

2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) arteriyel hipertansiyon görev grubu

Yazarlar/Görev grubu üyeleri: Giuseppe Mancia (Başkan) (İtalya)*, Robert Fagard (Başkan) (Belçika)*, Krzysztof Narkiewicz (Bölüm koordinatörü) (Polonya), Josep Redon (Bölüm koordinatörü) (İspanya), Alberto Zanchetti (Bölüm koordinatörü) (İtalya), Michael Böhm (Almanya), Thierry Christiaens (Belçika), Renata Cifkova (Çek Cumhuriyeti), Guy De Backer (Belçika), Anna Dominiczak (BK), Maurizio Galderisi (İtalya), Diederick E. Grobbee (Hollanda), Tiny Jaarsma (İsveç), Paulus Kirchhof (Almanya/BK), Sverre E. Kjeldsen (Norveç), Stéphane Laurent (Fransa), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), Peter M. Nilsson (İsveç), Luis Miguel Ruilope (İspanya), Roland E. Schmieder (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Peter Sleight (BK), Margus Viigimaa (Estonya), Bernard Waeber (İsviçre), Faiez Zannad (Fransa)

ESH Bilimsel Konsey: Josep Redon (Başkan) (İspanya), Anna Dominiczak (BK), Krzysztof Narkiewicz (Polonya), Peter M. Nilsson (İsveç), Michel Burnier (İsviçre), Margus Viigimaa (Estonya), Ettore Ambrosioni (İtalya), Mark Caulfield (BK), Antonio Coca (İspanya), Michael Hecht Olsen (Danimarka), Roland E. Schmieder (Almanya), Costas Tsioufis (Yunanistan), Philippe van de Borne (Belçika).

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK): Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Stephan Achenbach (Almanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J. Bax (Hollanda), Hector Bueno (İspanya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (BK), Cetin Erol (Türkiye), Robert Fagard (Belçika), Roberto Ferrari (İtalya), David Hasdai (İsrail), Arno W. Hoes (Hollanda), Paulus Kirchhof (Almanya/BK), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Ales Linhart (Çek Cumhuriyeti), Petros Nihoyannopoulos (BK), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Per Anton Sirnes (Norveç), Juan Luis Tamargo (İspanya), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), William Wijns (Belçika), Stephan Windecker (İsviçre).

* Sorumlu yazarlar: İki başkan bu makaleye eşit derecede katkıda bulunmuştur. ESH Başkanı: Professor Giuseppe Mancia, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy. Tel: +39 039 233 3357, Fax: +39 039 322 274. Email: giuseppe.mancia@unimib.it. ESC Başkanı: Professor Robert Fagard, Hypertension & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel: +32 16 348 707, Fax: +32 16 343 766, E-posta: robert.fagard@uzleuven.be

Bu makale aynı zamanda şurada yayınlanmaktadır: Journal of Hypertension, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc and in Blood Pressure, doi: 10.3109/08037051.2013.812549.

Katkıları için Mrs Clara Sincich and Mrs Donatella Mihalich özel teşekkürlerimizle.

Bu belgenin oluşturulmasına katkıda bulunan diğer ESC kuruluşları:

ESC Dernekleri: Kalp Yetersizliği Birliği [Heart Failure Association (HFA)], Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği [European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)], Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon Birliği [European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)], Avrupa Kalp Ritim Birliği [European Heart Rhythm Association (EHRA)]

ESC Çalışma Grupları: Hipertansiyon ve Kalp, Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi

ESC Konseyleri: Kardiyovasküler Birinci Basamak, Kardiyovasküler Hemşirelik ve Yardımcı meslekler, Kardiyovasküler Uygulama

Bu, Avrupa Kardiyoloji Derneği [European Society of Cardiology (ESC)] ve [European Society of Hypertension (ESH)] Kılavuzunun içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için hazırlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzları'nın hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. Yazılı izin talebinde bulunmak için, European Heart Journal yayıncısı Oxford University Press ve ESC adına bu izinleri vermeye yetkilendirilmiş üçüncü kişilere başvurunuz.

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıkları tarihte mevcut kanıtları dikkatle ele aldıktan sonra ESC'nin vardığı görüşleri ifade etmektedir. Sağlık uzmanlarının klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almalı ve teşvik edilir. Bununla birlikte, kılavuzlar, sağlık uzmanlarının hasta ile ya da uygun veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakımıcısına danışarak her hastanın koşullarına uygun kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete yazıldığı sırada ilaçlar ve cihazlara uygulanmakta olan kurallara ve düzenlemelere uymak da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012. Tüm hakları saklıdır. Gerekli izinler için lütfen bu e-posta adresinden irtibata geçin: journals.permissions@oup.com

Belgeyi derleyenler: Denis L. Clement (ESH Derleme Koordinatörü) (Belçika), Antonio Coca (ESH Derleme Koordinatörü) (İspanya), Thierry C. Gillebert (ESC Derleme Koordinatörü) (Belçika), Michal Tendera (ESC Derleme Koordinatörü) (Polonya), Enrico Agabiti Rosei (İtalya), Ettore Ambrosioni (İtalya), Stefan D. Anker (Almanya), Johann Bauersachs (Almanya), Jana Brguljan Hitij (Slovenya), Mark Caulfield (BK), Marc De Buyzere (Belçika), Sabina De Geest (İsviçre), Genevieve ve Anne Derumeaux (Fransa), Serap Erdine (Türkiye), Csaba Farsang (Macaristan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Vjekoslav Gerc (Bosna Hersek), Giuseppe Germano (İtalya), Stephan Gielen (Almanya), Herman Haller (Almanya), Arno W. Hoes (Hollanda), Jens Jordan (Almanya), Thomas Kahan (İsveç), Michel Komajda (Fransa), Dragan Lovic (Sırbistan), Heiko Mahrholdt (Almanya), Michael Hecht Olsen (Danimarka), Jan Ostergren (İsveç), Gianfranco Parati (İtalya), Joep Perk (Sweden), Jorge Polonia (Portekiz), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Lars Ryde'n (İsveç), Yuriy Sirenko (Ukrayna), Alice Stanton (İrlanda), Harry Struijker-Boudier (Hollanda), Costas Tsioufis (Yunanistan), Philippe van de Borne (Belçika), Charalambos Vlachopoulos (Yunanistan), Massimo Volpe (İtalya), David A. Wood (BK).

Görev Grubu üyelerinin bağlantıları Ek olarak verilmiştir. Yazar ve derleyicilerin açıklama formlarına <http://www.eshonline.org> ve www.escardio.org/guidelines adreslerinden ulaşılabilir.

Basım öncesi çevrimiçi yayımlanma 14 Haziran 2013

Anahtar kelimeler

Hipertansiyon • kılavuzlar • antihipertansif tedavi • kan basıncı • kan basıncı ölçümü • kardiyovasküler risk • kardiyovasküler komplikasyonlar • cihaz tedavisi • takip • yaşam tarzı • organ hasarı

İçindekiler

Kısaltmalar, akronimler, semboller.....	4	3.7 Klinik belirti göstermeyen organ hasarı araştırması.....	16
1. Giriş.....	5	3.7.1. Kalp.....	16
1.1 İlkeler.....	5	3.7.2. Kan damarları.....	18
1.2 Yeni görüşler.....	5	3.7.3. Böbrek.....	18
2. Epidemiyolojik özellikler.....	6	3.7.4. Fundoskopi.....	19
2.1 Kan basıncının kardiyovasküler hasar ve böbrek hasarı ile ilişkisi.....	6	3.7.5. Beyin.....	19
2.2 Hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması.....	7	3.7.6. Klinik değerler ve sınırlamalar.....	19
2.3 Hipertansiyonun prevalansı.....	7	3.7.7. Asemptomatik organ hasarı, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı araştırılmasının özeti.....	20
2.4. Hipertansiyon ve toplam kardiyovasküler risk.....	7	3.8. İkincil hipertansiyon biçimlerinin araştırılması.....	20
2.4.1. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi.....	7	4. Tedavi yaklaşımı.....	20
2.4.2. Sınırlılıklar.....	8	4.1 Yüksek KB'nin tedavi ile düşürülmesini destekleyen kanıtlar.....	20
2.4.3. Toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önerilerin özeti.....	9	4.2. Kan basıncı düşürücü ilaç tedavisine ne zaman başlanır?.....	20
3. Tanısal değerlendirme.....	9	4.2.1. Önceki kılavuzların önerileri.....	20
3.1 Kan basıncı ölçümü.....	10	4.2.2. 2. ve 3. derece hipertansiyon ve yüksek riskli 1. derece hipertansiyon.....	21
3.1.1. Ofis veya klinik kan basıncı.....	10	4.2.3. Düşük-orta düzeyde riskli 1. derece hipertansiyon.....	21
3.1.2. Ofis dışı kan basıncı.....	10	4.2.4. Gençlikte izole sistolik hipertansiyon.....	23
3.1.3. Beyaz önlük (veya izole ofis) hipertansiyonu ve maskeli (veya izole ambulatuvar) hipertansiyon.....	12	4.2.5. Yaşlılarda 1. derece hipertansiyon.....	23
3.1.4. Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar.....	12	4.2.6. Yüksek-normal KB.....	23
3.1.5. Egzersiz ve laboratuvar testleri sırasında KB.....	13	4.2.7. Antihipertansif ilaç tedavisine başlama önerilerinin özeti.....	23
3.1.6. Santral KB.....	14	4.3 KB tedavi hedefleri.....	24
3.2 Tıbbi yükü.....	14	4.3.1. Önceki kılavuzların önerileri.....	24
3.3 Fizik muayene.....	15	4.3.2. Düşük-orta riskli hipertansif hastalar.....	24
3.4 KB ölçümü, yükü ve fizik muayene önerilerinin özeti.....	15	4.3.3. Yaşlılarda hipertansiyon.....	24
3.5 Laboratuvar araştırmaları.....	15	4.3.4. Yüksek riskli hastalar.....	24
3.6 Genetik.....	15		

4.3.5. J-egrisine karşı "ne kadar düşük o kadar iyi" hipotezi	25	6.10.3. Bilişsel işlev bozukluğu ve beyaz cevher lezyonları... 42
4.3.6. Organ hasarı çalışmalarlarıyla ulaşılan hedef KB kanıtı ... 26		6.10.4. Serebrovasküler hastalık bulunan hipertansif hastalarda tedavi strateji önerilerinin özeti
4.3.7. Evdeki ve ambulator KB hedefleriyle klinik KB hedeflerinin karşılaştırılması	26	43
4.3.8. Hipertansif hastalarda KB hedef önerilerinin özeti..... 26		6.11. Kalp hastalığı
5. Tedavi stratejileri	27	43
5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri..... 27		6.11.1. Koroner kalp hastalığı
5.1.1. Tuz kısıtlaması	27	43
5.1.2. Alkol tüketiminin makul ölçülere indirilmesi..... 27		6.11.2. Kalp yetersizliği..... 43
5.1.3. Diğer beslenme değişiklikleri	27	6.11.3. Atriyal fibrilasyon
5.1.4. Kilo verme..... 27		43
5.1.5. Düzenli fiziksel egzersiz..... 28		6.11.4. Sol ventrikül hipertrofisi
5.1.6. Sigarayı bırakma	28	44
5.1.7. Yaşam tarzı değişikliklerinin uyarlanması önerilerinin özeti..... 28		6.11.5. Kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda tedavi stratejilerinin özeti
5.2. Farmakolojik tedavi..... 29		44
5.2.1. Antihipertansif ilaç seçimi..... 29		6.12. Ateroskleroz, arterioskleroz ve periferik arter hastalığı... 45
5.2.2. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi	31	6.12.1. Karotis ateroskleroz..... 45
5.2.3. Tedavi Stratejileri ve ilaç seçimi önerilerinin özetleri..... 35		6.12.2. Artmış arteriyel sertlik..... 45
6. Özel koşullarda tedavi stratejileri..... 36		6.12.3. Periferik arter hastalığı..... 45
6.1. Beyaz önlük hipertansiyonu	36	6.12.4. Ateroskleroz, arterioskleroz ve periferik arter hastalığı olan hipertansif hastalar için tırorepatik tedavi önerilerinin özeti
6.2. Maskeli hipertansiyon..... 36		45
6.2.1. Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonda tedavi stratejilerinin özeti	36	6.13. Seksüel işlev bozukluğu
6.3. Yaşlılar..... 36		45
6.3.1. Yaşlılarda antihipertansif tedavi strateji önerilerinin özeti..... 37		6.14. Dirençli hipertansiyon
6.4. Genç erişkinler	37	46
6.5. Kadınlar	37	6.14.1. Karotis baroreseptör stimülasyonu
6.5.1. Oral kontraseptifler	37	46
6.5.2. Hormon replasman tedavisi..... 38		6.14.2. Renal denervasyon
6.5.3. Gebelik..... 38		47
6.5.4. Gestasyonel hipertansiyonda uzun dönem KV sonuçlar..... 38		6.14.3. Diğer girişimsel yaklaşımlar..... 47
6.5.5. Hipertansif kadınlarda tedavi stratejilerinin özeti	39	6.14.4. Dirençli hipertansiyonda izleme..... 47
6.6. Diabetes mellitus..... 39		6.14.5. Dirençli hipertansiyonu olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri..... 47
6.6.1. Diyabet hastalarında tedavi stratejileri önerilerinin özeti..... 40		6.15. Malign hipertansiyon
6.7. Metabolik sendrom..... 40		48
6.7.1. Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda tedavi stratejileri önerilerinin özeti	40	6.16. Hipertansif krizler..... 48
6.8. Tıkaçıcı uyku apnesi..... 41		6.17. Perioperatif hipertansiyon tedavisi
6.9. Diyabetik ve diyabetik olmayan nefropati	41	48
6.9.1. Nefropatili hipertansif hastalarda terapötik strateji önerilerinin özeti	42	6.18. Renovasküler hipertansiyon
6.9.2. Kronik böbrek hastalığı evre 5..... 42		48
6.10 Serebrovasküler hastalık	42	6.19. Birincil aldosteronizm
6.10.1. Akut inme	42	49
6.10.2. Önceki inme veya GIA..... 42		7. İlişkili risk faktörlerinin tedavisi..... 49
		7.1. Lipid düşürücü ajanlar
		49
		7.2. Antitrombositler tedavi..... 49
		7.3. Hiperglisemi tedavisi..... 49
		7.4. Hipertansiyon ile ilişkili risk faktörlerinin tedavi önerilerinin özeti..... 50
		50
		8. İzlem..... 50
		8.1. Hipertansif hastalarda izlem..... 50
		8.2. Yüksek normal KB ve beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde izlem
		50
		8.3. Kontrol ziyaretlerinde yükselen KB..... 50
		8.4. Klinik belirti göstermeyen organ hasarı için sürekli araştırma
		51
		8.5. Antihipertansif ilaçlar azaltılabilir mi veya kesilebilir mi?..... 51
		9. Hipertansiyonda kan basıncı kontrolünün iyileştirilmesi
		51
		10. Hipertansiyon hastalığının yönetimi
		52
		10.1. Hastalık yönetiminde ekip yaklaşımı
		53
		10.2. Tedavi sağlama şekli..... 53
		10.3. Bilgi ve iletişim teknolojilerinin rolü
		53
		11. Kanıtlardaki eksiklikler ve gelecekte yeni çalışmaların gerekliliği..... 54
		54
		Kaynaklar..... 55
		55

Kısaltmalar, akronimler, semboller

ABCD	Diyabette Uygun Kan basıncı kontrolü	EAS	Avrupa Ateroskleroz Derneği
ABİ	Ayak bileği-brakiyal indeksi	EASD	Avrupa Diyabet Çalışması Derneği
AKB.	Ambulatuvar kan basıncı ölçümü	EKG	Elektrokardiyogram
ACCESS	İnme Sonrası Sağlıkta Kandesartan Sileksetil tedavisi	EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ACCOMPLISH	(Sistolik Hipertansiyon Bulunan Hastalarda Kombinasyon Tedavisinde Kardiyovasküler Olayların İncelenmesi)	hGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ACCORD	Diyabette Kardiyovasküler Riskin Kontrolü Girişimi	ELSA	Avrupa Lasidipin Ateroskleroz Çalışması
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim	SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
ACTIVE I	Vasküler Olayların Önlenmesinde İrbesartan ile Atriyal Fibrilasyon Klopidoğrel Çalışması	EXPLOR	Amlodipin-valsartan kombinasyonu santral sistolik kan basıncını amlodipin-atenolol kombinasyonundan daha etkin şekilde düşürür
ADVANCE	Diyabet ve Vasküler Hastalık Girişimi: Preterax ve Diamicron-MR Kontrollü Değerlendirmesi	FEVER	Felodipin Olay Azaltma
AHEAD	Diyabette Sağlık Girişimi	GIA	Geçici iskemik atak
ALLHAT	Kalp Krizinin Önlenmesi için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü tedavi	GISSI-AF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation
ALTITUDE	Kardiyo-Renal Son Noktalar Kullanılarak Tip 2 Diyabette Aliskiren Çalışması	HbA 1c	Glikat hemoglobin
ANTIPAF	Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonda Anjiyotensin II Antagonisti	EKB.	Evde kan basıncı ölçülmesi
APOLLO	Yaşlılarda Major Kardiyovasküler Olayların Önlenmesinde Randomize Kontrollü Aliskiren Çalışması	HOPE	Kalp Sonuçları ve Önleme Değerlendirilmesi
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri	HOT	Hipertansiyonun Optimum Tedavisi
ARIC	Topluluklarda Ateroskleroz Riski	HT	Hipertansiyon
ARR	Aldosteron renin oranı	HYVET	Çok yaşlı kişilerde Hipertansiyon Çalışması
ASCOT	Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Çalışması	İMK	İntima-media kalınlığı
ASCOT-LLA	Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Çalışması Lipid Düşürücü Kol	I-PRESERVE	Korunmuş Sistolik Fonksiyonla Kalp Yetmezliğinde İrbesartan
ASTRAL	Renal Arter Lezyonları için Anjiyoplasti ve Stent	INTERHEART	52 ülkede miyokard enfarktüsü ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörlerinin etkisi
A-V	Atrio ventriküler	INVEST	Uluslararası Verapamil SR/T Trandolapril Çalışması
VKI	Vücut kitle indeksi	ISH	Uluslararası Hipertansiyon Derneği
BP	Kan basıncı	JNC	Ortak Ulusal Komite
CAPP	Kaptopril önleme Projesi	JUPITER	Birincil önlemede Statinlerin Kullanımının Doğrulaması Rosuvastatinin Değerlendirildiği Girişimsel Çalışması
CAPRAF	Nükseden Atriyal Fibrilasyonun önlenmesinde Kandesartan	LIFE	Hipertansif Hastalarda Sonlanım Noktalarının Azaltılması için Losartan Girişimi
KBH	Koroner kalp hastalığı	MDRD	Renal Hastalıkta Beslenme Değişikliği
CHHIPS	Hipertansiyonun ve inmeden Hemen Sonraki Hipertansiyonun Kontrolü	MRFIT	Çoklu Risk Faktörü Girişim Çalışması
KBH	Kronik böbrek hastalığı	MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
KBH-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği	NORDIL	İskandinav Dilitiazem Girişim Çalışması
CONVINCE KV	Sonlanım Noktalarında Kontrollü Başlangıçlı Verapamil Araştırması	OC	Oral kontraseptif
BT	Bilgisayarlı tomografi	OD	Organ Hasarı
KV	Kardiyovasküler	ONTARGET	Devam Eden Tek Başına Telmisartan ile Ramipril Kombinasyonu Karşılaştırmalı Global Sonlanım Noktası Çalışması
KVH	Kardiyovasküler hastalık	PAH	Periferik arter hastalığı
D	Diyastolik	PATHS	Hipertansiyon önleme ve Tedavi Çalışması
DASH	Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımları	PREVEND	Son Evre Renal ve Vasküler Hastalıkların Önlenmesi
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması	PROFESS	İkincil inmelerin Etkin şekilde önlenmesi için önleme Rejimi
DIRECT	Diyabetik Retinopati Kandesartan Çalışması	PROGRESS	Reküran inme çalışmasında Karşı Perindopril ile Koruma
DPP-4	Dipeptidil peptidaz 4	PWV	Nabız Dalga Hızı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü	QALY	Kaliteye ayarlanmış yaşam yılı
		RAA	Renin-anjiyotensin-aldosteron
		RAS	Renin-anjiyotensin sistemi
		RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar
		RF	Risk faktörü
		ROADMAP	Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbuminürinin önlenmesi

