklerde ASA ve antitrombotik; kadınlardaysa levotiroksin alanların daha fazla olduğu belirlendi (p<0,05). Beta-bloker kullanımının genç olanlara kıyasla ≥65 yaş hastalarda daha az olduğu saptandı (p<0,05), (Şekil 2).



Şekil 2: HT ile ilişkili bazı ilaç gruplarının kullanım durumlarının HT grubunda hastaların cinsiyeti ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması (*,p<0.05).
***ASA, Asetilsalisilik asit; ATC sınıflandırmasında C grubu, "kardiyovasküler sistem ilaçlar*

TARTIŞMA

Bu çalışmada HT'ye eşlik eden ve etmeyen durumlarda ilaç kullanım paternlerinin birbirlerinden farklı yönleri olduğu ortaya kondu. Türkiye de dahil dünya genelinde yaklaşık üç ila dört yetişkinden birinin HT hastası olduğu göz önüne alındığında HT'ye eşlik eden hastalıkların ilaç kullanım paterninde oluşturduğu farklılıklar, birbiriyle çok sıkı ilişkisi bulunan KV hastalıklarda kritik önem taşıyabilir (6, 7). Çalışmada özellikle dislipideminin eşlik ettiği durumlarda daha belirgin olmak üzere, tüm gruplarda ASA kullanımının ilk sırada yer aldığı, başta bu ilaç olmak üzere belirli ilaç gruplarının kullanımının hastaların demografik özelliklerine göre farklılıklar gösterebildiği dikkati çekmektedir.

Çalışmada en sık konulan tanılar olan HT, İKH ve DL sıklıkla bir arada seyreden ve morbidite ve mortalite açısından birbirleri için risk faktörü olan hastalıklardır (8). Nitekim 2016'da yayımlanan bir çalışmada erkeklerde kan lipid düzeyiyle HT prevalansı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (9). Çalışmamızda tek başına HT grubunda kadınların, DL ve İKH'nın eklendiği grupta ise erkeklerin baskın olduğu gözlendi. Bu durum mevcut hastalıkları cinsiyet açısından karşılaştıran ulusal ölçekli çalışmalarla genel olarak uyumlu bulunmuştur (6, 10-12). Ancak HT'ye İKH veya DL tanılarından biri eklendiğinde kadınların, ikisi birden eklendiğindeyse erkeklerin ön plana çıktığının gözlenmiş olması, komorbid durumların kadınlarda daha fazla bulunduğunu bildiren çalışmalarla kısmen uyumlu gözükse de, ilginç olarak hastalık sayısı artınca cinsiyetin etkisinin tersine döndüğü anlaşılmaktadır (13, 14). Çalışmamızda eşlik eden hastalık sayısı arttıkça ilgili gruptaki hastalığın rölatif katkısıyla birlikte cinsiyet baskınlığı değişmiş olabilir. Bu durumun geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Öte yandan, her iki cinsiyette yaşla birlikte artan ve geriatrik popülasyonda (≥65 yaş) %68 olarak bildirilen HT prevalansına paralel olarak çalışmamızda "HT-t" grubundakilerin çoğunluğunu (%57,0) geriatrik olgular oluşturmaktaydı (15). Bununla birlikte, HT'ye komorbidite eklenen durumlarda yaş ortalamasında anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlendi.

KV hastalıklarda birçok hastada, mevcut hastalıklara ve risk faktörlerine bağlı olarak çok sayıda ve farklı gruplarda KV ilaç kullanımı gerekebildiğinden, KV polifarmasinin uygunluğunun değerlendirilmesi güçtür.

Bu hastalıklarda üç ve üzeri KV sistem ilacı kullanımı nadir bir durum değildir (16). Çalışmamızdaysa HT+İKH+DL grubunda PBDİS 4,5±1,9 idi. Tek başına HT tedavisinde de hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için birden fazla ilaç kullanımı yaygındır. Norveç'te yapılan bir çalışmada HT hastalarının dörtte birinden fazlasının üç veya daha fazla ilaç kombinasyonuyla tedavi edildiği belirtilmiştir (17). Çalışmamızdaysa HT grubunda PBDİS 2,7±1,7 idi. Çalışmamızda sadece HT tanısı olanlar ve HT'yle birlikte İKH ve DL komorbiditeleri bulunan hastalardaki farmakoterapide KV sistem ilaçlarının hakimiyeti, klinik rehberlerle uyumlu ve beklenen bir durumdur (18). Bununla birlikte diğer gruplarda yer alan ilaçların fazlalığı dikkati çekmektedir. Bu durum incelemeye alınmamış olan diyabet vb. ilaç tedavisine ihtiyaç duyan hastalık ve semptomların çokluğuna işaret etmektedir. Örneğin, ASA kullanımı ve antitrombositer ilaç tedavisi yüksek KV risk taşıyan hastalarda yaygındır. Nitekim ATC-5 düzeyinde tüm gruplarda en sık kullanılan ilacın ASA olduğu, buna paralel olarak antitrombotik ilaç kullanımı baskınlığının HT grubu hariç diğer tüm gruplarda korunduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi literatüre yansıyan diğer çalışmalarda hipertansif hastalarda ASA kullanımının yüksek olduğu bildirilmiştir (19-21). Öte yandan, 2018'de ASA'nın primer KV korumada yetersiz olduğuna dair tartışmalara yol açan çalışmalar yayımlanmıştır (22,23). Bu gelişmeyi takiben KV hastalıkların tedavisinin düzenlenme pratiğinde ASA kullanımının ne yönde seyir izleyeceğinin belirlenmesinde bu çalışmanın verileri önemli rol oynayabilir.

Çalışmamızda "HT" grubunda en sık tercih edilen antihipertansif ilaç grubu RAS üzerinden etkililer olup, bunlar içerisinde ARB'lerin daha sık kullanıldığı belirlendi. Literatürde ACEİ kullanımının daha yaygın olduğunu bildirilen çalışmaların yanı sıra (24-26) bu iki grubun birbirlerine üstünlüğüne ilişkin karşıt görüşler bulunmaktadır (27-29). ACEİ'lerin yaygın olarak kuru öksürüğe neden olduğu, düşük bir anjiyoödem ve ölüm riskiyle ilişkilendirildiği ve bu yan etkileri nedeniyle ARB'lere oranla tedavinin daha sık yarıda kesildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (28, 29). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde bu iki grubun arasında KV mortalite ve total mortalite bakımından fark bulunmamıştır (30). ARB'lere hasta uyumunun daha iyi olması, çalışmamızda da antihipertansif etkinlikleri eşit olan bu iki grup arasında ilaç seçiminde etkili olmuş olabilir (31).

Beta-blokerlerin antihipertansif olarak ilk sırada kullanılması önceden birçok rehber tarafından önerilmiştir fakat antihipertansif etkinliklerinin kısıtlı olduğunun görülmesi ve sağkalıma katkılarının düşük olduğuna yönelik kanıtlar sonrası komplike olmayan hipertansiyonda ilk seçenek tedavi ajanı olmalarını sınırlandırmıştır (32). KV hastalıklardaysa halen geniş bir endikasyon yelpazesiyle sık kullanılan ajanlardır (33). Eşlik eden KV hastalık durumunda özellikle tercih edilmesi gerektiği vurgulanan beta-blokerler hakkındaki bu durum kılavuzlarla örtüşmektedir (34). Beta-blokerlerin istenmeyen etkilerinin yeni kuşak ilaçlarda daha az olması, nebivolol ve karvedilol gibi ajanların vazodilatasyon ve primer KV olaylara karşı koruyucu etkinliği, HT tedavisinde ek ilaç olarak kullanımı önerilen beta-blokerlerin çalışmamızdaki sık kullanımını anlaşılır kılmaktadır (35). Ayrıca çalışma verilerinin bir kalp sağlığı merkezinden elde edilmesi nedeniyle bu kuruma İKH ve DL dışında miyokart infarktüsü sonrası, atriyal fibrilasyon ve kalp yetersizliği gibi beta-bloker kullanımından fayda görebilecek komorbid hastalığı olan hipertansif kişilerin daha fazla başvurması, görece yüksek beta-bloker kullanımıyla ilişkilendirilebilir. Beta-bloker kullanımının bradikardinin indüklenmesi, kardiyak debinin azaltılması, hipotansiyon ve baş dönmesine yol açması gibi etkileri nedeniyle düşme riskini artırabileceği ve düşme vakalarının özellikle 65 yaştan sonra önemli morbidite ve hatta mortalite sebebi olduğu bildirilmiştir (36). 2015'te yayımlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'ndaysa beta-blokerler, 65 yaş ve üzerinde başlangıç tedavisinde önerilmemektedir (18). Her ne kadar yaş grubu özeline inilmeksizin yapılan değerlendirmelerde metoprolol ilk sıralarda yer alsa da, yaşlılarda beta-bloker kullanımının azaldığı gözlendi. Bu durum, ileri yaşta olmanın antihipertansif seçimini etkilediğini ve bu bakımdan hekimlerin güncel rehberler çerçevesinde rasyonel yaklaşım sergilediklerini düşündürmektedir.