SAVI	Sol atriyum volüm indeksi
SKB	Sistolik kan basıncı
SCAST	Akut inme tedavisi için anjiyotensin-reseptör blokleri kandesartan
SCOPE	Yaşlılarda Kognisyon ve Prognoz çalışması
SCORE	Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi
SHEP	Yaşlılarda Sistemik Hipertansiyon Programı
STOP	Hipertansiyonlu Yaşlı Hastalarda İsvç Çalışmaları
STOP-2	Hipertansiyonlu Yaşlı Hastalarda İkinci İsvç Çalışması
SV	Sol ventrikül
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVK	Sol ventrikül kitlesi
SYSTCHINA	Yaşlılarda Sistemik Hipertansiyon: Çin Değerlendirmesi
SYSTEUR	Avrupa'da Sistemik Hipertansiyon
TOHP	Hipertansiyonu önleme çalışmaları
TRANSCEND	ACE İnhibitörünü Tolere Edemeyen ve Kardiyovasküler Hastalığı Olan Kişilerde Randomize Telmisartan Değerlendirme çalışması
UAE	Üriner albumin atılımı
UKPDS	İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
VADT	Amerikan Asker Emeklilerinde ve Savaş Gazilerinde Diyabet Çalışması
VALUE	Valsartanın Antihipertansif Olarak Uzun Süreli Kullanımının Değerlendirilmesi

I. Giriş

I.1 İlkeler

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2013 hipertansiyon kılavuzu, ESH ve ESC'nin ortak olarak yayınlamış olduğu 2003 ve 2007 kılavuzlarını takip etmektedir.^{1,2} Öncekinden 6 yıl sonra yeni belgenin yayınlanmasının doğru zamanı olduğu düşünüldü, çünkü, bu süreçte, yüksek kan basıncı (KB) bulunan kişilerde tanı ve tedaviye yönelik önemli çalışmalar yapılmış, önemli sonuçlar yayımlanmış ve geliştirmeler, düzenlemeler ve önceki önerilerin iyileştirilmesi gereklilik haline gelmiştir.

2013 ESH/ESC kılavuzunda, 2003 ve 2007 kılavuzlarında bağılı kalınan çeşitli temel ilkelere bağılı kalınmaya devam edilmiştir, bunlar: (i) önerileri, literatürün kapsamlı şekilde taranmasıyla tanımlanan, düzgün yürütülmüş çalışmalarla temellendirmek; (ii) en büyük öncelik olarak randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ) ve meta-analizleri değerlendirmek, fakat özellikle tanınan bulgular ele alınırken gözlemsel çalışmaları ve yeterli bilimsel saygınlıktaki diğer çalışmaların bulgularını da göz ardı etmemek ve (iii) ESC önerileri uyarınca diğer hastalıklarla ilgili Avrupa kılavuzlarında yer verilen önemli tanınan önerileri ve tedavi önerilerini bilimsel kanıt düzeyine ve önerilerin ağırlığına göre basamaklandırmak (Tablo 1 ve 2). 2003 ve 2007 kılavuzlarında yapılmamış olsa da, tıp biliminin farklı alanlarında bilgi seviyesini karşılaştırmak amacıyla ilgili okurlara daha standart bir yaklaşım sunabilmek amacıyla önerilerde sınıf ve kanıt düzeyinin de belirtilmesine bu kılavuzda önem verilmiştir. Böylece, klinisyenlerin sadece kanıtlara yönelmek ye-

rine uzmanların görüşüne dayalı önerileri daha etkili değerlendirebilmelerinin sağlanacağı düşünülmüştür. Günlük tıbbi uygulamanın büyük bir bölümünde kanıta dayalı bilim mevcut olmadığı için ve dolayısıyla önerilerin, her ikisi de hataya yol açabilen hem genel kabullere ve hem de kişisel klinik deneyimlere dayalı olması zorunlu olduğundan tıp alanında bu nadir bir durum değildir. Bu yaklaşım dengeli bir şekilde kullanılırsa, kılavuzların kuralcı olarak algılanması önenebilir ve kişisel kanaate dayalı hareket edilen, yeterli kanıtla desteklenmeyen alanlarda yeni çalışmaların yapılması teşvik edilebilir. Dördüncü bir ilke olarak ise eğitim amaçları kapsamında, rutin uygulamalarda hekimler tarafından kolaylıkla ve hızlı bir şekilde başvurulabilen çok sayıda tablo ve pratik öneriler sağlamak sayılabilir.

2013 hipertansiyon kılavuzundan sorumlu olan Görev Grubunun Avrupa üyeleri, uzmanlıklarıyla tanınmış ve önemli çıkar çatışmaları olmayan adaylar arasından (çıkartışması beyan formları ESC (www.escardio.org/guidelines) ve ESH web sayfalarında sunulmaktadır (www.eshonline.org)) ESH ve ESC tarafından belirlenmiştir. Her üyeye üç koordinatör tarafından ve daha sonra, biri ESH ve diğeri ESC tarafından belirlenen iki sorumlu tarafından gözden geçirilmek üzere belirli bir bölümü yazma görevi verilmiştir. Metin yaklaşık 18 ay içerisinde son halini almış ve bu sürede Görev Grubu üyeleri birçok toplantılar yapmış ve bu görüşmeler dışında birbirleriyle yoğun ve sağlıklı bir iletişim sürdürmüşlerdir. Yayınlanmadan önce bu belge yarısı ESH ve diğer yarısı ESC tarafından seçilen, Avrupa'daki 40 uzman tarafından iki kez gözden geçirilmiştir. Dolayısıyla, 2013 ESH/ESC hipertansiyon kılavuzunda sunulan önerilerin Avrupa'da bilim uzmanları ve klinisyenler tarafından onaylanan hipertansiyon hakkındaki en güncel bilgileri büyük ölçüde topladığı rahatlıkla söylenebilir. Bu toplantılar için yapılan harcamalar ve kalan diğer iş yükü ESH ve ESC tarafından ortaklaşa karşılanmıştır.

I.2 Yeni görüşler

Hipertansiyonun tanı ve tedavisiyle ilgili çeşitli konularda yeni kanıtlar olduğundan, bu kılavuz eski kılavuzlara göre birçok açıdan farklılıklar göstermektedir.² En önemli farklılıklardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:

- (1) Avrupa'da hipertansiyon ve kan basıncı (KB) kontrolüne ilişkin epidemiyolojik veriler.
- (2) Ayaktan kan basıncı izleminin (AKBM) yanı sıra, ev kan basıncı izleminin (EKBM) prognostik değerinin ve hipertansiyon tanı ve tedavisi konusundaki rolünün sağlamaştırılması.
- (3) Gece saatlerindeki KB, beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyonun prognostik önemlerinin güncellemesi.
- (4) Toplam KV risk belirlenirken KB, kardiyovasküler (KV) risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı (OH) ve klinik komplikasyonların bir arada değerlendirilmesinin yeniden vurgulanması.
- (5) Kalp, kan damarları, böbrek, göz ve beyin dahil olmak üzere, asemptomatik organ hasarının prognostik öneminin güncellemesi.
- (6) Hipertansiyonda kilo fazlalığı riskinin ve hedef beden kitle indeksinin yeniden değerlendirilmesi.

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabildiğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

A düzeyi kanıtlar	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizden elde edilen veriler
B düzeyi kanıtlar	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C düzeyi kanıtlar	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

- (7) Gençlerde hipertansiyon.
- (8) Antihipertansif tedavinin başlatılması, daha fazla kanıta dayalı kriterler sunulması ve yüksek-normal KB için ilaç tedavisi verilmemesi.
- (9) Tedavi için hedef KB değeri. Daha fazla kanıta dayalı kriter ve hem yüksek, hem de düşük KV riskli hastalarda ortak tek bir sistolik KB hedefi (<140 mmHg)
- (10) Herhangi bir öncelik sıralaması yapmadan, ilk monoterapiye serbest yaklaşım.
- (11) Öncelikli ikili ilaç kombinasyonları şemasının gözden geçirilmesi.
- (12) Hedef KB'na ulaşmak için yeni tedavi algoritmaları.
- (13) Özel durumlarda tedavi stratejilerine ilişkin bölümün genişletilmesi.
- (14) Yaşlılarda hipertansiyonun tedavisine ilişkin önerilerin gözden geçirilmesi.
- (15) Seksen yaş ve üstü hastalarda ilaç tedavisi.
- (16) Dirençli hipertansiyon ve yeni tedavi yaklaşımlarına özel dikkat.

- (17) Organ hasarı kılavuzluğundaki tedaviye verilen önemin artışı.
- (18) Hipertansif hastalığın kronik yönetiminde yeni yaklaşımlar.

2. Epidemiyolojik özellikler

2.1 Kan basıncının kardiyovasküler hasar ve böbrek hasarı ile ilişkisi

KB değerleri ile KV ve renal morbid- ve ölümcül olaylar arasındaki ilişki çok sayıda gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir.³ 2003 ve 2007 ESH/ESC kılavuzlarında^{1,2} ayrıntılı şekilde bildirilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- (1) Ofis KB değerleri, çeşitli KV olayların [inme, miyokart enfarktüsü, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı (PAH)] insidansı ve ayrıca son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile bağımsız ve sürekli bir ilişki içindedir.³⁻⁵ Bu durum tüm yaş ve tüm etnik gruplar için geçerlidir.^{6,7}
- (2) KB ile ilişki yüksek kan basıncı seviyelerinden başlayarak, SKB için 110–115 mmHg ve diyastolik KB (DKB) için 70–75 mmHg gibi nispeten düşük KB değerlerine kadar devam eder. Elli yaş sonrasında; SKB'nin DKB'ye kıyasla olayların daha iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir^{8,9} ve yaşlı bireylerde, nabız basıncının (SKB ve DKB değerleri arasındaki fark) ek prognostik önemi olabileceği bildirilmiştir.¹⁰ Bu ayrıca, yüksek SKB ve normal veya düşük DKB değerleri [izole sistolik hipertansiyon (ISH)] olan hastalarda görülen belirgin derecede artmış KV riskle de ilişkili gösterilmiştir.¹¹
- (3) KV olaylarla sürekli bir ilişki AKBÖ ve EKBÖ ile elde edilen sonuçlarda olduğu gibi ofis dışındaki KB değerlerinde de görülmektedir (bkz. Bölüm 3.1.2.).

- 4) KB ile KV morbidite ve mortalite arasındaki ilişki eşlik eden diğer KV risk faktörleri ile değişebilmektedir. Meta-bolizm risk faktörleri, KB yüksekliğinde daha fazladır.^{12,13}

2.2 Hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması

KB ile KV ve renal olaylar arasındaki sürekli ilişki, KB sınır değerleri üzerinden normotansiyon ve hipertansiyon arasındaki ayrımı zorlaştırmaktadır. Bu zorluk ayrıca, genel popülasyonda SKB ve DKB değerlerinin tek yönlü bir dağılıma sahip olmasından da kaynaklanır.¹⁴ Ancak pratikte hem tanınal yaklaşımı basitleştirmek hem de tedavi kararını kolaylaştırmak için KB sınır değerleri herkes tarafından kullanılır. 2003 ve 2007 ESH/ESC kılavuzlarında önerilen hipertansiyon sınıflandırmasında değişiklik yoktur (Tablo 3). Hipertansiyon; SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olarak tanımlanmaktadır. KB değerleri bu seviyelerde olan hastalarda tedavi ile sağlanan KB düşüşlerinin yararlı olduğuna dair RKÇ'lerden elde edilen kanıtlar esas alınarak (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2) bu tanım yapılmıştır. Aynı sınıflandırma genç, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde de kullanılmaktadır; ancak müdahale çalışmalarından elde edilmiş veriler bulunmayan çocuk ve ergenlerde gelişim persentil verilerine dayalı kriterler dikkate alınmaktadır. Erkek ve kız çocuklarda yaş ve boya göre KB sınıflandırmasının ayrıntıları ESH'nin çocuklarda ve ergenlerde yüksek KB tanısı, değerlendirilmesi ve tedavisi raporunda bulunabilir.¹⁵

Tablo 3 Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (mmHg)^a

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	<90

^aKan basıncı (KB) kategorisi, sistolik veya diyastolik olsun, en üst düzeydeki KB düzeyine göre tanımlanır. İzole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklar içinde sistolik KB değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilmelidir.

2.3 Hipertansiyonun prevalansı

Farklı Avrupa ülkelerinde hipertansiyon prevalansının ve KB değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren sınırlı sayıda karşılaştırmalı veri mevcuttur.¹⁶ Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir. Ayrıca, son on yılda KB değişikliklerinde sistematik bir eğilim olmaksızın ülkeler arası ortalama KB değerlerinde belirgin farklar görülmektedir.¹⁷⁻³⁷

Ülkeler arasında ve zaman içerisinde karşılaştırılabilir sonuçların elde edilmesindeki güçlük nedeniyle, hipertansiyon için alternatif bir gösterge kullanılması önerilmiştir.³⁸ İnme nedenli

ölümlerde bilinen en önemli neden hipertansiyon olduğundan, inme mortalitesi hipertansiyon için iyi bir gösterge adaydır. Hipertansiyon prevalansı ile inme nedenli mortalite arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir.³⁹ Avrupa'da inme insidansı ve şoka bağlı ölüm trendleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşam istatistikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Batı Avrupa ülkelerinde azalan bir trend görülürken Doğu Avrupa ülkelerinde tam tersine inmeye bağlı ölüm oranlarında net bir artış izlenmektedir.⁴⁰

2.4 Hipertansiyon ve toplam kardiyovasküler risk

Uzun bir süre hipertansiyon kılavuzlarında tedavi gereksinimi ve tipini belirleyen tek veya ana değişken olarak KB değerlerine odaklanılmıştır. 1994 yılında ESC, ESH ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) klinik uygulamada koroner arter hastalığının (KAH) önlenmesi için ortak öneriler geliştirmiş⁴¹ ve KAH'nın önlenmesinin toplam (veya global) KV riskin belirlenmesi ve ölçümü ile ilişkili olması gerektiğini vurgulamıştır. Bu yaklaşım günümüzde genel kabul görmekte olup, 2003 ve 2007 ESH/ESC arteriyel hipertansiyon tedavisi kılavuzlarına da dahil edilmiştir.^{1,2} Bu kavram, hipertansiyon popülasyonunun yalnızca küçük bir bölümünde KB yüksekliğinin izole olarak bulunması ve büyük çoğunluğunda ilave KV risk faktörlerinin eşlik etmesine dayandırılmaktadır. Ayrıca, eş zamanlı olarak bulunduğu KB ve diğer KB risk faktörleri birbirini güçlendirerek, bileşenlerin aritmetik toplamından daha yüksek bir toplam KV riske neden olur. Son olarak, yüksek riskli kişilerde diğer tedavilerin yanı sıra antihipertansif tedavi stratejileri (tedaviye başlama ve tedavinin yoğunluğu, ilaç kombinasyonlarının kullanılması vs.; bkz. Bölüm 4, 5, 6 ve 7) daha düşük riskli kişilerde uygulanan farklı olabilir. Yüksek riskli kişilerde KB kontrolünün daha zor olduğu ve antihipertansif ilaçlarla birlikte agresif lipid düşürücü tedaviler gibi diğer tedavi kombinasyonlarının daha sık gerektiği yönünde kanıtlar mevcuttur. Terapötik yaklaşımda, hipertansiyon tedavisinin maliyet etkinliğini en üst düzeye çıkarmada KB düzeylerine ek olarak toplam KV risk de değerlendirilmelidir.

2.4.1 Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi

Toplam KV riskin hesaplanması, daha önceden saptanmış KVH, diyabet, KBH veya ciddi şekilde yüksek tekil risk faktörleri bulunan hastalar gibi alt gruplarda özellikle kolaydır. Bu koşulların tümünde toplam KV risk yüksek veya çok yüksek olup KV riski azaltan sıkı önlemler alınması gerekmektedir. Bununla birlikte, hipertansiyon hastalarının büyük bir bölümü yukarıdaki kategorilerden herhangi birine ait değildir ve bu hastaların düşük, orta, yüksek veya çok yüksek riskli olarak tanımlanması için toplam KV risk hesaplama modellerinin kullanılması gerekir ve böylece uygun terapötik yaklaşımın belirlenebilmesi mümkün olur.

Toplam KV riskin hesaplanması için çeşitli bilgisayarlı yöntemler geliştirilmiştir.⁴¹⁻⁴⁸ Bu yöntemlerin değerleri ve sınırlılıkları yakın zamanda incelenmiştir.⁴⁹ Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) modeli büyük ölçekli Avrupa kohort çalışmalarına dayanılarak geliştirilmiştir. SCORE modelinde yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, toplam kolesterol ve SKB'ye göre 10 yıllık sürede KV (yalnızca koroner değil) hastalıktan ölüm riski hesaplanmaktadır.⁴³ SCORE modeli, tabloların her bir ayrı ülke için kalibrasyonuna olanak sağlar

ve birçok Avrupa ülkesi için yapılmıştır. Uluslararası düzeyde iki grup tablo mevcuttur: biri yüksek riskli ve diğeri düşük riskli ülkeler için. SCORE modelinin elektronik interaktif versiyonu – HeartScore (www.heartscore.org web sitesinde mevcuttur) ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün toplam KV riskteki etkisine göre ayarlama yapmaya olanak tanıyacak şekilde uyarlanmıştır.

Bu tablolar ve elektronik versiyonları, risk değerlendirmesi ve yönetiminde yardımcı olabilir ancak bunlar klinisyenin bilgi birikimi ve deneyimi ışığında özellikle yerel koşullara göre yorumlanmalıdır. Ayrıca, yeterince test edilmemiş diğer stratejilerle karşılaştırıldığında toplam KV riskin hesaplanmasının yönetime dahil edilmesi klinik sonuçlarda düzelme ile ilişkilidir.