Statinlerin primer ve sekonder kardiyovasküler koruma sağladığı ve gerek kardiyovasküler gerekse toplam

mortaliteyi azalttığı meta-analizlerde gösterilmiş ve kılavuzlarda yer almıştır (37, 38). Çalışmamızda atorvastatin, DL'nin dahil olduğu tüm gruplarda en sık kullanılan ikinci ilaçtı. Hipolipidemikler özelinde bakıldığındaysa, atorvastatin ağırlıklı olmak üzere, statin grubu ilaçların literatürle uyumlu olarak ilk sırada yer aldığı ve bunu fibratların izlediği belirlendi (39). Diğer tüm gruplarda da atorvastatinin ilk on ilaç içerisinde yer alması ve ağırlıklı olarak KV hastalıkların tedavi ve takibinde özelleşmiş bir merkezde lipid düşürücü ajanların sıklıkla kullanılıyor olması, klinik rehberlerin önerileriyle örtüşen bir klinik uygulamaya işaret etmektedir.

Hipotiroidizm sıklıkla hipertansiyon dahil çeşitli KV risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir. Hipotiroidizm tedavisinin KV sonuçları iyileştirebileceğini gösteren bulgular mevcuttur (40, 41). Çalışmamızda hipotiroidizm tanısı bulunanların oranı bilinmemekle beraber incelenen tüm tanı gruplarında levotiroksinin sık kullanılan ilk on ilaç içinde olması, bu çalışmanın ilginç bulgularından birisi olarak kabul edilebilir. Kardiyak hastalıkların izlendiği bir merkeze başvuranlarda hipotiroidizm tanısının sıklıkla eşlik etmesi ve replasman tedavisinin KV problemler üzerindeki sekonder iyileştirici etkileri, levotiroksinin sıklıkla yazılan ilaçlar arasında bulunmasında rol oynamış olabilir. Bu tespitin tanı temelli ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak ülkemizde tiroid hastalıklarının ve hipotiroidizmin ayrıca yaygın oluşu da (42, 43) bu bulguları değerlendirirken göz önüne alınmalıdır.

Avrupa'da geniş değişkenlik gösteren jenerik ilaç kullanımının (%17-%83) Türkiye'de 2017'de %57,5 olduğu bildirilmiştir (44, 45). KV hastalıklarda kullanılan ilaçlara ilişkin bir meta-analizde birçok çalışmada jenerik ilaçlara karşı olumsuz görüş bulunduğu bildirilmiştir (46). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda HT grubunda jenerik ilaç kullanımının ülkedeki genel ortalamanın bir hayli altında (%22) olduğu saptandı. Öte yandan bu oranın İKH'nın dahil olduğu gruplarda artış kaydettiği gözlendi. Bu durum, ASA başta olmak üzere endikasyona özgü sık kullanılan ilaçların jenerik alternatif tercihleriyle ilişkili olabilir.