Risk aşağıdaki gruplarda, belirtilenden daha yüksek olabilir:

- Hareketsiz yaşayan ve santral obezitesi olan kişilerde; aşırı kilo ile bağlantılı artan göreceli risk yaşlılara kıyasla gençlerde daha yüksektir.
- Sosyal açıdan yoksul koşullarda yaşayanlar ve etnik azınlıklar.
- Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak açlık glukozu yüksek ve/veya bozulmuş glukoz tolerans testi sonucu olan kişiler.
- Artmış trigliserid, fibrinojen, apolipoprotein B, lipoprotein(a) düzeyleri ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein düzeyleri bulunan kişiler.
- Ailesinde erken KVH öyküsü olan kişiler (erkeklerde 55 ve kadınlarda 65 yaştan önce).

SCORE modelinde toplam KV risk 10 yıl içerisinde KVH nedeni ölüm için mutlak risk olarak ifade edilmektedir. Yaşa büyük ölçüde bağımlı olması nedeniyle, genç hastalarda ek risk faktörleri ile birlikte yüksek KB bulunsu bile mutlak toplam KV risk düşük olabilir. Bununla birlikte yeterli tedavi uygulanmazsa bu koşul yıllar sonra kısmen geri dönüşümsüz yüksek risk durumuna yol açabilir. Genç

kişilerde tedavi kararları göreceli riskin ölçülmesine veya kalp ve damar yaşının hesaplanmasına göre daha iyi yönlendirilebilir. Joint European Societies'in Klinik Uygulamada KVH'nin Önlenmesi Kılavuzunda gençlere önerilerde bulunulurken yararlanılabilecek göreceli bir risk şeması mevcuttur.⁵⁰ Çeşitli organlarda hipertansiyona bağlı klinik belirti göstermeyen değişiklikler KVH sürecinde ilerlemeye işaret ettiğinden ve tek başına risk faktörlerinin neden olduklarının ötesinde belirgin risk artışına neden olduğundan klinik belirti göstermeyen OH'nın belirlenmesine daha fazla vurgu yapılmıştır. Ayrı bir bölüm (Bölüm 3.7) klinik belirti göstermeyen OH araştırmalarına ayrılmış olup⁵¹⁻⁵³ bu bölümde klinik belirti göstermeyen her değişikliğin getireceği ek riske ait kanıtlar ele alınmıştır.

On yıldan uzun süredir, hipertansiyon tedavisi için uluslar arası kılavuzlarda (1999 ve 2003 WHO/ISH kılavuzları ve 2003 ve 2007 ESH/ESC kılavuzları)^{1,2,54,55} 2012 ESC korunma kılavuzlarında olduğu gibi KB düzeyleri, KV risk faktörleri, klinik belirti göstermeyen OH ve diyabet veya semptomatik KVH veya KBH varlığına göre çeşitli kategorilerdeki KV riski sınıflandırılmıştır.⁵⁰ Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli gruplara göre sınıflandırma bu kılavuzda da kullanılmıştır ve 2012 ESC korunma kılavuzlarında tanımlandığı gibi 10 yıllık KV mortalite riskini ifade etmektedir (Şekil 1).⁵⁰ Basamaklandırmanın temellendirildiği faktörler Tablo 4'te özetlenmektedir.

2.4.2 Sınırlılıklar

KV risk değerlendirmesinde kullanılan mevcut tüm modellerin bazı sınırlılıkları olduğuna dikkat edilmelidir. Genel riskin hesaplanması yapılırken OH'nın önemi, mevcut olanaklara göre hasarın ne kadar dikkatli değerlendirildiğine bağlıdır. Kavramsal sınırlılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Toplam KV riskin hesaplanmasındaki amacın, KVH'nin önlenmesi için sınırlı kaynaklardan en iyi şekilde faydalanılmasını sağlamak, yani artan riskle ilişkili olarak koruyucu

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130-139	1. Derece HT SKB 140-159	2. Derece HT SKB 160-179	3. Derece HT SKB ≥180
Başka risk faktörü		Düşük	Orta	Yüksek risk
1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek risk
≥3	Düşük-orta	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, evre 3 KBH veya diyabet	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya OH/RF'leri olan diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

DKB = diyastolik kan basıncı; HT = hipertansiyon; KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı; RF = risk faktörü; SKB = sistolik kan basıncı.

Şekil 1 Toplam kardiyovasküler riskin SKB ve DKB ile risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorisi olarak sınıflandırılması. Ofiste yüksek normal ancak ofis dışında yüksek KB (maskeli hipertansiyon) olan bireyler hipertansiyon aralığında KV riske sahiptir. Ofiste yüksek ancak ofis dışında normal KB (beyaz gömlek hipertansiyon) olan hastalar, özellikle de diyabet, organ hasarı, KVH ya da KBH yoksa aynı ofis KB ölçümüne sahip hipertansiyon hastalarından daha düşük riske sahiptir.

Tablo 4 Prognozu etkileyen – ofis KB dışındaki – faktörler; Şekil 1'de toplam kardiyovasküler riskin sınıflandırılması için kullanılmıştır

Risk faktörleri
Erkek cinsiyet
Yaş (erkeklerde ≥ 55 yıl; kadınlarda ≥ 65 yıl)
Sigara
Dislipidemi
Toplam kolesterol >4.9 mmol/L (190 mg/dL), ve/veya
LDL kolesterol >3.0 mmol/L (115 mg/dL), ve/veya
HDL kolesterol: erkeklerde <1.0 mmol/L (40 mg/dL), Kadınlarda <1.2 mmol/L (46 mg/dL), ve/veya
Trigliseritler >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Açlık plazma glikozu 5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
Anormal glikoz tolerans testi
Obezite [VKİ ≥ 30 kg/m ² (boy)]
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥ 102 cm; kadınlarda ≥ 88 cm) (beyaz ırk için)
Ailede erken KVH öyküsü (erkeklerde <55 yaş; kadınlarda <65 yaş)
Asemptomatik organ hasarı
Nabız basıncı (yaşlılarda) ≥ 60 mmHg
Elektrokardiyografik SVH (Sokolow-Lyon indeksi >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell voltaj süre çarpımı >244 mVms) veya
Ekokardiyografik SVH [SoVK endeksi: erkeklerde >115 g/m ² ; kadınlarda >95 g/m ² (VYA)] ^a
Karotis duvar kalınlaşması (IMK >0.9 mm) veya plak
Karotis-femoral NDH >10 m/sn
Ayak bileği-kol indeksi <0.9
KBH: tGFH 30–60 mL/dak/1.73 m ² (VYA)
Mikroalbuminüri (30–300 mg/24 sa) veya albümin/kreatinin oranı (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol (tercihen sabah spot idrarında))
Diabetes mellitus
Açlık plazma glikozu tekrarlayan iki ölçümde ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl), ve/veya
HbA _{1c} >7 (53 mmol/mol), ve/veya
Tokluk plazma glukozu >11 mmol/L (198 mg/dL)
Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı
Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak
KVH: miyokart enfarktüsü, angina, PKG veya KABG ile miyokart revaskülarizasyonu
Kalp yetersizliği (korunmuş EF'li kalp yetersizliği de dahildir)
Alt ekstremitelerde semptomatik periferik arter hastalığı
tGFH <30 ml/dk/1.73 m ² (VYA) olan KBH; proteinüri (>300 mg/24 saat).
İlerlemiş retinopati: kanamalar veya eksüdalar, papilla ödemi.

VKI = vücut kitle indeksi; KB = kan basıncı; VYA = vücut yüzey alanı; KABG = koroner arter baypas grefti; KKH = koroner kalp hastalığı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; EF = ejeksiyon fraksiyonu; hGFH = hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı; HbA_{1c} = glikozile hemoglobin; IMK = intima media kalınlığı; NDH = nabız dalga hızı; SVH = sol ventrikül hipertrofisi; SoVK = sol ventrikül kitlesi; PKG = perkütan koroner girişim. ^aKonsantrik SVH; duvar kalınlığı/çap oranı >0.42 olan artmış SoVK indeksi için risk en yüksektir.

önlemlerin basamaklandırılması olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte, özel sektörde veya kamuda sağlık hizmeti sunanlar tarafından, mutlak riskin basamaklandırılması; sıklıkla, altına inildiğinde tedavinin önerilmediği bir sınır oluşturmak için kullanılır. Yüksek toplam KV riskin tanımlanması için kullanılan ve eşğin üstünde yoğun girişimlere ve altında herhangi bir girişim yapılmamasına neden olan herhangi bir sınır değerinin göreceli olduğu akıld tutulmalıdır. Son olarak, yaşın toplam KV risk modellerinde güçlü bir etkisi vardır. Bu etki o kadar güçlüdür ki genç yetişkinlerde (özellikle kadınlar) birden fazla önemli risk faktörü ve göreceli riskte net bir artış olsa dahi yüksek risk düzeylerine erişilmesi olası değildir. Bunun aksine birçok yaşlı erkekte (örn, >70 yaş) yaşlarına kıyasla çok az artan risk taşıırken bile yüksek toplam risk düzeyine erişilir. Bunun sonucunda kaynakların çoğunun olası yaşam süresi her türlü girişime rağmen görece kısa olan yaşlı bireylere yoğunlaşması, ve müdahale edilmemesi halinde artan riske uzun dönem maruziyet nedeniyle orta yaşta yüksek ve kısmen geri dönüşümsüz risk durumunda olacak ve uzun yaşam beklentisi kısılabilecek olan yüksek göreceli riski olan genç bireylere daha az ilgi gösterilmesidir.

2.4.3 Toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önerilerin özeti

Toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hipertansiyonu olan, ancak KVH, KBH ve diyabeti bulunmayan asemptomatik bireylerde, SCORE modelini kullanarak toplam KV risk sınıflaması minimal bir gereklilik olarak önerilmektedir.	I	B	43
OH'nin SCORE' dan bağımsız olarak KV ölümü öngördüğü kanıtlanmıştır. Bu nedenle, özellikle orta riskli bireylerde, OH araştırılması düşünülmelidir.	Ila	B	51,53
Tedavi stratejilerine başlangıçtaki toplam KV riske göre karar verilmesi önerilmektedir.	I	B	41,42,50

KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı; SCORE = Sistemik Koroner Risk değerlendirilmesi.

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar

3. Tanısal değerlendirme

Hipertansiyonu olan bir hastanın ilk değerlendirmesi: (i) hipertansiyon tanısını doğrulamalı; (ii) ikincil hipertansiyon nedenlerini tespit etmeli ve (iii) KV risk, organ hasarı ve eşlik eden klinik durumları araştırmalıdır. Bunun için KB ölçümü, aile öyküsü de dahil olmak üzere tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve ileri tanı testleri gerekmektedir. Bu incelemelerin bazıları tüm hastalarda, bazılarıysa sadece belirli hasta gruplarında gerekir.

3.1 Kan basıncı ölçümü

3.1.1 Ofis veya klinik kan basıncı

Bugün için, birçok Avrupa ülkesinde –hepsinde olmasa da– civalı sfingomanometre kullanarak ofis KB'nı ölçmek mümkün değildir. Bunun yerine güvenilirliği onaylanmış, oskültatuar veya osilometrik yarı-otomatik cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlar standart protokollere göre onaylanmalı ve doğrulukları teknik bir laboratuvar da ölçüm yapılarak periyodik olarak kontrol edilmelidir.⁵⁶ KB'nin üst koldan ölçülmesi tercih edilir ve manşon ve kese boyutları kol çevresine göre seçilmez. Daha yüksek KV risk taşıdığı kanıtlanmış bir durum olan, kollar arasında belirgin (>10 mmHg) ve tutarlı sistolik KB farklılığı bulunması durumunda⁵⁷ KB değerleri daha yüksek olan koldaki ölçüm esas alınmalıdır. Kollar arasındaki farklar eşzamanlı kol ölçümü ile gösterildiğinde anlamlıdır; sıralı ölçümlerde kollar arasında bir fark görülürse bunun nedeni KB değişkenliği olabilir. Yaşlı, diyabetik hastalarda ve ortostatik hipotansiyonun sık görülebildiği veya şüphesinin bulunduğu diğer durumlarda ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılması önerilir. Ayağa kalktıktan sonraki 3 dakikada sistolik KB'de >20 mmHg veya diyastolik KB'de >10 mmHg düşüş olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyonun mortalite ve KV olaylar için daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{58,59}

Eğer mümkünse, tekrarlanabilirliği artırma ve toplamda daha az bilgi veriyor olsa da ofis KB değerlerini gündüz AKBÖ veya EKBÖ ile elde edilen bilgilere yaklaştırma amacıyla izole bir odada hasta otururken muayenehanede yapılan KB ölçümlerinin otomatik olarak kayda alınması düşünülmelidir.^{60,61} Dinlenme kalp hızı değerleri hipertansiyon dahil pek çok durumda KV morbidite veya ölümcül olayların bağımsız öngördürücüsü olduğundan KB ölçümleri daima kalp hızı ölçümü ile birlikte yapılmalıdır.^{62,63} Muayene sırasında kan basıncını doğru ölçmek için dikkat edilmesi gerekenler Tablo 5'te özet olarak sunulmaktadır.

3.1.2 Ofis dışı kan basıncı

Ofis dışında KB izleminin en büyük avantajı tıbbi bir ortamdan uzak çok sayıda KB ölçümü sağlamasıdır ve bu da ofis KB'ye göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ofis dışı KB, genellikle AKBM veya sıklıkla hastanın kendi ölçüm yaptığı EKBM ile değerlendirilir. Ofis KB için önerilere ek olarak iki izleme tipi için bazı genel ilkeler ve görüşler mevcuttur:⁶⁴⁻⁶⁷

- Bu prosedür hastaya sözlü ve yazılı talimatlarla yeterince açıklanmalıdır. Buna ek olarak, KB'nin hastanın kendisi tarafından ölçülmesi tıbbi gözetim altında uygun eğitimi gerektirir.
- Sonuçlar yorumlanırken, ofis dışı KB ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin; 24 saat, gece ve gündüz KB ortalamaları açısından yeterince iyi olduğu ancak 24 saat içindeki daha kısa periyotlar ve daha karmaşık ve dolaylı göstergeler için bu kadar iyi olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.⁶⁸
- AKBÖ ve EKBÖ kişinin KB durumu ve taşıdığı risk konusunda farklı bilgiler sağladığından bu iki yöntem birbirlerine üstün tutularak ya da birbirlerinin yerine değerlendirilmeli daha çok tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir. AKBÖ ve EKBÖ ölçümleri arasındaki uyumluluk tatmin edici ile orta düzey arasındadır.

Tablo 5 Ofis kan basıncı ölçümleri

Ofiste KB'nı ölçerken, dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:	
•	KB ölçümüne başlamadan önce hastanın 3-5 dk süreyle oturmasına izin verin
•	Hasta oturur pozisyonda iken, 1–2 dakika arayla, en az iki KB ölçümü alın. İlk iki ölçüm birbirinden çok farklıysa ek ölçümler yapın. Uygun görürseniz ortalama KB'yi düşünün.
•	Atriyal fibrilasyon gibi aritmileri olan hastalarda, doğruluğunu arttırmak için, KB ölçümlerini tekrarlayın.
•	Standart bir hava kesesi (12–13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanın, ancak kalın (kol çevresi >32 cm) ve ince kollu kişiler için sırasıyla daha geniş ve daha dar birer hava kesesi de bulundurun.
•	Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşonun yerini kalp seviyesinde tutun.
•	Oskültatuar yöntemi uygularken, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için sırasıyla Korotkoff faz I ve V'i (kayboluş) kullanın.
•	İlk muayenede KB'yi her iki koldan da ölçerek olası bir fark varsa belirleyin. Daha yüksek değeri olan kolu temel alın.
•	Yaşlı bireyler, diyabetik hastalar ve ortostatik hipotansiyonun sık veya olası olduğu diğer durumlarda, ilk muayene sırasında, KB'yi ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra tekrar ölçün.
•	Geleneksel KB ölçümü sırasında, ikinci ölçümden sonra oturur durumdayken nabız palpasyonu (en az 30 saniye) kalp hızını ölçün.

KB: Kan Basıncı

- Ofis KB genelde ambulatuvar ve evde KB'den daha yüksek olup bu farklılık ofis KB'si arttıkça artar. Evde ve ambulatuvar KB için hipertansiyon tanımına yönelik, ESH KB İzleme Çalışma Grubunun belirttiği sınır değerleri Tablo 6'da bildirilmektedir.⁶⁴⁻⁶⁷
- Ölçümde kullanılan cihazlar uluslararası standart protokole göre değerlendirilmeli ve onaylanmalı, gerekli bakım yapılmalı ve en az 6 ayda bir düzenli olarak kalibre edilmelidir. Onaylanma durumu konusu ilgili web sitelerinden öğrenilebilir.

Tablo 6 Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı

Kategori	Sistolik KB (mmHg)	ve/veya	Diyastolik KB (mmHg)
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥85
Gece (veya uykuda)	≥120	ve/veya	≥70
24-saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev KB	≥135	ve/veya	≥85

KB: Kan Basıncı

3.1.2.1 Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

3.1.2.1.1 *Yöntemsel konular* ESH Kan Basıncı Ölçümü Çalışma Grubu tarafından bazı yöntemsel konular ele alınmıştır.^{64,65} AKBÖ, hastanın, genellikle baskın olmayan kolunda takılı taşınabilir bir KB ölçüm cihazı ile 24-25 saatlik süre boyunca KB ölçümü ile gerçekleştirilir. Böylece, günlük aktiviteler ve gece uykusu sırasında KB hakkında bilgi sağlanır. Taşınabilir cihaz takılırken alınan ilk değer ile operatörün yaptığı KB ölçümü arasındaki fark en fazla 5 mmHg olmalıdır. Farkın daha yüksek olması durumunda AKBÖ manşonu çıkarılmalı ve tekrar takılmalıdır. Hastaya normal günlük aktivitelerini yerine getirmesi ancak ağır egzersizden kaçınması, manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz olarak manşonu kalp seviyesinde tutması söylenir. Hastadan, ilacını aldığı saat, öğünlerin saati, yatış ve uyanış saatlerine ek olarak KB'yi etkileyebilecek belirtiler ve olaylar konusunda günlük tutarak bilgi sağlanması istenir. Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır; 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu azaltığından KB ölçümleri arasında çok uzun aralıklar bırakılmamalıdır.⁶⁹ Ölçümlerin gündüz ve gece aynı sıklıkta yapılması da -örneğin, gün boyunca 20 dakikada bir- önerilebilir. Ölçümler bir bilgisayara yüklenir ve çeşitli analizler yapılır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekir aksi takdirde KB ölçümü tekrarlanmalıdır. Manuel yapılan ölçümlerin saptanması ve aykırı değerlerin işlenmesi konusunda tartışmalar mevcuttur ancak yeterli ölçüm bulunması halinde düzenleme yapılması gerekmez ve yalnızca çok büyük hatalı ölçümlerin silinmesi gerekir. Kardiyak ritmi belirgin şekilde düzensizse alınan ölçümlerin doğru olmayabileceği unutulmamalıdır.⁷⁰

3.1.2.1.2 Gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı

Görsel grafiğe ek olarak ortalama gündüz, ortalama gece ve 24 saatlik KB ölçümü klinik uygulamada en yaygın kullanılan değişkenlerdir. Ortalama gündüz ve gece KB, günlük yatış ve uyanış saatlerine göre hesaplanabilir. Alternatif bir yöntem, kısa ve sabit zaman aralıkları kullanıp, hastalar arasında farklılık gösterebilen uyanma ve yatma saatlerinin hesaba katılmamasıdır. Örneğin, saat 22 ve 8 arasındaki ve gece yarısından sabah 6'ya kadarki ortalama KB değerlerinin esas uyanık kalınan ve uykudaki KB değerleriyle yakın korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir,⁷¹ ancak saat 09.00 ile 21.00 ve 01.00 ile 06.00 arası gibi diğer kısa sabit dönemler de önerilmiştir. Gündüz ve gece farklı ölçüm aralıkları uygulanması durumunda ve eksik değerlerin hesaba katılabilmesi için, 24 saatlik kan basıncının olduğundan fazla hesaplanmasının önlenmesi adına başarılı ölçümler arasındaki aralıkların ağırlıklı ortalamasının alınması veya 24 saatlik ortalama KB hesaplanması önerilir.⁷²

Gece-gündüz KB oranı ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranı temsil eder. KB normalde gece azalır ve buna 'dipping' adı verilir. Herhangi bir popülasyonda gece görülen dipping düzeyinin normal bir dağılımı olmasına karşın, gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı <0,9) dipper olarak tanımlandığı bir sınır değer belirlenmesi genel kabul görmektedir. Yakın zamanda daha fazla dipping kategorisi önerilmiştir; dipping bulunmaması veya ters dipping, yani, gece KB artışı (oran >1,0); hafif dipping (0,9 < oran < 1,0); dipping (0,8 < oran < 0,9) ve aşırı dipping (oran < 0,8). Dipping paterninin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.^{73,74} Dipping bulunmamasının olası nedenleri uyku

bozukluğu, tıkaçıcı uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBH, diyabetik nöropati ve yaşlılıktır.

3.1.2.1.3 *Ek analizler* AKBÖ kayıtlarından bir dizi ek indeks çıkartılabilir.⁷⁵⁻⁸¹ Örneğin: KB değişkenliği,⁷⁵ sabah anı KB yükselişi,⁷⁶⁻⁸¹ kan basıncı yükü⁷⁸ ve ambulatuvar arter sertlik indeksi gibi.^{79,80} Ancak, bunların ek öngörülmesi henüz kesin değildir ve rutin klinik kullanımı olmayan deneysel yaklaşımlar olarak değerlendirilmeleri gerekir. ESH durum makaleleri ve kılavuzlarında klinik pratikte AKBÖ yazılımı ile ilgili öneriler, standart klinik rapor, değerlendirme raporu, zaman içinde edinilen bilgilerin karşılaştırıldığı bir rapor ve araştırma raporu, ayrıca yukarıda listelenenler gibi ek parametreleri içeren bilgiler de dahil olmak üzere bu indekslerin pek çoğu detaylı şekilde tartışılmıştır.^{64,65}

3.1.2.1.4 *Ambulatuvar kan basıncının prognostik önemi* Birçok çalışma, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH), artan karotis intima-media kalınlığı (IMK) ve diğer OH belirteçlerindeki artışın ofis KB'ye kıyasla ambulatuvar KB ile daha iyi korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır.^{82,83} Ayrıca, 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB'ye kıyasla morbid veya ölümcül olaylarla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu tutarlı şekilde gösterilmiştir.⁸⁴⁻⁸⁷ Hassas şekilde ölçülmüş ofis KB'nin ambulatuvar KB'ye benzer belirteci değere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁷ Bununla birlikte, yayımlanmış gözlemsel çalışmaların ve birleştirilmiş bireysel verilerin meta-analizleri⁸⁸⁻⁹⁰ genelde ambulatuvar KB'nin ofis KB'ye kıyasla, koroner morbidite veya ölümcül olaylar ve inme gibi KV sonuçlar için riskin öngörülmesinde daha duyarlı olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır. Ambulatuvar KB'nin üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KV ve renal hastalık bulunan kişilerde gösterilmiştir.^{89,93} Aynı istatistiksel modelde gündüz ve gece KB'nin dikkate alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'ye kıyasla riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu saptanmıştır.^{90,94} Gece-gündüz oranı sonucun öngörülmesi açısından önemli olmakla birlikte 24 saatlik KB'ye ilave olarak çok az prognostik bilgi sağlar.^{94,95} Dipping paterni açısından en tutarlı bulgu; tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle gruplar arası sonuçların güvenilirliğini sınırlamasına rağmen^{89,91,92,95,96} KV olay insidansının, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara kıyasla daha az gece KB düşüşü yaşayan veya gece KB düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir.^{89,91,92,95,96} Aşırı dipper hastalarda inme riski artabilir.⁹⁷ Ancak aşırı dipper hastalarda artmış KV risk için veriler tutarlı olmadığından bu durumun klinik açıdan önemi kesin değildir.^{89,95}

3.1.2.2 Evde kan basıncı ölçümü

3.1.2.2.1 *Yöntemsel konular* ESH Kan Basıncı Ölçümü Çalışma Grubu EKBÖ için bazı önerilerde bulunmuştur.^{66,67} Bu teknik daima KB'nin hasta tarafından ölçülmesini içerir ancak bazı hastalarda eğitilmiş bir sağlık çalışanı veya bir aile ferдинin desteği gerekli olabilir. Bilek cihazları günümüzde önerilmemekle birlikte kol çevresi çok geniş olan obez kişilerde kullanımları uygun olabilir. Tanısal değerlendirme için KB en az 3-4 gün boyunca, tercihen aradışık 7 gün, sabah - akşam ölçülmelidir. KB hasta oturur pozisyondayken sessiz bir odada, sırtı ve kolu desteklenmiş halde, 5 dakikalık dinlenme sonrasında ve iki ölçüm arasında 1-2 dakikalık süre bırakılarak ölçülür; sonuçlar her ölçümden hemen

sonra standart kayıt defterine kaydedilir. Bununla birlikte, hasta tarafından bildirilen KB değerleri daima güvenilir olmayabilir. Bu sorun bellek içeren bir cihazda sonuçların saklanmasıyla giderilebilir. Evde KB, ilk izleme günü hariç tutularak tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır. EKBÖ'nün uzaktan izlenmesi ve akıllı telefon uygulamaları da avantajlı olabilir.^{98,99} Sonuçlar daima hekimin yakın gözetiminde yorumlanmalıdır. Ofis KB ile karşılaştırıldığında EKBÖ, kişinin her zamanki ortamında birkaç gün boyunca, istenirse daha uzun süreyle çok sayıda ölçüm yapılmasını sağlar. Ambulatuvar KB'ye kıyasla daha uzun periyotlarda ölçüm yapmayı ve günler arasındaki KB değişkenliği izlemeye olanak tanır, daha düşük maliyetlidir,¹⁰⁰ daha yaygın şekilde mevcuttur ve daha kolay tekrarlanabilir. Bununla birlikte, AKBÖ'nün aksine rutin günlük aktiviteler sırasında veya uykudayken KB ölçümü veya kısa süreli KB değişkenliğini izleme amaçlı ölçüm yapılamaz.¹⁰¹

3.1.2.2.2 Evde KB'nin prognostik önemi Evde KB başta SVH olmak üzere ofis KB'ye kıyasla hipertansiyon kaynaklı organ hasarıyla daha yakından ilişkilidir.^{82,83} ve genel toplumda birincil tedavide ve hipertansif hastalarda yapılan az sayıda prospektif çalışmanın güncel meta-analizleri, KV morbidite ve mortalite öngörüsünün ofis KB'ye kıyasla evde KB ile anlamlı şekilde daha iyi olduğunu göstermektedir.^{102,103} Hem AKBÖ hem de EKBÖ ile yapılan çalışmalar evde KB'nin organ hasarıyla en az ambulatuvar KB kadar iyi korelasyon gösterdiğini^{82,83} ve evde KB'nin prognostik öneminin yaş ve cinsiyet için düzeltmelerden sonra ambulatuvar KB'ye benzer olduğunu göstermiştir.^{104,105}

3.1.3 Beyaz önlük (veya izole ofis) hipertansiyonu ve maskeli (veya izole ambulatuvar) hipertansiyon

Ofis KB, ofis dışında ölçülen KB'den daima daha yüksek olup bu fark uyarıcı yanıt, anksiyeteye ve/veya sıra dışı bir duruma verilen koşullu yanıtı bağlanmıştır¹⁰⁶ ki ortalama regresyon da bu farkta rol oynuyor olabilir. Ofis veya ofis dışı KB modülasyonunda çeşitli etmenlerin etki olasılığı bulunmakla beraber,¹⁰⁷ ofis ve ofis dışı KB arasındaki fark kavram tam uygun olmasa da^{107,108} genellikle 'beyaz önlük etkisi' olarak adlandırılır. 'Beyaz önlük' veya 'izole ofis' veya 'izole klinik hipertansiyon' KB'nin tekrarlayan ziyaretlerde ofiste yüksek iken, ofis dışında gerek AKBÖ gerekse EKBÖ ile normal olması durumunu ifade eder. Bunun aksine, KB ofiste normal olup, tıbbi ortam dışında anormal düzeyde yüksek olabilir. Bu durum "maskeli" veya "izole ambulatuvar hipertansiyon" olarak adlandırılır. 'Gerçek' veya 'tutarlı normotansiyon' ve 'uzun süreli hipertansiyon' terimi her iki KB ölçümü tipi sırasıyla normal veya anormal olduğunda kullanılır. Ofis KB için eşik değeri klasik 140/90 mmHg iken beyaz önlük veya maskeli hipertansiyondaki çoğu çalışmada ofis dışı gündüz veya evde KB için 135/85 mmHg eşik değeri, 24 saatlik KB için ise 130/80 mmHg değeri kullanılmıştır. AKBÖ veya EKBÖ ile tanı konulan beyaz önlük veya maskeli hipertansiyon tanımı hakkında yalnızca orta düzeyde uzlaşma olduğuna dikkat edilmelidir.¹⁰¹ Beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyonun yalnızca tedavi görmemiş kişileri tanımlamak için kullanılması önerilmektedir.

3.1.3.1. Beyaz önlük hipertansiyonu

Topluma dayalı yapılmış dört çalışmaya göre beyaz önlük hipertansiyonunun genel görülme sıklığı ortalama %13'tür. (aralık: %9-%16) ve bu araştırmalarda hipertansif kişilerde yaklaşık %32'ye çıkmıştır (aralık %25-%46).¹⁰⁹ Beyaz önlük hipertansiyonunun görülme sıklığındaki artış ile ilişkili faktörler şunlardır: yaş, kadın cinsiyet ve sigara kullanmama. Bu görülme sıklığı hedef organ hasarı bulunduğu veya ofis KB tekrarlı ölçümlere dayandığında veya bir hemşire veya başka bir sağlık çalışanı tarafından ölçüldüğünde daha düşüktür.^{110,111} Görülme sıklığı ayrıca ofis KB düzeyi ile de ilişkilidir. Örneğin, beyaz önlük hipertansiyonu oranı 1. derece hipertansiyonda %55 olurken 3. derece hipertansiyonda yalnızca %10'dur.¹⁰⁵ Organ hasarı uzun süreli hipertansiyona kıyasla beyaz önlük hipertansiyonunda daha düşük prevalansa sahip olup prospektif çalışmalar bu durumun KV olaylar için de tutarlı şekilde geçerli olduğunu göstermiştir.^{105,109,112,113} Bazı çalışmalarda bu koşulun uzun dönem KV riskinin uzun süreli hipertansiyon ve gerçek normotansiyon arasında bir ara kategori olduğu düşünüldüğünden dolayı beyaz önlük hipertansiyonu görülen kişilerin gerçek normotansif kişilerle eşit olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği halen tartışmalı bir konudur.¹⁰⁵ Ancak metaanalizlerde yaşa, cinsiyete ve diğer değişkenlere göre ayarlandıktan sonra normotansiyondan anlamlı şekilde farklı değildir.^{109,112,113} Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan hastalar sıklıkla tedavi gördüğünden klinik KB'deki azalmanın KV olay insidansında azalmaya neden olması mümkündür.¹¹² Normotansif kişilerle karşılaştırıldığında beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde göz önüne alınması gereken diğer faktörler şunlardır: 1) ofis dışı KB daha yüksektir,^{105,109} 2) SVH gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarı¹¹⁴ daha sık görülebilir; ve 3) bu durum ayrıca metabolik risk faktörleri ve uzun vadede yeni başlangıçlı diyabet ve uzun süreli hipertansiyonda ilerleme gibi riskler için de geçerlidir.^{115,116} Beyaz önlük hipertansiyonu tanısının 3-6 ay içerisinde doğrulanması ve bu hastaların tekrarlı ofis dışı KB ölçümleri ile değerlendirilmesi ve yakından takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 6.1).

3.1.3.2. Maskeli hipertansiyon

Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı popülasyona dayalı araştırmalarda ortalama %13 civarındadır. (aralık: %10-%17).¹⁰⁹ Genç yaş, erkek cinsiyeti, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, egzersiz kaynaklı hipertansiyon, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, KBH ve ailede hipertansiyon öyküsü gibi birçok faktör ofis dışı KB'yi ofis KB'ye göre artırabilir.¹¹⁷ Maskeli hipertansiyon sıklıkla diğer risk faktörleri, klinik belirti göstermeyen organ hasarı ve artan diyabet ve uzun süreli hipertansiyon riski ile ilişkilendirilir.^{114,115,116,117,118,119} Prospektif çalışmaların meta-analizleri KV olaylarının insidansının gerçek normotansiyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek ve uzun süreli hipertansiyon insidansına benzer olduğunu göstermektedir.^{109,112,117} Maskeli hipertansiyonun çoğunlukla tespit edilmediği ve tedavi uygulanmadan kaldığı bilgisi bu bulguya katkıda bulunmuş olabilir. Diyabetik hastalarda maskeli hipertansiyon özellikle gece KB artışı oluyorsa daha yüksek nefropati riskiyle ilişkilidir.^{120,121}

3.1.3.2. Maskeli hipertansiyon

3.1.4 Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar

Günümüzde ofis dışı KB'nin klasik ofis KB ölçümüne önemli bir katkısı olduğu kabul edilmekle birlikte ofis KB ölçümü hipertansiyon için tarama, tanı ve tedavide altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, ofis KB'nin yıllardır kabul gören yararının, ofis dışı KB ölçümlerinin hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı görüşünün giderek artan sıklıkta ifade edilmesine neden olan önemli sınırlamaları dikkate alınarak dengeli bir yaklaşım esas alınmalıdır. AKBÖ ve EKBÖ arasında önemli farklar olmasına kar-

şın bu iki yöntem arasındaki seçim ilk olarak ulaşılabilirliğe, kolaylığa, kullanım maliyetine ve mümkünse hasta tercihine dayanacaktır. Hastanın ilk değerlendirmesi için EKBÖ birincil tedavide ve AKBÖ ise uzman tedavisinde daha uygun olabilir. Bununla birlikte, EKBÖ'deki sınırdaki ve anormal bulguların, gece KB değerlerini sağlamanın ek avantajıyla günümüzde ofis dışı KB için referans olarak kabul edilen AKBÖ ile doğrulanması önerilir.¹²² Ayrıca, tamamı olmasa bile çoğu hastanın, hasta takibini optimize edebilmek için KB ölçümünde deneyim kazanması gerekir ki, bu açıdan EKBÖ, AKBÖ'den daha uygundur. Bununla birlikte (hastanın kendisinin ölçtüğü) EKBÖ, bilişsel bozukluk veya fiziksel sınırlamalar nedeniyle kullanışlı olmayabilir veya anksiyete veya obsesif hasta davranışı nedeniyle kontrendike olabilir. Bu durumlarda AKBÖ daha uygun olabilir. Tanısal amaçlar için ofis dışı KB ölçümünde klinik endikasyon olarak kabul edilen koşullar Tablo 7'de liste halinde sunulmaktadır.

Tablo 7 Tanı amaçlı ofis dışı KB ölçümünün klinik endikasyonları

AKBM ve EKBM' nin klinik endikasyonları
• Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
– Ofiste evre I hipertansiyon
– Asemptomatik organ hasarı olmayan ve düşük toplam KV risk altındaki bireylerde yüksek ofis KB
• Maskeli hipertansiyon şüphesi
– Ofiste yüksek-normal KB
– Asemptomatik organ hasarı olan normal ofis KB veya yüksek toplam kardiyovasküler risk
• Hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin saptanması
• Aynı ya da farklı muayenelerde ofis KB ölçümlerinin belirgin fark göstermesi
• Otonom, postural, yemek sonrası, siesta ve ilaca bağlı hipotansiyon
• Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB
• Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
AKBÖ için özel endikasyonlar
• Ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması
• Dipping durumunun değerlendirilmesi
• Uyku apnesi, KBH veya diyabet gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi
• KB değişkenliğinin değerlendirilmesi

AKBÖ = ambulatuar kan basıncı ölçümü;
EKBÖ = evde kan basıncı ölçümü; KB = kan basıncı;
KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler.

3.1.5 Egzersiz ve laboratuvar testleri sırasında KB

Dinamik ve statik egzersiz sırasında KB artar ve bu artış diyastolik KB'ye göre sistolik KB'de daha belirgindir.¹²³ Egzersiz testi bir bisiklet ergometre veya bir yürüyüş bandında yapılacak dinamik bir egzersizi içerir. Özellikle girişimsel olmayan yöntemlerle yalnızca sistolik KB güvenilir bir şekilde ölçülebilir. Dinamik egzersiz sırasında normal KB yanıtı konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Erkekler için ≥ 210 mmHg, kadınlar için ≥ 190 mmHg sis-

tolik KB değerleri bazı çalışmalarda 'egzersiz hipertansiyonu' olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte diğer çalışmalarda egzersiz için daha yüksek KB yanıtı tanımları kullanılmıştır.^{124,125} Ayrıca, sabit submaksimal egzersizde sistolik KB artışı egzersiz öncesi KB, arteriyel sertlik ve abdominal obezite ile ilişkili olup erkeklerle kıyasla kadınlarda hafif daha yüksek ve fit olmayan kişilere kıyasla fit kişilerde daha düşüktür.^{123,124,125,126,127} Tamamı olmasa da çoğu çalışma egzersiz sırasında KB'deki aşırı artışın dinlenme KB değerinden bağımsız şekilde normotansif kişilerde hipertansiyon gelişimini öngördüğünü göstermiştir.^{123,124,128} Bununla birlikte, metodoloji ve tanımlarda standartlaşma bulunmaması gibi bazı sınırlamalar nedeniyle gelecekteki olası hipertansiyonun öngörülmesi için egzersiz testi önerilmemektedir. Ayrıca, normotansif veya hipertansif hastalarda, dinlenme KB ve diğer değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra SVH gibi organ hasarıyla egzersiz KB'nin ilişkilendirilmesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.^{123,124} Ayrıca egzersiz KB'nin önemine dair sonuçlar tutarlı değildir.¹²⁵ Bunun nedeni, egzersiz sırasında KB'nin iki hemodinamik bileşenin zıt yönde değiştiği bulgusu olabilir: sistemik vasküler direnç azalırken kalp debisi artar. Belirleyici prognostik faktörün, arterler ve arteriyollerdeki patofizyolojik değişikliklerle uyumlu şekilde, egzersiz sırasında sistemik vasküler direncin azalmasıyla ortaya çıkması olasıdır.^{123,129} Bozulan arteriyel dilatasyonun KB'de aşırı bir artışa yansıtıp yansımaması kalp debisine en azından kısmen bağlı olabilir. Normotansif kişilerde ve yeterli kalp debisi artışı olan hafif hipertansif hastalarda, çok yüksek KB yanıtı daha kötü uzun dönem sonuçların habercisidir.^{125,130} Normal dinlenme KB değeri durumunda, maskeli hipertansiyon ile ilişkisi nedeniyle, egzersiz kaynaklı hipertansiyon AKBÖ için bir endikasyon olarak değerlendirilmektedir.¹³¹ Diğer yandan, hipertansiyon, kardiyak işlev bozukluğu ve azalmış egzersiz kaynaklı kalp debisi artışıyla ilişkilendirildiğinde egzersiz KB'nin prognostik önemi kaybolabilir.¹²⁹ Son olarak, egzersiz sırasında daha yüksek KB, 75 yaşındaki bireylerde,¹³² kalp hastalığı şüphesi bulunan hastalarda¹³³ ya da kalp yetmezliği olanlarda,¹³⁴ yani yüksek egzersiz KB'nin göreceli korunmuş sistolik kalp fonksiyonunu düşürdüğü kişilerde daha iyi bir prognozu bile gösterebilir. Son olarak, genel sonuçlar hipertansiyon hastalarında tanısal ve prognostik amaçlar için egzersiz testi sırasında KB ölçümünün klinik faydasını değerlendirilmektedir. Bununla birlikte egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ve EKG verileri ile kullanıldığında, genel bir prognostik gösterge olarak yararlı olup, anormal bir KB yanıtı olması durumunda AKBÖ'yi gerekli kılabılır.