Bu çalışmadaki veriler, hastaların tedavilerine ilişkin elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildiği için söz konusu kayıtlara yansıyan veriler, hastanın o anda kullandığı tüm ilaçları içermiyor olabilir. Ayrıca hastaların incelenen kayıtlarındaki eşlik eden hastalıkları dışında mevcut kayıtlara yansımamış başka komorbiditeleri de bulunabilir. Hastalar belirlenen üç tanı grubu özelinde incelenmiş olup, bu tanılar dışındaki olası tanıların ilaçları tam olarak bilinmemektedir. Ancak potansiyel diğer hastalıkların tüm gruplarda mevcut olması nedeniyle İKH ve DL tanılarının HT'ye etkisinin araştırılması bakımından karıştırıcılığın önemli ölçüde ihmal edilebilir olması beklenir. Çalışmanın verilerinin sadece ayaktan tedavi hizmeti sunulan, yataklı servis koşullarını içermeyen özelleşmiş bir merkezden alınmış olması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, ilaç kullanımı araştırmaları genellikle birinci basamak ya da hastane koşullarındaki veriler yoluyla yürütülmekte ve çalışmamızdaki gibi bu tür özelleşmiş merkez verilerini içermemektedir. Bu çalışmadaysa bu tip bakir bir alanda gerçek yaşam verisi sunulmaktadır. İki buçuk yıllık kesitsel veriyi inceleyen çalışmamızda standart bir yaklaşım benimsenmesi ve olası mükerrer hasta kayıtlarının kullanılmaması için, HT-t hariç tüm incelemelerde her bir multimorbid durumu ilgilendiren veri kayıtlarında ilk tespit edilen hasta protokolü kullanıldı. Aynı hastanın farklı zamanlardaki protokollerine dair ilk önermeyi yansıtmayan/tekrarlayan verileri bu incelemeye dahil edilmedi. Çalışma periyodunun tamamında multimorbid duruma ilişkin her bir protokolün incelenmemiş olması, çalışmanın bir diğer sınırlılığı olarak kabul edilebilir. Hastaların tedavilerinde yer alan ilaçların dozlarıyla ilgili kayıt sisteminde yeterli veri elde edilemediği için bu bilgiler sunulamadı. Benzer gerekçelerle biyokimyasal laboratuvar değerlerinin ilaç kullanımıyla ilişkisi de incelenemedi. Çalışmanın bulguları, bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Bu çalışmayla özelleşmiş bir kalp sağlığı merkezine başvuran hastalara reçetelenen ilaçlar başta antihipertansifler olmak üzere, hastaların belirli KV tanıları özelinde ayrıntılı olarak ortaya kondu. En çok tercih edilen antihipertansif grubun RAS üzerinden etkililer, en çok tercih edilen ilacınsa metoprolol olduğu gözlenmekle

birlikte; HT'ye eşlik eden iki durumda da sık kullanılan ilaçların genel olarak değişkenlik göstermediği anlaşılmaktadır. Son yıllardaki kılavuzlarda beta-bloker önerileri nispeten geri plana düşmüş olsa da bu çalışmada, eşlik eden hastalık varlığında daha belirgin olmak üzere, hipertansif hastalarda beta-bloker kullanımının yaygın olduğu dikkati çekmektedir. Bu durumda eşlik eden hastalıkların payı olması mümkündür. Aynı gerekçeyle ASA kullanımının da fazla olduğu dikkati çekmektedir. Primer korumaya ilişin son yıllarda ortaya çıkan tartışmaların hemen öncesine ait verileri kapsayan bu çalışma bulgularının gelecekte bu amaçla ASA kullanımının azalıp azalmamasına yönelik trendin değerlendirilmesine katkı sağlaması beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. GBD 2017 Cause of Death Collaborators. Global, regional, and national age-specific and sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1736–88.
2. Özdemir R, Horasan GD, Rao C, Sözmen MK, Ünal B. An evaluation of cause-of-death trends from recent decades based on registered deaths in Turkey. Public Health. 2017;151:121-30.
3. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. Pharmacol Res. 2018;129:95-9.
4. Jarari N, Rao N, Peela JR, Ellafi KA, Shakila S, Said AR, et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. Clin Hypertens. 2016;22:7.
5. Semark B, Engström S, Brudin L, Tågerud S, Fredlund K, Borgquist L, et al. Factors influencing the prescription of drugs of different price levels. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:286-93.
6. Kılıçkap M, Barçın C, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46:525-45.
7. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016;134:441-50.
8. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. [Erisim tarihi: 09 Haziran 2020]. Erisim adresi: http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf.
9. Otsuka T, Takada H, Nishiyama Y, Kodani E, Saiki Y, Kato K, et al. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. J Am Heart Assoc. 2016;5(3):e003053.
10. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. J Hypertens. 2016;34:1208-17.
11. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. J Clin Lipidol. 2014;8:206-16.
12. Scholes S, Mindell JS. Health Survey for England 2017 Cardiovascular diseases. National Health Service (NHS). December 2018. [Digital] ISBN: 978-1-78734-255-2. [Erisim tarihi: 09 Haziran 2020]. Erisim adresi: http: //healthsurvey.hscic.gov.uk/media/78646/HSE17-CVD-rep.pdf
13. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. PLoS Med. 2018;15(3):e1002513.
14. Murphy MO, Loria AS. Sex-specific effects of stress on metabolic and cardiovascular disease: Are women at higher risk? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017;313:R1–R9.
15. Chronic diseases and risk factors survey in Turkey. Republic of Turkey Ministry of Health. Publication No: 909 Ankara, 2013.
16. Gomez DM, Castillon PG, Fresnillo SH, Banegas JR, Sadarangani KP, Artalejo FR. A healthy lifestyle attenuates the effect of polypharmacy on total and