Matematiksel, teknik veya kanaatla ilişkili yapı sorunu aracılığıyla stres oluşturmak ve KB'yi artırmak için bazı mental stres testleri uygulanmaktadır.¹²³ Bununla birlikte, bu laboratuvar stres testleri genelde gerçek yaşamdaki stresi yansıtmaz ve yeterince iyi standartlaştırılmamıştır, sınırlı tekrarlanabilirliğe sahiptir ve çeşitli stres kaynaklarına KB yanıtları arasındaki korelasyon sınırlıdır. Buna ek olarak, KB yanıtının gelecekteki hipertansiyonla mental stres kaynaklarına bağımsız ilişkisine dair sonuçlarda fikir birliği yoktur ve eğer belirginse, açıklanan ek varyans daima küçüktür.^{123,135} Yakın zamanda yapılan bir meta analiz, akut mental strese daha yüksek yanıtın, birleşik yüksek KB, hipertansiyon, SVK, subklinik ateroskleroz ve klinik kardiyak olaylar olarak gelecekteki kardiyak KV riskinde bir ters etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür.¹³⁶ Genel sonuçlar mental stres testleri sırasında KB ölçümlerinin henüz klinik açıdan yararlı olmadığını düşündürmektedir.

3.1.6. Santral KB

Hipertansif hastalarda santral KB ölçümü, brakiyal KB'ye kıyasla antihipertansif ilaçların ayırt ettirici etkisi ve KV olaylar için öngördürücü değeri olması nedeniyle giderek artan şekilde ilgi çekmektedir. Arteriyel basınç dalga formu, ventriküler kontraksiyonun oluşturduğu ileri basınç dalgası ve bir yansıyan dalganın birleşimidir.¹³⁷ Kalp, beyin, böbrek ve büyük arterlerde oluşan gerçek yükü temsil ettiğinden santral düzeyde (yani, asendan aortta) analiz edilmektedir. Dalga yansıması fenomeni, tercihen kalp hızı için ayarlanmak üzere nabız basıncının yüzdesi olarak ifade edilen ikinci pik ile ilk sistolik pik arasındaki fark olarak tanımlanan güçlenme (augmentation) indeksi ile ölçülebilir. Arteriyel ağ üzerinden gelen ve yansıyan basınç dalgalarının, değişken şekilde eklenmesi nedeniyle aortik sistolik ve nabız basınçları klasik yöntemle ölçülen brakiyal kan basıncından farklı olabilir. Son yıllarda, brakiyal basınç dalgasından santral sistolik KB veya nabız basıncını hesaplamak amacıyla aplanasyon tonometresi ve transfer fonksiyonu dahil çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bir uzmanlar ortak karar belgesinde eleştirel olarak incelenmiştir.¹³⁸

2000'li yıllarda yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda karotis tonometrisi ile ölçülen santral güçlendirme indeksi ve nabız basıncının, SDBH hastalarında tüm nedenlere bağlı ve KV mortalitenin bağımsız öngörücüleri olduğu gösterilmiştir.¹³⁹ Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde çeşitli popülasyonlarda bu bulgular doğrulanmıştır.¹⁴⁰ Bununla birlikte, brakiyal KB'nin ötesinde santral KB'nin ek prediktif değeri çoğu çalışmada marjinaldir veya istatistiksel açıdan anlamlı değildir.¹⁴⁰

Dolayısıyla, ötekilerde olduğu gibi^{2,141} güncel kılavuzlarda da, santral KB ve güçlendirme indeksi ölçümünün patofizyoloji, farmakoloji ve terapötik yöntemler açısından büyük öneme sahip olmasına karşın rutin klinik kullanıma önerilmelerinden önce daha fazla araştırma gerektiği ifade edilmektedir. Tek istisna, gençlerdeki izole sistolik hipertansiyonda santral KB normalden santral basınçtaki yüksek düzeyli güçlendirme nedeniyle brakiyal düzeyde sistolik KB'nin artmasıdır.¹⁴²

3.2 Tıbbi öykü

Tıbbi öyküde arteriyel hipertansiyonun ilk tanı tarihi, mevcut ve geçmişteki KB ölçümleri ve mevcut ve geçmişteki antihipertansif ilaçlar değerlendirilmelidir. Özellikle ikincil hipertansiyon nedenlerine dikkat edilmelidir. Kadınlar gebelikle ilişkili hipertansiyon konusunda sorgulanmalıdır. Hipertansiyon özellikle eşlik eden hastalıklar mevcut olduğunda renal ve KV komplikasyonlarının (KAH, kalp yetmezliği, inme, PAH, KV ölüm) riskinde artışa neden olur. Dolayısıyla, diyabet gibi eşlik eden hastalıklar, inme ve GİA' ya özel vurguyla birlikte, kalp yetmezliği, KAH veya PAH, kalp kapak hastalığı, çarpıntı, senkop epizodları, nörolojik bozuklukların klinik belirtileri veya öyküsü gibi genel KV riski değerlendirilebilir için tüm hastalarda KVH öyküsü dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. KBH öyküsü böbrek hastalığının tipini ve süresini içermelidir. Aşırı nikotin tüketimi ve dislipidemi kanıtı araştırılmalıdır. Ailede erken hipertansiyon ve/veya erken KVH öyküsü bulunması, ailesel (genetik) hipertansiyon ve KVH eğiliminin eklenmesinin önemli bir göstergesidir ve klinik açıdan endike

genetik testlerin yapılmasını gerektirebilir. Aile ve tıbbi öykü ayrıntıları Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8 Kişisel ve ailevi tıbbi öykü

1. KB yüksekliğinin süresi ve ev ölçümleri de dahil olmak üzere önceki kan basıncı yüksekliğinin düzeyi
2. İkincil hipertansiyon
a) KBH (polistik böbrek) aile öyküsü
b) Böbrek hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, analjezik ilaçların kötüye kullanımı (renal parankim hastalığı) öyküsü
c) Doğum kontrol hapı, meyankökü, karbnoksolon, vazokonstriktif burun damlaları, kokain, amfetamin, gliko- ve mineralokortikoidler, steroid dışı antienflamatuar ilaçlar, eritromisin, siklosporin gibi ilaç/ madde kullanımı
d) Tekrarlayan terleme, başağrısı, anksiyete, çarpıntı (feokromasitoma) atakları
e) Kas güçsüzlüğü ve tetani atakları (hiperaldosteronizm)
f) Tiroit hastalığı düşündürülen semptomlar
3. Risk faktörleri
a) Kişinin kendisinde ve ailesinde hipertansiyon ve KDH öyküsü
b) Kişinin kendisinde ve ailesinde dislipidemi öyküsü
c) Kişinin kendisinde ve ailesinde diyabet öyküsü (ilaçlar, kan glikozu değerleri, poliüri)
d) Sigara alışkanlıkları
e) Diyet alışkanlıkları
f) Yakın zamanda kilo değişimi: obezite
g) Fizik aktivite miktarı
h) Horlama: uyku apnesi (eşinden de ayrıca bilgi alınmalıdır)
i) Düşük doğum ağırlığı
4. Organ hasarı ve kardiyovasküler hastalık öykü ve semptomları.
a) Beyin ve gözler: başağrısı, vertigo, görme azalması, GİA, duyu ve motor defisiti, inme, karotis revaskülarizasyonu
b) Kalp: göğüs ağrısı, nefes darlığı, ayak bileği şişmesi, miyokart enfarktüsü, revaskülarizasyon, senkop, çarpıntı, aritmi ve özellikle atriyal fibrilasyon öyküsü
c) Böbrek: susuma, poliüri, noktüri, hematüri
d) Periferik arterler: ekstremitelerde soğukluk, aralıklı klodikasyon, ağrısız yürüme mesafesi, periferik revaskülarizasyon
e) Horlama/kronik akciğer hastalığı/uyku apnesi öyküsü
f) Bilişsel işlevlerde bozulma
5. Hipertansiyon tedavisi
a) Halen kullandığı antihipertansif ilaçlar
b) Eskiden kullandığı antihipertansif ilaçlar
c) İlaça uyum veya uyumsuzluk kanıtları
d) İlaçların etkinliği ve yan etkileri

AKBÖ = ambulatuvar kan basıncı ölçümü;

EKBÖ = evde kan basıncı ölçümü; KB = kan basıncı;

KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler.

3.3 Fizik muayene

Fizik muayenede hipertansiyon tanısının konulması veya doğrulanması, mevcut KB'nin incelenmesi, hipertansiyonun ikincil nedenleri için tarama yapılması ve genel KV risk hesaplamasının iyileştirilmesi amaçlanır. Kan basıncı, Bölüm 3.1.1'de özetlendiği şekilde ölçülmesi ve hipertansiyon tanısının doğrulanması için tekrarlanmalıdır. KB'nin en az bir defa her iki koldan ölçülmesi gerekir. İki kol arasındaki farkın sistolik KB için >20 mmHg ve/veya diyastolik KB için >10 mmHg olduğu doğrulanırsa vasküler anomaliler konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır. Tüm hastalarda karotis arterler, kalp ve renal arterlerde oskültasyon yapılmalıdır. Üfürüm varlığı daha fazla araştırma yapılması gerektiğini gösterir (duyulduğu yere bağlı olarak karotis ultrasonu, ekokardiyografi, renal vasküler ultrason). Hasta ayaktaiken boy, kilo ve bel çevresi ölçülmeli ve VKİ hesaplanmalıdır. Nabız palpasyonu ve kardiyak oskültasyon aritmileri gösterebilir. Tüm hastalarda kalp hızı hasta dinlenirken ölçülmelidir. Artan kalp hızı kalp hastalığı riskinde bir artış gösterir. Düzensiz bir nabız, sessiz tipi dahil atriyal fibrilasyon şüphesini düşündürmelidir (Sessiz atriyal fibrilasyon dahil). Fizik muayene ayrıntıları Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9 İkincil hipertansiyon, organ hasarı ve obezitenin tespitine yönelik fizik muayene

İkincil hipertansiyon düşündürülen belirtiler
• Cushing sendromu özellikleri
• Nörofibromatozisin cilt bulguları (feokromasitoma)
• Palpasyonda böbreklerde büyüme saptanması (polikistik böbrek)
• Abdominal üfürüm duyulması (renovasküler hipertansiyon)
• Prekordiyal veya göğüste üfürüm duyulması (aort koarktasyonu; aort hastalığı; üst ekstremitate arterlerinin hastalığı)
• Eş zamanlı değerlendirilen kol KB'ye göre femoral nabızların zayıflaması ve gecikmesi ve femoral kan basıncının azalması (aort koarktasyonu; aort hastalığı; alt ekstremitate arterlerinin hastalığı)
• Sol-sağ kol arası KB farkı (aort koarktasyonu; subkSAV'n arter darlığı)
Organ hasarı belirtileri
• Beyin: motor veya duyu kaybı
• Retina: fundoskopik anormallikler
• Kalp: kalp hızı, 3. veya 4. kalp sesi, kalpte üfürüm, aritmiler; apeks vurusunun yeri, pulmoner raller; periferik ödem
• Periferik arterler: nabız yokluğu, zayıflaması veya asimetrisi, soğuk ekstremiteler, iskemik cilt lezyonları
• Karotis arterleri: sistolik üfürümler
Obezite kanıtı
• Kilo ve boy
• VKİ'yi hesaplayın: vücut ağırlığı/kilo ² (kg/m ²)
• Bel çevresi kişi ayakta dururken, kosta kenarının alt sınırı ile iliyağ krest üst sınırının arasındaki mesafenin ortası seviyesinden ölçülür.

KB = kan basıncı; VKİ = vücut kitle indeksi.

3.4 Kan basıncı ölçümü, öykü ve fizik muayene önerilerinin özeti

Kan basıncı ölçümü, öykü ve fizik muayene

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Tanıyı doğrulamak, ikincil hipertansiyon nedenlerini saptamak, KV risk faktörlerini kaydetmek ve OH ile diğer KVH' ları için belirlemek için, hipertansiyonu olan tüm hastalarda ayrıntılı tıbbi öykü alınması ve kapsamlı bir fizik muayene yapılması önerilir.	I	C	-
Aile öyküsünün alınması, hipertansiyon ve KVH'lara ailesel yatkınlığı araştırmak için önerilir.	I	B	143,144
Ofis KB, hipertansiyonun taranması ve tanısı için önerilir.	I	B	3
Hipertansiyon tanısının en az iki vizite, ziyaret başına en az iki KB ölçümüne dayandırılması önerilir.	I	C	-
Tüm hipertansif hastalarda kalp hızını belirlemek ve özellikle atriyal fibrilasyon gibi aritmileri araştırmak için istirahat halinde nabız palpasyonu yapılması önerilir.	I	B	62,63
Ofis dışı KB, hipertansiyon tanısını doğrulamak, hipertansiyonun türünü belirlemek, hipotansif atakları tespit etmek ve KV risk tahminini en üst düzeye çıkarmak için düşünülmelidir.	Ila	B	89,90,103,105,109,113,117
Ofis dışı KB ölçümleri için, endikasyon, kullanılabilirlik, kolaylık, kullanım maliyeti ve uygun durumlarda hasta tercihine bağlı olarak AKBM veya EBPM düşünülebilir.	Ilb	C	-

AKBM = ayakta kan basıncı monitorizasyonu (izlemi); EKBM = ev kan basıncı monitorizasyonu (izlemi); KB = kan basıncı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

3.5 Laboratuvar araştırmaları

Laboratuvar araştırmaları ek risk faktörlerinin varlığı için kanıt sağlanması, ikincil hipertansiyon için araştırma yapılması ve organ hasarı varlığının veya yokluğunun değerlendirilmesine odaklanmaktadır. Bu araştırmalar en basit olandan daha komplike olanlara doğru ilerlemelidir. Laboratuvar araştırmalarının ayrıntıları Tablo 10'da özetlenmektedir. Destekleyen önemli bir görüş olmakla birlikte farklı popülasyonlarda daha büyük ölçekli çalışmalardan daha fazla veri elde edilmesi yararlı olacaktır.^{51,52,53} Ayrıca bu riskin hasarlı organların sayısı ile birlikte artışı da önemlidir.⁵¹

3.6 Genetik

Aile öyküsünün pozitif olması hipertansif hastalarda yaygın bir özellik olup, tahmini kalıtsallık çalışmalarının çoğunda %35 ile %50 arasında değişmektedir¹⁴⁵ ve kalıtsallık ambulatuvar KB için de doğrulanmıştır.¹⁴⁶ Bir tek gen mutasyonunun hipertansiyon pato-

Tablo 10 Laboratuvar incelemeleri

Rutin testler
• Hemoglobin ve/veya hematokrit
• Açlık plazma glikozu
• Serum total kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
• Açlık serum trigliseritleri
• Serum sodyum ve potasyumu
• Serum ürik asidi
• Serum kreatinini (ve hesaplanmış GFH)
• İdrar analizi: mikroskopik inceleme; dipstik testi ile idrarda protein; mikroalbuminüri tetkiki
• I2-derivasyonlu EKG
Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek ek testler
• Hemoglobin A _{1c} (açlık plazma glukozu > 5.6 mmol/L ise (102 mg / dL) veya önceden diyabet tanısı varsa).
• Kantitatif proteinüri (dipstik testi pozitif ise), idrar potasyum ve sodyum düzeyi ve oranları.
• Ev ve 24-saat ayaktan KB izlemi
• Ekokardiyogram
• Aritmi varlığında Holter izlemi
• Efor testi
• Karotis ultrasonografisi
• Periferik arter/abdominal ultrason
• Nabız dalga hızı
• Ayak bileği-kol indeksi
• Fundoskopi
İleri incelemeler (çoğunlukla uzmanların alanıdır)
• Dirençli ve komplike hipertansiyon varlığında beyin, kalp, böbrek ve damar hasarı yönünden daha ileri araştırmalar yapılması zorunludur.
• Öykü, fizik muayene veya rutin ve ek testler düşündürüyorsa ikincil hipertansiyon araştırılmalıdır.

KB = kan basıncı; EKG = elektrokardiyogram; GFH = glomerül filtrasyon hızı.

genezini tamamen açıkladığı ve en iyi tedavi yöntemini belli ettiği glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm, Liddle sendromu ve diğerleri gibi hipertansiyonun birçok seyrek, monogenik formu tanımlanmıştır.¹⁴⁷ Esansiyel hipertansiyon multifaktoriyel etiyolojisi olan oldukça heterojen bir bozukluktur. Çeşitli genom çalışmaları ve meta-analizler, sistolik ve/veya diyastolik KB ile ilişkili toplam 29 tekil nükleotid polimorfizmi işaret etmektedir.¹⁴⁸ Bu bulgular OH için risk skorlarına yararlı katkıda bulunabilir.

3.7 Klinik belirti göstermeyen organ hasarı araştırması

Vasküler hastalık seyrinde bir ara aşama olması ve genel KV riskin bir belirleyicisi olması açısından önemli olan ve klinik belirti göstermeyen organ hasarını saptayabilmek için, endike olduğunda uygun tekniklerle organ tutulumu belirtileri dikkatli şekilde

araştırılmalıdır (Tablo 10). Yüksek KB bulunan ve bulunmayan kişilerde KV riskin belirlenmesinde klinik belirti göstermeyen organ hasarının kritik rolüne dair günümüzde fazla miktarda kanıt bulunduğunu belirtilmek gerekir. Organ hasarının dört belirteçinden herhangi birinin (mikroalbuminüri, artan PWV, SVH ve karotiste plak) SCORE değerlendirmesinden bağımsız olarak KV mortaliteyi öngörebildiği gözlemi, farklı topluluklarda yapılmış çalışmalardan elde edilecek daha fazla veri gerekse de organ hasarı değerlendirmesinin günlük klinik uygulamada kullanılmasını destekleyen güçlü bir kanıttır. Hasarlı organ sayısı arttıkça riskin arttığı da not edilmeye değer bir noktadır.

3.7.1 Kalp

3.7.1.1. Elektrokardiyografi

I2 derivasyonlu EKG tüm hipertansif hastalarda rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. SVH' nin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olmakla birlikte Sokolow-Lyon indeksi (SV1 + RV5 >3,5 mV), modifiye Sokolow-Lyon indeksi (en büyük S dalgası + en büyük R dalgası >3,5 mV), RaVL >1,1 mV veya Cornell voltaj QRS kriteri (>244 mV ms) ile saptanan SVH'nin gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda KV olaylarının bağımsız bir belirteci olduğu belirlenmiştir.¹⁴⁹ Dolayısıyla EKG en azından 55 yaş üstü hastalarda yararlıdır.^{150,151} Ayrıca elektrokardiyografi daha ciddi riske işaret eden sol ventrikül aşırı yüklenme veya "zorlanma" paternlerini,^{149,150,152} iskemi, ileti bozuklukları, sol atriyal dilatasyon ve atriyal fibrilasyonun da dahil olduğu aritmileri tespit etmek için de kullanılabilir.^{153,154} Aritmi ve iskemik ataklardan şüphelenildiğinde 24 saatlik Holter elektrokardiyografi endikedir. Atriyal fibrilasyon hipertansif hastalarda KV komplikasyonların özelliikle de inmenin çok sık ve yaygın bir nedenidir.¹⁵³ Atriyal fibrilasyonun erken tespiti, endike ise uygun antikoagulan tedaviye başlanması erken inmenin önlenmesini sağlar.

3.7.1.2. Ekokardiyografi

Teknik sınırlılıkları yok değilse de, ekokardiyografi SVH tanısında elektrokardiyografiden daha duyarlıdır ve KV ve renal riskin belirlenmesinde yararlıdır.^{155,156,157} Dolayısıyla genel riskin daha kesin şekilde sınıflandırılmasında ve tedavinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Hipertansif hastalarda sol ventrikülün (SV) doğru değerlendirmesi interventriküler septal ve posterior duvar kalınlıklarının ve sol ventrikül diyastol sonu çapının ölçümlerini içerir.¹⁵⁸ Vücut boyutuna göre indekslenen SVK ölçümleri SVH'yi tanımlarken, göreceli duvar kalınlığı veya duvar/çap oranı (2 x arka duvar kalınlığı/diyastol sonu çapı) geometriyi belirler (konsantrik ya da eksantrik). SVK'nin hesaplanması günümüzde Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülüne göre yapılmaktadır.¹⁵⁹ SVK ile KV risk arasındaki ilişki süreklilik göstermekle beraber kadınlar için 95 g/m² ve erkekler için 115 g/m² (vücut yüzey alanı [VYA]) değerleri SVH kesin tanısı için yaygın şekilde kullanılmaktadır.¹⁵⁹ Aşırı kilolu ve obez hastalarda, boy-allometrik güç oranı olarak 1,7 veya 2,7 değerinin kullanıldığı SVK - boy indekslemesi^{160,161} SVH'nin olduğundan daha az olarak hesaplanmasının önlenmesi için düşünülebilir.¹⁵⁹ Optimum yöntemin boy uzunluğunun 1,7 (g/m^{1.7}) eksponentini hesaplayıp allometrik olarak ölçeklendirmek olduğu ve erkekler ve kadınlar için farklı eşik değerler kullanı-

ması gerektiği gösterilmiştir.¹⁶⁰ SVK'nin boy eksponenti 2,7 ile ölçeklendirilmesi kısa boylu kişilerde SVH'nin olduğundan fazla ve uzun boylu kişilerde olduğundan düşük hesaplanmasına neden olabilir.¹⁶⁰ Konsantrik SVH (artan SVK ile bağlı duvar kalınlığı >0,42), eksantrik SVH (artan SVK ile bağlı duvar kalınlığı <0,42) ve konsantrik remodelling (normal SVK ile duvar kalınlığı >0,42) parametrelerinin tümü artan KVH insidansını öngörebilir ancak konsantrik SVH artan riskin en güçlü habercisidir.^{162,163,164}

Hipertansiyon genel olarak diyastolik işlev bozukluğu olarak tanımlanan SV gevşeme ve dolunda değişikliklerle ilişkilidir. Hipertansiyon kaynaklı diyastolik işlev bozukluğu konsantrik geometri ile ilişkilidir ve EF normal olsa da (korunmuş EF ile kalp yetmezliği) kalp yetersizliği belirtilerine neden olabilir.¹⁶⁵ Doppler transmitral akım paterni dolun bozukluklarını niceliklendirebilir ve kalp yetersizliği¹⁶⁶ ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörebilir,¹⁶⁷ ancak hipertansif klinik durumu ve prognozu tam olarak sınıflandırmada yeterli değildir.^{166,167} Güncel ekokardiyografik önerilere göre¹⁶⁸ bu yöntem mitral annülüsün pulsed doku Doppler'i ile birleştirilmelidir. Doku Doppler ile belirlenen erken diyastolik hızın (é) azalması hipertansif kalp hastalığında tipik bir durumdur ve sıklıkla septal é lateral é'den daha fazla azalır. Diyastolik işlev bozukluğunun tanısı ve sınıflandırılması é (septal ve lateral mitral annülüs) ve transmitral E ile é arasındaki oran (E/é oranı) ile sol atriyum boyutunu da içeren ek ölçümlerine dayalıdır.¹⁶⁸ Bu sınıflandırma büyük bir epidemiyolojik çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir öngörücüsüdür.¹⁶⁹ é hızı¹⁷⁰ ve E/é oranı yüksek oranda yaşa ve bir miktar da cinsiyete bağlıdır. E/é oranı, SV dolun basınçlarındaki artışı tespit edebilir. Hipertansiyonda é hızının prognostik değeri bilinmekte olup,¹⁷¹ hipertansif hastalarda E/e' oranı ≥ 13 ¹⁶⁸ SVK ve göreceli duvar kalınlığından bağımsız şekilde¹⁷¹ artmış kardiyak risk ile ilişkilidir. Sol atriyum boyutu ek bilgi sağlayabilir ve diyastolik işlev bozukluğunun tanısında bir önkoşuldur. Sol atriyum boyutu en iyi indeks volüm ile veya SAVI¹⁵⁹ ile değerlendirilir. SAVI >34 mL/m² değerinin ölüm, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve iskemik inmenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.¹⁷² Hipertansif kalp hastalığı için anahtar ekokardiyografik parametrelerin normal aralıkları ve eşik değerleri Tablo 11'de özetlenmektedir. Hipertansiyonda SVH'nin değerlendirilmesi için en çok kullanılan ölçek, SVK'nin VYA (vücut yüzey alanı) ile bölünmesidir, böylece vücut boyutunun ve obezitenin SVK üzerindeki etkileri büyük oranda ortadan kaldırılır. Bu sonuçlar yanlışlığı da bulunan kontrol gruplarından elde edilmiş olsa da, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği tarafından önerilen bu parametreler ekokardiyografi laboratuvarların çoğunda kullanılmaktadır. Farklı etnik kökenlerden oluşan büyük toplulukların verileri daha sonra ulaşılabilir olacaktır.

Klinik belirti göstermeyen sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi için speckle tracking ekokardiyografi¹⁷³ longitudinal kontraktıl fonksiyonu ölçebilir (longitudinal strain) ve SVH olmayan yeni tanı hipertansif hastalarda klinik belirti göstermeyen erken evre sistolik fonksiyon bozukluğunun açığa çıkarılmasında yardımcı olabilir.¹⁷⁴ Ancak, hipertansif kalp hastalığında SV sistolik işlevinin değerlendirilmesi en azından normal EF bağlamında SVK'ye ek prognostik bilgi sağlamaz.

Tablo 11 Hipertansiyon hastalarında LV remodelling ve diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin eşik değerleri. Lang ve ark.¹⁵⁸ ve Nagueh ve ark.¹⁶⁸ temel alınmıştır

Parametre	Anormal Durum
SV kitle indeksi (g/m ²)	>95 (kadın) >115 (erkek)
Göreceli Duvar Kalınlığı (GDK)	≥ 0.42
Diyastolik fonksiyon: Septal é hızı (cm/san) Lateral é (cm/san) SA Volüm İndeksi (mL/m ²)	<8 <10 ≥ 34
SV Dolun Basınçları: E/é (ortalama) oran	>13

SA = sol atriyum; SV = sol ventrikül; GDK = göreceli duvar kalınlığı.

Klinik uygulamada, hipertansif hastalarda ekokardiyografi farklı klinik bağlamlarda ve farklı amaçlarla kullanılmalıdır: toplam KV riski orta düzey olan hipertansif hastalarda EKG ile tespit edilmeyen SVH'nin tespit edilmesiyle risk değerlendirmesini iyileştirebilir; EKG'de SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda hipertrofiyi niceliksel olarak daha kesin şekilde değerlendirebilir ve geometri ile riskini tanımlayabilir; kardiyak semptomlar bulunan hipertansif hastalarda altta yatan hastalık tanısını kolaylaştırabilir. Çıkan aorta değerlendirmesi ve vasküler tarama dahil ekokardiyografinin hipertansiyonlu çoğu hastada önemli tanısal değeri olabileceği açıktır ve tüm hipertansif hastalarda ilk değerlendirmede önerilmelidir. Ancak daha yaygın ya da daha sınırlı kullanımı ulaşılabilirliğe ve maliyete bağlı olacaktır.

3.7.1.3. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin, ekokardiyografi teknik olarak uygulanabilir olmadığı ve geç tutulumun tedaviyi etkileyecek sonuçları olduğu durumlarda SV boyutunu ve kitlesini değerlendirmek için kullanılması düşünülmelidir.^{175,176}

3.7.1.4. Miyokardiyal iskemi

Özgün prosedürler, yalnızca SVH'li hipertansif hastalarda miyokardiyal iskemi tanısında kullanılmak üzere saklanmalıdır.¹⁷⁷ Hipertansiyon, egzersiz elektrokardiyografisi ve perfüzyon sintigrafisinin özgünlüğünü azalttığından bu işlemlerin yorumlanması özellikle güçtür.¹⁷⁸ Normal aerobik kapasite gösteren ve ciddi EKG değişiklikleri olmayan bir egzersiz testinin, tıkaçıcı KKH'yı gösteren güçlü belirtilerin olmadığı hastalarda kabul edilebilir bir negatif prediktif değeri vardır.

Egzersiz EKG pozitif veya yorumlanamaz/belirsiz ise miyokardiyal iskeminin güvenilir şekilde tanımlanması için perfüzyon sintigrafisi,¹⁷⁹ stres ekokardiyografi¹⁸⁰ veya stres kardiyak manyetik rezonans¹⁷⁸ gibi indüklenebilir iskemi görüntüleme testi gerekir. Stres kaynaklı duvar hareket bozuklukları anjiyografi ile değerlendirilen epikardiyal koroner arter darlığı için oldukça özgün ol-

makla birlikte miyokardiyal perfüzyon bozuklukları, sıklıkla, SVH ve/veya koroner mikrovasküler hastalık ile ilişkili- anjiyografik açıdan normal koroner arterle birlikte görülür.¹⁷⁷ Bölgesel duvar hareketlerinin dual ekokardiyografik görüntülemesinin ve sol ön inen arterde transtorasik Doppler koroner akım rezervinin kullanılmasının, tıkaçıcı KKH'nın (azalan koroner rezerv + indüklenabilir duvar hareketi anomalileri) izole koroner mikro-dolaşım hasarından (indüklenabilir duvar hareketi bozuklukları olmaksızın azalan koroner rezerv) ayırt edilmesinde önerilmiştir.¹⁸⁰ Koroner akım rezervinin $\leq 1,91$ olmasının hipertansiyonda bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir.^{181, 182}

3.7.2. Kan damarları

3.7.2.1. Karotis arterler

İMK ölçümü ve/veya plak varlığı ile karotis arterlerin ultrason incelemesinin, geleneksel KV risk faktörlerinden bağımsız şekilde inme ve miyokard enfarktüsü gelişimini öngördüğü gösterilmiştir.^{51,183-186} Bu durum karotis bifurkasyonlarındaki İMK değeri (temelde aterosklerozu yansıtır) ve ortak karotid arter düzeyinde İMK değeri (temelde vasküler hipertrofiyi yansıtır) için geçerlidir. Karotis İMK ve KB arasındaki ilişki sürekli olup yüksek KV risk için bir eşik belirlenmesi çoğunlukla keyfidir. $>0,9$ mm karotis İMK değerine 2007 kılavuzunda mevcut anomaliler için koruyucu bir öngörücü olarak yer verilmiş olsa da, yüksek KV risk için eşik değer Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasındaki yaşlı hastalarda¹⁸⁴ ve Avrupa Ateroskleroz Lasidipin Çalışmasındaki (ELSA) orta yaşlı hastalarda daha yüksektir¹⁸⁶ (sırasıyla 1,06 ve 1,16 mm). Plak varlığı İMK $>1,5$ mm veya kalınlıkta belirli bir bölgeye yoğunlaşmış 0,5 mm artış veya çevredeki karotis İMK değerinde %50 artış ile saptanabilir.¹⁸⁷ Plakın KV olaylar için güçlü bir bağımsız prediktif değerinin olmasına karşın,^{51,183-185,188} plak varlığı ve artmış İMK'nin ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk In Communities),¹⁸⁵ KV olayda hastaları diğer risk kategorisinde yeniden sınıflandırmada az katkısının olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan sistematik bir incelemede ilave olarak yapılan karotis taramasının ek prediktif değerinin temelde orta düzeyde KV riski bulunan klinik belirti göstermeyen kişilerde tespit edilebildiği sonucuna varılmıştır.¹⁸⁹

3.7.2.2. Nabız -Dalga hızı

Büyük arterde sertleşme ve dalga-yansıma fenomeni, izole sistolik hipertansiyon ve yaşla birlikte artan nabız basıncı artışının en önemli patofizyolojik belirleyicileri olarak tanımlanmıştır.¹⁹⁰ Karotis-femoral PWV aortik sertliğin ölçülmesindeki altın standarttır.¹³⁸ Aortik sertlik ile aortik olaylar arasındaki ilişkinin sürekli olmasına karşın >12 m/s eşik değeri 2007 ESH/ESC Kılavuzunda orta yaştaki hipertansif hastalarda aortik fonksiyonun önemli değişikliklerinin habercisi olarak belirtilmiştir. Güncel bir uzman konsensüs beyanında¹⁹¹ doğrudan karotis-femoral mesafe kullanılarak ve basınç dalgasının gittiği %20 daha kısa gerçek anatomik mesafe dikkate alınarak (yani, $0,8 \times 12$ m/s veya 10 m/s) bu eşik 10 m/s'ye ayarlanmıştır. Aortik sertlik hipertansif hastalarda ölümcül ve ölümcül olmayan KV olaylar için bağımsız

prediktif değere sahiptir.^{192,193} SCORE ve Framingham risk skoru dahil geleneksel risk faktörlerin ötesinde PWV'nin ek değeri bazı çalışmalarda ölçülmüştür.^{51,52,194,195} Ayrıca, orta düzeyde riskli olan hastaların büyük bir bölümü, arteriyel sertlik ölçüldüğünde daha yüksek veya daha düşük KV risk grubuna tekrar sınıflandırılabilir.^{51,195,196}

3.7.2.3. Ayak bileği- brakial indeksi

ABİ otomatik cihazlarla veya bir sürekli dalga Doppler ünitesi ve bir KB sfigmomanometre ile ölçülebilir. Düşük bir ABİ (yani, $<0,9$) PDH'yi işaret eder, genelde ilerlemiş ateroskleroz¹⁹⁷ KV olaylar için prediktif değere sahip olup,¹⁹⁸ her Framingham kategorisinde genel orana kıyasla 10 yıllık KV mortalite ve majör koroner olay için iki kat daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁸ Ayrıca, düşük ABİ ile tespit edilen klinik belirti göstermeyen PDH'nin bile, erkeklerde 10 yılda %20'ye yaklaşan KV morbid ve ölümcül olayların insidansıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.^{198,199} Bununla birlikte, ABİyüksek PDH riski olan kişilerde PDH'nin tespit edilmesi açısından daha yararlıdır.

3.7.2.4. Diğer yöntemler

Karotis İMK, aortik sertlik veya ABİ ölçümlerini yüksek KV risk bulunan hipertansif hastaların tespit edilmesi açısından mantıklı olmasına karşın, vasküler organ hasarının tespit edilmesi amacıyla klinik kullanım için araştırma koşullarında kullanılan diğer birçok yöntem desteklenebilir. Küçük arterlerin duvar-lümen oranındaki artış gluteal biyopsilerde elde edilen subkütan dokularda ölçülebilir. Bu ölçümler diyabet ve hipertansiyonda erken değişiklikleri gösterebilir^{199,200,201} ve KV morbidite ve mortalite için prediktif değeri olabilir. Ancak, yöntemin girişimselliği bu yaklaşımın genel kullanım açısından uygun olmamasına neden olmaktadır.²⁰² Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile ölçülen koroner kalsiyumdaki artış ayrıca KVH öngörücüsü olarak prospektif şekilde onaylanmıştır ve klinik belirti göstermeyen yetişkinlerin orta düzeyde veya yüksek KVH risk grubuna tekrar sınıflandırılmasında oldukça etkindir.²⁰⁴ Ancak, gerekli cihazlara erişimin sınırlı olması ve yüksek maliyeti ciddi sorunlar yaratmaktadır.²⁰³ Çeşitli KVH'lerin bulunduğu hastalarda endotelial işlev bozukluğu sonuçların öngörülmesini sağlamasına karşın²⁰⁵ hipertansiyon verileri hala oldukça yetersizdir.²⁰⁶ Ayrıca, çeşitli uyarılara karşı endotelial yanıt düzeyinin araştırılması için mevcut olan teknikler zahmetlidir, çok zaman gerektirir ve sıklıkla girişimseldir.