cardiovascular mortality: A national prospective cohort study. Sci Rep. 2018;8:12615.
17. Morgado MP, Rolo SA, Pereira L, Branco MC. Blood pressure control and antihypertensive pharmacotherapy patterns in a hypertensive population of Eastern Central Region of Portugal. BMC Health Serv Res. 2010;10:349.
18. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, Ertürk Ş, ve ark. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. Arch Turk Soc Cardiol. 2015;43:402–9.
19. Gupta M, Szmitko PE, Kajil M, Ostrovksi I, Tsigoulis M, Verma S, et al. Acetylsalicylic acid use in primary prevention in Canada: Insight from the primary care audit of global risk management (PARADIGM) study. Curr Res Cardiol. 2016;3:67-70.
20. Solanki KC, Mistry RA, Singh AP, Jadav SP, Patel NM, Trivedi HR. Drug utilization study of anti-hypertensive drugs and their adverse effects in patients of a tertiary care hospital. J ClinExp Res. 2013;1:58-67
21. Eshiet UI, Yusuff KB. Anti-hypertensive medicines prescribing for medical outpatients in a premier teaching hospital in Nigeria: A probable shift of paradigm. Pharm Pract (Granada). 2014;12:419.
22. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018;379:1509-18.
23. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:1036-46.
24. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation 2012;126:2105-14.
25. Narayan SW, Nishtala PS. Antihypertensive medicines utilization: A decade-long nationwide study of octogenarians, nonagenarians and centenarians. Geriatr Gerontol Int. 2017;17:1109-17.
26. Sundbøll J, Adelborg K, Mansfield KE, Tomlinson LA, Schmidt M. Seventeen-year nationwide trends in antihypertensive drug use in Denmark. Am J Cardiol. 2017;120:2193-200.
27. Vark LCV, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J. 2012;33:2088–97.
28. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. A systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2012;12:263-77.
29. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To Use or Not to Use? J Am Coll Cardiol. 2018;71:1474-82.
30. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014:CD009096.
31. Omboni S, Volpe M. Angiotensin receptor blockers versus angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of arterial hypertension and the role of olmesartan. Adv Ther. 2019;36:278-97.
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/AS PC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71:e127–248.
33. Dezsi CA, Szentes V. The real role of beta-blockers in daily cardiovascular therapy. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17:361-73.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.

35. Egan B, Flack J, Patel M, Lombera S. Insights on beta-blockers for the treatment of hypertension: A survey of health care practitioners. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:1464-72.
36. Ham AC, van Dijk SC, Swart KMA, Enneman AW, van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, et al. Beta-blocker use and fall risk in older individuals: Original results from two studies with meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2292-302.
37. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15.
38. 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;63:2889–934.
39. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:543-51.
40. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017;13:55-9.
41. Suh S, Kim DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. Endocrinol Metab. 2015;30:246-51.
42. Özgül Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Ünal OK, Akçalı Ü, ve ark. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda tiroid fonksiyonlarının yaş ile olan ilişkisinin incelenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;37:67–70.
43. Sarıtaş A, Sarıtaş PU, Kurnaz MM, Çelik A. Spectrum and Prevalence of Thyroid Disorders in Patients Admitted to the Anaesthesiology Outpatient Clinic for Surgery. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2015;43:240-5.
44. Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing generic drug markets in Europe and the United States: Prices, volumes, and spending. Milbank Q. 2017;95(3):554-601.
45. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 Haber Bülteni. Sayı: 6. Ankara; 2018. [Erişim tarihi: 10 Mayıs 2020]. Erişim adresi: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/27344,saglik-istatistikleri-yilligi-2017-haber-bultenipdf.pdf?0
46. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300:2514-26.