3.7.3. Böbrek

Hipertansiyon kaynaklı böbrek hasarı tanısı azalan bir böbrek fonksiyonu bulgusu ve/veya albüminin artmış üriner atımının tespitiyle yapılır.²⁰⁷ KBH tespit edildikten sonra yaş, cinsiyet, etnik köken ve serum kreatinin verilerini gerektiren kısaltılmış MDRD formülü,²⁰⁸ Cockcroft-Gault formülü veya daha yakın zamanda KBH-EPI formülü ile hesaplanan hGFR'ye göre sınıflandırılır.²⁰⁹ hGFR 60 mL/dk/1,73 m²'nin altındayken üç farklı KBH evresi tanımlanmaktadır: 30 ve 60 mL/dk/m² arasındaki değerlerle evre 3, 30 ve 15 mL/dk/m² değerlerinde sırasıyla evre 4 ve 5.²¹⁰ Bu

formüller, serum kreatinin değerlerinin hala normal aralıkta olduğu böbrek fonksiyonundaki hafif bozulmanın tespit edilmesini kolaylaştırır.²¹¹ Böbrek fonksiyonundaki azalma ve KV riskindeki artış artmış serum sistatin C düzeylerinden anlaşılabilir.²¹² Serum kreatininindeki hafif bir artış (%20'ye kadar) bazen antihipertansif tedavi başlatıldığında veya yoğunluğu artırıldığında özellikle RAS blokerlerle meydana gelebilir ancak bu durum progresif renal kötüleşmenin belirtisi olarak değerlendirilmemelidir. Hiperürisemi tedavisi görmemiş hipertansif hastalarda (özelliklerde pre-eklampsi) sıklıkla görülmekte olup azalmış renal kan akımı ve nefroskleroz ile korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir.²¹³ Yüksek serum kreatinin konsantrasyonu veya düşük hGFR düzeyi, azalan böbrek fonksiyonunu gösterirken artmış üriner albümin veya protein atılımı genelde glomerüler filtrasyon bariyerinde bir bozulmayı işaret eder.²¹⁴ Mikroalbuminürinin tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda overt diyabetik nefropati gelişimini haber verdiği gösterilmiştir.²¹⁵ Overt proteinüri varlığı ise diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda genelde yerleşmiş renal parenkimatöz hastalığı gösterir.²¹⁶ Diyabetik ve diyabetik olmayan hipertansif hastalarda, genelde bulunan değerlerin altında olsa bile mikroalbuminürinin KV olayları öngördüğü gösterilmiştir.^{217-221,222,223,224,225} KV ve KV dışı mortalite ile erkeklerde >3,9 mg/g ve kadınlarda >7,5 mg/g idrar albümin/kreatinin oranları arasında sürekli ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir.^{224,226} Genel popülasyonda ve diyabetik hastalarda yüksek üriner protein atılımı ve düşük hGFR eşzamanlı olarak bulunduğu, tek başına her bir anomaliye kıyasla daha yüksek KV ve renal olay riskini göstermekte olup bu risk faktörlerinin bağımsız ve aditif olmasına neden olmaktadır.^{227,228} Mikroalbuminüri tanımı için bir keyfi eşik olarak 30 mg/g kreatinin değeri belirlenmiştir.²²⁸ Sonuç olarak, bir hipertansif hastada yukarıda belirtilen anomalilerin herhangi biri olarak ifade edilen böbrek fonksiyonunda azalma bulgusu gelecekteki KV olaylar ve ölüm için çok güçlü bir öngördürücüdür ve sıklıkla tespit edilir.^{218,229,230,231,232,233} Bu nedenle, tüm hipertansif hastalarda bir spot idrar numunesinde mikroalbuminüri için bir test yapılması ve hGFR'nin hesaplanması önerilmektedir.

3.7.4. Fundoskopi

Fundoskopi ile hipertansif retinopatinin geleneksel sınıflandırma sistemi Keith, Wagener ve Barker tarafından 1939 yılında yapılan öncü çalışmaya dayanmaktadır ve prognostik önemi hipertansif hastalarda gösterilmiştir.²³⁴ III. derece (retinal hemorajiler, mikroanevrizma, sert eksüdalar, yaygın yumuşak eksüdalar) ve IV. derece (III. derece belirtileri ve papilödem ve/veya maküler ödem) mortalite için yüksek prediktif değerler şiddetli hipertansif retinopatiyi gösterir.^{234,235} I. derece (fokal veya genel yapıdaki arteriyoller daralma) ve II. derece (arteriovenöz boğulanma) hipertansif retinopatinin erken evresini işaret eder ve KV mortalite için prediktif değeri birbirine zıt yönde bildirilmiş olup genel anlamda daha az kesindir.^{236,237} Bu analizlerin çoğu, pratisyen hekimler tarafından yapılan oftalmoskopi/fundoskopiden daha duyarlı olan, oftalmologların yorumladığı retina fotoğrafı ile ger-

çekleştirilmiştir.²³⁸ Deneyimli araştırmacılar bile (ilerlemiş hipertansif retinopatinin aksine) gözlemciler arasında ve gözlemcinin kendi bulguları arasında yüksek değişkenlik sergilediğinden I. ve II. evrenin tekrarlanabilirliği açısından eleştiriler ifade edilmiştir.^{239,240} Retinal damar boyutunun gelecekteki inme olaylarıyla ilişkisi sistematik bir incelemede ve bireysel katılımcı metaanalizde çalışılmıştır; daha geniş retinal venüler boyut inmeyi öngörürken retinal arteriyollerin boyutu inme ile ilişkilendirilmemiştir.²⁴¹ Retinal arteriyoller ve venüler daralma,^{242,243} diğer vasküler yataklardaki kapiller rarefaksiyona benzer şekilde hipertansiyonun bir erken yapısal anomali olabilir ancak diğer OH tipleri için riskli hastaların belirlenmesi için ek değerinin tanımlanması gerekir.²⁴²⁻²⁴⁴ Retinal arteriyoller ve venülerin arteriovenöz oranı inme ve KV morbiditesini öngörmüş olmakla birlikte venül çaplarının eşzamanlı değişikliklerinin bu oranı ve bu metodolojiyi etkileyebileceği yönündeki eleştiriler (dijital fotoğraf, çekirdek okuma merkezi gerekliliği) yaygın klinik kullanımını engellemiştir.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Hipertansif hastalığın erken ve geç evrelerinde vasküler yeniden modellemeyi doğrudan ölçen retinal arteriyollerin duvar-lümen oranı halen araştırılmaktadır.²⁴⁹

3.7.5. Beyin

Klinik, inme meydana gelmesi üzerindeki iyi bilinen etkisinin ötesinde hipertansiyon ayrıca özellikle yaşlı kişilerde serebral manyetik rezonans görüntülemeye gözlenen klinik belirti göstermeyen beyin hasarı riski ile de ilişkilendirilmektedir.^{250,251} Beyin lezyonlarının en yaygın tipleri, değişken şiddetle olsa da hipertansiyonlu hemen hemen tüm yaşlılarda görülebilen ak madde hiperintensitesi ve sessiz enfarktüslerdir.²⁵⁰ Bu enfarktüslerin büyük bir bölümü küçük ve derin (lakunar enfarktüsler) olup sıklığı %10 ve %30 arasında değişir.²⁵² Daha yakın zamanda tanımlanan başka bir lezyon tipi, kişilerin yaklaşık %5'inde görülen mikro-kanamalıdır. Beyaz cevher hiperintensitesi ve sessiz enfarktüsler artan inme, bilişsel bozulma ve demans ile ilişkilendirilir.^{250,252,253,254} Overt KVH bulunmayan hipertansif hastalarda manyetik rezonans görüntüleme, sessiz serebrovasküler lezyonların (%44) kardiyak (%21) ve renal (%26) klinik belirti göstermeyen hasardan daha yaygın olduğunu ve organ hasarının diğer belirtileri yokken sık meydana geldiğini göstermiştir.²⁵⁵ Mevcutluk ve maliyet hususları yaşlı hipertansif hastaların değerlendirilmesinde yaygın MRI kullanımına izin vermez ancak beyaz cevher hiperintensitesi ve sessiz beyin enfarktüsü nöral bozukluk ve özellikle bellek kaybı olan tüm hipertansif hastalarda araştırılmalıdır.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Yaşlılarda bilişsel bozukluklar en azından kısmen hipertansiyonla ilişkili olduğundan,^{258,259} uygun bilişsel değerlendirme testleri yaşlı hipertansif hastanın klinik değerlendirmesinde kullanılabilir.

3.7.6. Klinik değerler ve sınırlamalar

Tablo 12'de organ hasarını tespit etmek için prosedürlerin KV prediktif değeri, erişilebilirliği, tekrarlanabilirliği ve maliyet etkinliği özetlenmektedir. Organ hasarı için araştırmada önerilen stratejiler aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 12 Organ hasarının bazı belirteçlerinin öngördürücü değeri, erişilebilirliği, tekrarlanabilirliği ve maliyet etkinliği

Belirteç	Kardiyovasküler öngördürücü değeri	Erişilebilirliği	Tekrarlanabilirliği	Maliyet etkinliği
Elektrokardiyografi	+++	++++	++++	++++
Ekokardiyografi ve Doppler	++++	+++	+++	+++
Tahmini glomeruler filtrasyon hızı	+++	++++	++++	++++
Mikroalbuminüri hızı	+++	++++	++	++++
Karotis intima-media kalınlığı ve plak	+++	+++	+++	+++
Arteriyel sertlik (nabız dalga hızı)	+++	++	+++	+++
Ayak bileği-kol indeksi	+++	+++	+++	+++
Funduskopi	+++	++++	++	+++
<i>Ek Ölçümler</i>				
Koroner kalsiyum skoru	++	+	+++	+
Endotel işlev bozukluğu	++	+	+	+
Serebral lakünler/beyaz madde lezyonları	++	+	+++	+
Kardiyak manyetik rezonans	++	+	+++	++

Skorlar + ile ++++ arasındadır.

3.7.7 Asemptomatik organ hasarı, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı araştırılmasının özeti

Sayfa 21'de "Asemptomatik organ hasarı, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı için araştırma" başlığına bakınız.

3.8. İkincil hipertansiyon biçimlerinin araştırılması

Yetişkin hipertansiyon hastalarının nispeten küçük bir kısmında KB artışının özgün, geri dödürülebilir bir nedeni tanımlanabilir. Bununla birlikte, hipertansiyonun genel olarak yüksek görülme sıklığı nedeniyle ikincil hipertansiyon dünya genelinde milyonlarca hastayı etkileyebilir. Doğru tanı konulması ve tedavi uygulanması halinde, ikincil hipertansiyonda iyileşme sağlanabilir veya en azından KB kontrolünde bir iyileşme ve KV riskde bir azalma gözlenebilir. Sonuç olarak akılcı bir önlem olarak tüm hastalarda ikincil hipertansiyon için basit bir tarama yapılmalıdır. Bu tarama klinik öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar araştırmalarına dayalı olabilir (Tablo 9, 10, 13). Ayrıca, hipertansiyonun ikincil bir biçimi; KB'de ciddi bir yükselme, ani başlayan veya kötüleşen hipertansiyon, ilaç tedavisine yetersiz KB yanıtı ve hipertansiyon süresine orantılı olmayan organ hasarı ile tanımlanabilir. Başlangıç çalışması hastada hipertansiyonun ikincil bir biçimi olduğu şüphesine neden olursa Tablo 13'te belirtildiği gibi özgün tanılabilir prosedürler gerekli olabilir. Özellikle endokrin hipertansiyon şüphesi olan vakalar başta olmak üzere ikincil hipertansiyonda tanı tercihen referans merkezlerde yapılmalıdır.

4. Tedavi yaklaşımı

4.1 Yüksek KB'nin tedavi ile düşürülmesini destekleyen kanıtlar

Hipertansif kişilerde majör KV sonuçların (ölümcül ve ölümcül olmayan inme, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve diğer KV ölüm) riskini azaltmak için KB düşürücü ilaçların uygulanmasını

destekleyen kanıtlar, 1965 ve 1995 yılları arasında yapılan, çoğu plasebo kontrollü olan bazı randomize kontrollü çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmaların meta-analizleri²⁶⁰ ESH/ESC kılavuzu 2003 baskısında sunulmuştur. Destekleyici kanıtlar ayrıca, SVH ve üriner protein atılımı gibi organ hasarında KB kaynaklı gerilemeye ölümcül ve ölümcül olmayan sonuçlarda bir azalmanın eşlik edebildiği bulgusundan gelmektedir.^{261,262} Ancak bu kanıtlar açık bir şekilde dolaylı olup randomize verilerin post-hoc korelatif analizlerinden edinilmiştir. Bununla birlikte, somut sonuçlara dayalı randomize çalışmaların da önceki ESH/ESC kılavuzunda ele alınan sınırlamaları vardır: 1) gereken hasta sayısının sınırlandırılması için çalışmalara yaygın şekilde yüksek riskli hastalar dahil edilir (yaşlı, eşlik eden veya önceki hastalık) ve 2) çalışmanın yürütülmesiyle ilgili gerekçelerle kontrollü çalışmaların süresi genelde kısadır (en iyi durumda, yalnızca bunun yarısı kadar bir ortalama son noktalanma süresiyle 3-6 yıl arasında) - böylelikle yaşam boyu süren girişim için öneriler, çoğu hastadaki beklentiden çok daha kısa süreli periyotlarda elde edilen verilerden büyük miktarda ekstrapolasyona dayanmaktadır. İlk birkaç yılda ölçülen faydaların çok daha uzun sürede devam edeceği görüşü için destekleyici bilgiler, birkaç on yıllık süreli gözlemsel çalışmalardan gelmektedir. 263 Günümüzde takip edilen öneriler randomize çalışmalardaki mevcut kanıtlara dayalıdır ve medikal uygulamaya için önemli konulara odaklanmaktadır: 1) ilaç tedavisine ne zaman başlanması gerektiği; 2) farklı KV risk düzeylerinde hipertansif hastalarda tedavi ile elde edilecek hedef KB ve 3) farklı klinik karakteristiğe sahip hipertansif hastalarda tedavi stratejileri ve ilaçların seçimi.

4.2. Kan basıncı düşürücü ilaç tedavisine ne zaman başlanır?

4.2.1. Önceki kılavuzların önerileri

Diğer birçok bilimsel kılavuz gibi 2007 ESH/ESC kılavuzu da, ^{254,55,264} farmakolojik olmayan tedavinin başarısız olduğunun kanıtlanması koşuluyla, organ hasarı için diğer risk faktörleri yokken

Asemptomatik organ hasarı, kalp-damar hastalıkları ve kronik böbrek hastalığı araştırması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Kalp			
EKG, tüm hipertansif hastalarda SVH, sol atriyal dilatasyon, aritmiler veya eşlik eden kalp hastalığını tespit etmek için önerilir.	I	B	149,150, 151,154
Öyküsü ya da fizik muayenesi majör aritmi düşündüren tüm hastalarda uzun süreli EKG izlemi ve egzersize bağlı aritmi şüphesi durumunda bir stres EKG testi düşünülmelidir.	IIa	C	-
Ekokardiyogram, eğer şüpheli bir durum varsa, KV riski daha ayrıntılı değerlendirmek, EKG'de SVH, sol atriyum genişlemesi veya şüpheli eşlik eden kalp hastalığı tanısını doğrulamak için düşünülmelidir.	IIa	B	156,158, 160,163, 164
Öykü miyokart iskemisini düşündürüyorsa, bir stres EKG testi önerilir ve eğer test pozitif veya muğlak ise, bir görüntüleme stres testi (stres ekokardiyografi, stres kardiyak manyetik rezonans ya da nükleer sintigrafi) önerilir.	I	C	-
Atardamarlar			
Karotid arterlerin ultrasonla taraması, özellikle yaşlılarda, damar hipertrofisi veya asemptomatik aterosklerozu tespit etmek için düşünülmelidir.	IIa	B	51,183, 185,188
Karotis-femoral NDH, büyük arter sertleşmesini tespit etmek için düşünülmelidir.	IIa	B	51,138, 192-195
Ayak bileği-kol indeksi, PAH'ı saptamak için düşünülmelidir.	IIa	B	198,199
Böbrek			
Serum kreatinin ölçümü ve tahmini GFH hesaplanması tüm hipertansif hastalarda önerilmektedir. ^c	I	B	228,231, 233
Diptik ile idrar proteini değerlendirmesi, bütün hipertansif hastalarda önerilmektedir.	I	B	203,210
Mikroalbüminüri değerlendirilmesi spot idrarda yapılmalıdır ve idrar kreatinin atılımı ile ilgilidir.	I	B	222,223, 225,228
Fundoskopi			
Retinanın incelenmesi, güç kontrol altına alınan veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda, artmış KV riskin de bir göstergesi olan hemorajileri, eksüdatları ve papilla ödemi saptamak için düşünülmelidir.	IIa	C	-
Retinanın incelenmesi, genç hastalar dışında, diyabeti olmayan hafif-orta hipertansif hastalarda önerilmemektedir.	III	C	-
Beyin			
Bilişsel gerilemesi olan hipertansif hastalarda, beyin manyetik rezonans görüntülemesi veya bilgisayarlı tomografi, sessiz beyin enfarktüsleri, laküner infarktlar, mikrokamamar ve beyaz cevher lezyonlarını tespit etmek için düşünülebilir.	IIb	C	-

KV = kardiyovasküler; EKG = elektrokardiyogram; GFH = glomerül filtrasyon hızı; SVH = sol ventrikül hipertrofisi; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; NDH = nabız dalga hızı; PAH = periferik arter hastalığı.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

^dMDRD formülü önerilmektedir ancak KBH-EPI gibi yeni yöntemler ölçümlerin geçerliliğini arttırmayı amaçlamaktadır.

bile I. derece hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaçların kullanımını önermektedir. Bu öneri ayrıca özel olarak yaşlı hipertansif hastaları da kapsamıştır. Ayrıca, 2007 kılavuzunda diyabet, önceki KV sonuçlar veya KVHlı hastalarda antihipertansif ilaç girişimi için daha düşük bir eşik önerilmiş olup KB yüksek normal aralıkta (130-139/85-89 mmHg) olsa bile bu hastalarda tedavi uygulanması önerilmiştir.¹⁴¹ Bu öneriler, kanıtların kapsamlı şekilde incelenmesine dayanılarak bir 2009 ESH Görev Grubu belgesinde yeniden değerlendirilmiştir.²⁶⁵ Aşağıdaki bölümde güncel kılavuzlarda varılan sonuçlar özetlenmektedir.

4.2.2 2. ve 3. derece hipertansiyon ve yüksek riskli I. derece hipertansiyon

Bölüm 4.1'de belirtilen, antihipertansif tedaviyi tartışmasız düzeyde destekleyen kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar,²⁶⁰ asıl olarak günümüzde 2. ve 3. Derece hipertansif grubunda

sınıflandırılan ancak ayrıca bazı çalışmalarda I. derece yüksek riskli hipertansif hastalar olarak yer alan, sistolik KB ≥ 160 mmHg veya diyastolik KB ≥ 100 mmHg değerlerinin bulunduğu hastalarda gerçekleştirilmiştir. Eski çalışmalara yeni sınıflandırmaların uygulanmasındaki bazı zorluklara karşın, belirgin KB artışı olan hastalarda veya yüksek toplam KV risk olan hipertansif hastalarda ilaç tedavisini destekleyen kanıtların çok güçlü olduğu görülmektedir. KB bu hastalarda genel riskin ciddi bir bileşeni olduğundan hemen müdahale edilmesinde yarar vardır.

4.2.3. Düşük-orta düzeyde riskli I. derece hipertansiyon

Hiçbir çalışmada özel olarak bu koşul ele alınmadığından bu kişilerde ilaç tedavisinin yararını destekleyen kanıtlar yeterli değildir. "Hafif" hipertansiyonda yapılan daha önceki çalışmaların bazılarında farklı bir hipertansiyon derecelendirme yaklaşımı (yalnızca diyastolik KB'ye dayalı) kullanılmış^{266,267,268} veya yüksek riskli

Tablo 13 İkincil hipertansiyon araştırmasının klinik endikasyonları ve tanı yöntemleri

Yaygın nedenler	Klinik endikasyonlar			Tanı yöntemleri	
	Klinik öykü	Fizik muayene	Laboratuvar incelemeleri	Birinci basamak test(ler)	Ek/doğrulayıcı test(ler)
Renal parankim hastalığı	İdrar yolu enfeksiyonu veya tıkanıklığı, hematurisi, analjezik kötüye kullanımı öyküsü; ailede polikistik böbrek hastalığı öyküsü	Karında kiteller (polikistik böbrek hastalığı durumunda)	İdrarda protein, eritrosit veya lökosit varlığı, GFH düşüşü	Böbrek ultrasonu	Böbrek hastalığına yönelik ayrıntılı inceleme
Renal arter darlığı	Fibromusküler displazi: erken başlayan hipertansiyon (özellikle kadınlarda). Aterosklerotik darlık: ani başlayan, kötüleşen veya tedavisi giderek güçleşen hipertansiyon; akut akciğer ödemi	Karında üfürüm	İki böbrek arasında >1,5 cm uzunluk farkı (böbrek ultrasonu), böbrek işlevlerinde hızla kötüleşme (kendiliğinden veya RAA blokerlerine yanıt olarak)	Renal Dupleks Doppler ultrasonografi	Manyetik rezonans anjiyografi, spiral bilgisayarlı tomografi, intra-arteriyel dijital subtraksiyon anjiyografi
Birincil Aldosteronizm	Kas güçsüzlüğü; ailede erken başlayan hipertansiyon ve <40 yaşında serebrovasküler olay öyküsü	Aritmiler (şiddetli hipokalemi durumunda)	Hipokalemi (kendiliğinden veya diüretige bağlı); rastlantısal adrenal kütle tespiti	Standartlaşmış koşullarda (hipokalemi düzeltilmiş ve RAA sistemini etkileyen ilaçlar kesilmiş) aldosteron-renin	Doğrulayıcı testler (oral sodyum yükleme, salin infüzyonu, fludrokortizon baskılama veya kaptopril testi); adrenal BT taraması; adrenal venöz kan örneği alma
Yaygın olmayan nedenler					
Feokromositoma	Sürekli hipertansiyona eklenen ani hipertansiyon veya bir kriz; baş ağrısı, terleme, çarpıntı ve solukluk; ailede feokromositoma öyküsü	Ciltte nörofibromatozis lekeleri (cafe-au-lait lekeleri, nörofibromlar)	Rastlantısal olarak adrenal (veya bazı olgularda adrenal dışı) kütleler saptanması	İdrarda fraksiyone metanefrinlerin veya plazma-serbest metanefrinlerin ölçümü	Karın veya pelvisin BT ve MRG'si; I231-ışaretili meta-iodobenzil-guanidin taraması; patojenik mutasyonlara yönelik genetik tarama
Cushing sendromu	Hızlı kilo alımı, poliüri, polidipsi, psikolojik bozukluklar	Tipik vücut görünüşü (santral obezite, ay dede yüzü, bufallo hörgücü, kırmızı çizgilenmeler, hirsütizm)	Hiperglisemi	24-saatlik idararda kortizol atılımı	Deksametazon-supresyon testleri

BT = bilgisayarlı tomografi; GFH = glomerül filtrasyon hızı; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; RAA = renin-anjiyotensin-aldosteron.

hastalar da dahil edilmiştir.²⁶⁸ Daha güncel olan FEVER (Felodipine Event Reduction) çalışmasında hastalar mevcut tedavilerden randomize tedaviye geçirildiğinden başlangıç hipertansiyon derecesi kesin olarak belirlenememiştir; bu çalışma ayrıca komplikasyonlu ve komplikasyonlu olmayan hipertansifleri de kapsamıştır.²⁶⁹ FEVER çalışmasının kısa süre önce yapılan ileri analizleri, KVH veya diyabet öyküsü bulunan tüm hastaların hariç tutulmasından sonra ve randomizasyonda sistolik KB'si medyan değerinin (153 mmHg) altında olan hastalara bakıldığında, daha yoğun KB düşürücü tedavinin anlamlı bir faydası olduğunu doğrulamıştır.²⁷⁰ Randomizasyonda tüm hastalar yalnızca günlük 12,5 mg dozunda hidroklorotiazit kullanmakta olduğundan, tedavi uygulanmazsa bu kişilerin I. derece hipertansiyonu tanımlayan sistolik KB aralığında veya bu aralığa çok yakın olması olasıdır. Genel anlamda bazı çalışmalar, tamamen içinde olmasa da I. derece hipertansiyon aralığına yakın başlangıç KB değerleri olan, düşük ila orta düzeyde KV risk bulunan hastalarda (10 yıl içinde %8-%16 majör KV olay) inmede anlamlı azalmalar göstermiştir.^{266,267,270} Yakın zamanda yayımlanan Cochrane Kolaborasiyonu metaanalizinin (2012-CD006742)

katı olarak I. Derece düşük riskli hastalarla sınırlı olması aktif tedavi ile inmede azalma eğilimi olduğunu gösterir ancak az sayıda hastanın kalması (266 ve 267 dakilerin yarısı) istatistiksel anlamlılığı problemlili hale getirir. Güncel kılavuzlarda ayrıca I. Derece hipertansiyon tedavisi için verilerin yetersizliği vurgulanmış olup²⁷¹ tedavinin yalnızca AKBÖ ile hipertansiyon doğrulandıktan sonra uygulanması ve organ hasarı belirtileri veya yüksek toplam KV risk bulunan I. derece hipertansif hastalarla sınırlandırılması önerilmiştir. Beyaz önlük hipertansiyonunun tedavinin olası faydasından sistematik olarak hariç tutulmasının avantajı kanıtlanmamıştır. I. derece hipertansif hastalarda, düşük-orta düzeyde riskli bile olsalar tedavi uygulanmasını destekleyen görüşler şunlardır: 1) toplam riski artıran bekleme mantıksız görülmektedir, çünkü genellikle yüksek risk gelecekte tedavi ile tamamen geri dönüş-türülebilir olmamaktadır;²⁷² 2) günümüzde çok sayıda güvenilir antihipertansif ilacı vardır ve tedavi, etkinlik ve tolere edilebilirliği güçlendirecek şekilde bireyselleştirilebilmektedir. 3) birçok antihipertansif ajan jenerik ve dolayısıyla düşük maliyetlidir; iyi bir maliyet/fayda oranı sağlamaktadır.

4.2.4. Gençlikte izole sistolik hipertansiyon

Bazı genç sağlıklı erkeklerde yüksek brakial sistolik KB (>140 mmHg) ve normal brakial diyastolik KB (<90 mmHg) değerleri bulunmaktadır. Önceki bölümde (3.1) belirtildiği gibi bu kişilerde bazen santral KB normaldir. Bu kişilerde antihipertansif tedaviden fayda sağlandığına dair kanıt yoktur; aksine bu koşulun sistolik/diyastolik hipertansiyona ilerlemediğine dair prospektif veriler mevcuttur.¹⁴² Mevcut kanıtlara göre bu genç kişiler yalnızca yaşam tarzı konusunda öneriler almalı ve elimizdeki kanıtlar az ve çelişkili olduğu için yakın takip edilmelidir.

4.2.5. Yaşlılarda I. derece hipertansiyon

2007 ESH/ESC kılavuzu² ve diğer kılavuzlarda²⁷³ I. derece hipertansiyonda yaştan bağımsız tedavi uygulanması önerilmekle birlikte, yaşlılarda antihipertansif tedavinin faydalarını gösteren tüm çalışmaların^{141,265} SKB >160mmHg (2 ve 3. derece) değerleri bulunan hastalarda yapıldığı bilinmektedir.

4.2.6. Yüksek-normal KB

2007 ESH/ESC kılavuzunda KB yüksek-normal aralıktayken (130-139/85-89 mmHg) yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda diyabet ve eşlik eden KV veya böbrek hastalığı varsa antihipertansif tedaviye başlanması önerilmiştir.² 2009 yılındaki yeniden değerlendirme belgesinde bu erken girişimi destekleyen kanıtların en iyi ihtimalle yetersiz olduğunu işaret etmiştir.^{141,265} Diyabet için bu kanıtlar şunlarla sınırlıdır: a) normotansiyon tanımının geleneksel olmadığı (<160 mmHg SBP) ve tedavi yararının yalnızca çeşitli ikincil KV sonuçlarından biri için görüldüğü küçük "normotansif" ABCD çalışması,²⁷⁴ ve b) iki çalışmanın alt grup analizleri.^{275,276} bu analizlerde "normotansif" kişilerdeki sonuçların (birçoğu tedavi görmektedir) "hipertansif" hastalardaki sonuçlardan anlamlı şe-

ilde farklı olmadığı bildirilmiştir (homojenlik testi). Ayrıca, başlangıç KB değeri yüksek normal aralıkta olan prediyabetik veya metabolik sendromlu hastalarda ramipril veya valsartan uygulanması, plaseboya kıyasla KV sonuçlarında herhangi bir anlamlı azalma ile ilişkilendirilmemiştir.^{277,278} Daha önce inme geçirmiş hastalarda KB'yi düşürerek KV olayda azalma olduğu gösterilen iki çalışmadan birinde²⁷⁹ hastaların yalnızca %16'sı normotansif iken diğer çalışmanın alt analizinde anlamlı faydalar yalnızca başlangıç SKB değeri ≥ 140 mmHg olan hastalarla sınırlı kalmıştır (çoğu hasta temel antihipertansif tedavi altındadır).²⁸⁰ Koroner hastalarda antihipertansif tedavinin plasebo kontrollü çalışmalarının bir incelemesi farklı çalışmalarda farklı sonuçlar göstermiştir.²⁶⁵ Bu randomize çalışmaların çoğunda ilaçlar önceki antihipertansif ilaçlara eklendiğinden bu hastaların normotansif olarak sınıflandırılması uygun değildir.²⁶⁵ Bu kişilerin çoğunun antihipertansif ajanların başlangıçta mevcut olduğu çalışmalardan gelmesi nedeniyle, başlangıç SKB değeri 140 mmHg'nin altında ve üstünde olan kişilerde de KB düşürücü tedavinin faydalarının gösterildiği güncel büyük ölçekli meta analizler için de bu yaklaşım geçerlidir.^{281,282,283,284} İki çalışmada^{285,286} yüksek normal KB'li kişilere antihipertansif ajanların birkaç yıl süreyle uygulanmasının hipertansiyona ilerlemeyi geciktirebildiği doğrulanmıştır ancak bu erken girişimin faydasının ne kadar sürdüğü ve ayrıca olayları da geciktirip geciktiremediği ve maliyet etkinliği sağlayıp sağlayamadığı henüz kanıtlanmamıştır. Antihipertansif ilaç tedavisine başlama önerileri şekil 2'de ve aşağıda özetlenmektedir.

4.2.7 Antihipertansif ilaç tedavisine başlama önerilerinin özeti

Antihipertansif ilaç tedavisi başlanmasına dair öneriler Şekil 2'de ve aşağıda özetlenmiştir.

Antihipertansif ilaç tedavisinin başlanması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
KV riski hangi düzeyde olursa olsun, 2. ve 3. derecede hipertansiyonu olan bireylerde, yaşam tarzı değişikliklerine başlanmasıyla eşzamanlı olarak veya birkaç hafta sonrasında hemen ilaç tedavisine başlanması önerilir.	I	A	260,265, 284
OH, diyabet, KVH veya KBH nedeniyle toplam KV riskin yüksek olduğu durumlarda, hipertansiyon I. derecede olsa bile, ilaçlarla KB'nin düşürülmesi önerilmektedir.	I	B	260, 284
Düşük ile orta düzeyde risk altındaki I. derece hipertansif hastalarda da, KB tekrarlayan çeşitli muayenelerde bu aralıkta ise veya ayaktan KB kriterlerine göre yüksekse ve makul bir süre yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasına rağmen bu aralıkta kalmaya devam ederse, antihipertansif ilaç tedavisine başlanması düşünülmelidir.	IIa	B	266, 267
Yaşlı hipertansif hastalarda SKB ≥ 160 mmHg ise ilaç tedavisi önerilir.	I	A	141,265
Yaşlılarda (en azından 80 yaşından gençlerde) SKB 140-159 mmHg aralığındaysa, antihipertansif tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla, antihipertansif ilaç tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	-
Yüksek-normal KB'de, gerekli kanıtlar olmadığı sürece, antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilmemektedir.	III	A	265
Kanıt eksikliği nedeniyle, izole brakial SKB artışı olan genç bireylerde antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilememektedir, ancak bu bireyler yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte yakından izlenmelidir.	III	A	142

KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB veya 85-89	1. derecede HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derecede HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derecede HT SKB >180 veya DKB >110
Başka RF yok	• KB'ye yönelik girişim yok	• Birkaç ay yaşam tarzı değişiklikleri • Sonrasında <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	• Birkaç hafta yaşam tarzı değişiklikleri • Sonrasında <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	• Yaşam tarzı değişiklikleri • Hemen <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç
1-2 RF	• Yaşam tarzı değişiklikleri • KB'ye yönelik girişim yok	• Birkaç hafta yaşam tarzı değişiklikleri • Sonrasında <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	• Birkaç hafta yaşam tarzı değişiklikleri • Sonrasında <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	• Yaşam tarzı değişiklikleri • Hemen <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç
>3 RF	• Yaşam tarzı değişiklikleri • KB'ye yönelik girişim yok	• Birkaç hafta yaşam tarzı değişiklikleri • Sonrasında <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	• Yaşam tarzı değişiklikleri • <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç	• Yaşam tarzı değişiklikleri • Hemen <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç
OH, evre 3 KBH veya diyabet	• Yaşam tarzı değişiklikleri • KB'ye yönelik girişim yok	• Yaşam tarzı değişiklikleri • <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç	• Yaşam tarzı değişiklikleri • <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç	• Yaşam tarzı değişiklikleri • Hemen <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç
Semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya OH/RFleri olan diyabet	• Yaşam tarzı değişiklikleri • KB'ye yönelik girişim yok	• Yaşam tarzı değişiklikleri • <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç	• Yaşam tarzı değişiklikleri • <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç	• Yaşam tarzı değişiklikleri • Hemen <140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç

DKB = diyastolik kan basıncı; HT = hipertansiyon; KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı; RF = risk faktörü; SKB = sistolik kan basıncı

Şekil 2 Yaşam tarzı değişiklikleri ve antihipertansif ilaç tedavisinin başlanması. Tedavi hedefleri de belirtilmektedir. Renkler Şekil 1'deki gibidir. Diyabeti olan hastalarda en uygun DKB hedefi 80 mmHg ve 85 mmHg arasındadır. Yüksek normal KB aralığında ofis dışı KB değerleri yüksekse (maskeli hipertansiyon) ilaç tedavisi düşünülmelidir.

4.3 KB tedavi hedefleri

4.3.1. Önceki kılavuzların önerileri

Diğer kılavuzlarda olduğu gibi 2007 ESH/ESC kılavuzunda da iki farklı KB hedefi tavsiye edilmiştir: düşük-orta düzeyde riskli hipertansif hastalarda <140/90 ve yüksek riskli hipertansif hastalarda (diyabet, serebrovasküler, KV ve renal hastalık) <130/80 mmHg. Daha yakın zamanda yayınlanan Avrupa KVH'nin Önlenmesi Kılavuzunda diyabet hastaları için hedef değer olarak <140/80 mmHg tavsiye edilmiştir. 50 Bununla birlikte, mevcut kanıtlar dikkatli şekilde incelendiğinde,²⁶⁵ aşağıda ayrıntıları açıklandığı gibi bu önerilerin bazılarının tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur.¹⁴¹

4.3.2. Düşük-orta riskli hipertansif hastalar

Üç çalışmada,^{266,268,269} SKB değerinin 140 mmHg'nin altına düşürülmesi >140 mmHg'deki bir kontrol grubuna kıyasla KV sonuçlarda anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalardan ikisinde^{268,269} daha düşük yoğunlukta tedavi gören gruptaki KV risk yüksek risk aralığında olmakla birlikte (10 yılda >%20 KV morbidite ve mortalite), FEVER çalışmasının güncel bir alt analizinde SKB'nin 142 yerine 137 mmHg'ye düşürülmesiyle KV riskle diyabet ve KVH bulunmayan hastalarda KV sonuçlarında on yılda yaklaşık %11 ve %17 azalma olduğu gösterilmiştir.²⁷⁰

4.3.3. Yaşlılarda hipertansiyon

Yaşlılarda antihipertansif tedavi ile ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın (80 yaş ve üstü hipertansif hastaların alındığı bir çalışma dahil)²⁸⁷ hepsi kan basıncı düşüşü ile KV olaylarda

azalma olduğunu göstermiştir ve ulaşılan ortalama SKB hiçbir zaman <140 mmHg olmamıştır.²⁶⁵ Bunun aksine, Japonya'da yapılan iki güncel çalışmada düşük yoğunlukta KB düşürme ile yüksek yoğunlukta KB düşürme karşılaştırılmış, ama ortalama sistolik KB'nin 145 ve 142 mmHg yerine 138 ve 137 mmHg'ye düşürülmesinin yararları gözlenememiştir.^{288,289} Öte yandan FEVER çalışmasındaki yaşlı hastalarda yapılan bir alt grup analizi, SKB'yi 140'ın biraz altına indirmenin (145 mmHg ile karşılaştırıldığında) KV sonuçlarda azalma sağladığını göstermiştir.²⁷⁰

4.3.4 Yüksek riskli hastalar

ESH/ESC kılavuzunun 2009 yılında yapılan yeniden değerlendirmesinde¹⁴¹ RKÇ kanıtlarının kapsamlı bir değerlendirmesinin sonuçları benimsenmiştir.²⁶⁵ Bu değerlendirmede, önceki kılavuzlarda² KB'nin diyabet, KV veya renal hastalık öyküsü olan hastalarda <130/80 mmHg'ye düşürülmesine yönelik önerilerin RKÇ kanıtlarıyla desteklenmediği gösterilmiştir.

4.3.4.1. Diabetes mellitus

Çeşitli çalışmalarda, KB'nin düşürülmesinin hastada KV sonuçların önemli ölçüde azaltılmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır,^{270,275,290,291,292} tamamen bu hasta grubu için düzenlenen iki çalışmada,^{276,293} ve yeni bir meta analizde²⁹⁴ bu durum gösterilmiştir. İki çalışmada^{290,293} yararlı etki DKB 80-85 mmHg düzeyine indikten sonra başlarken, hiçbir çalışmada SKB 130 mmHg'nin altına düşürülemediği gösterilmiştir. Daha yoğun tedavi gören grupta 130 mmHg'nin hemen altında SKB değerleri sağlanan diyabet hastalarındaki tek çalışma "normotansif" ABCD çalışmasıdır. Çok küçük

ölçekli olan bu çalışmada KV sonuçlar (yalnızca bir ikincil son nokta) tutarlı şekilde azalmamıştır.²⁷⁴ Ayrıca istatistiksel gücü hafif düşük olsa da, daha büyük ölçekli ACCORD çalışmasında, SKB değeri ortalama 133 mmHg'de kalan hastalara kıyasla SKB değeri ortalama 119 mmHg'ye düşürülen diyabetli hastalarda majör KV sonuçların insidansında anlamlı bir azalma saptanamamıştır.²⁹⁵

4.3.4.2. Önceki KV olaylar

Daha önce serebrovasküler olaylar yaşayan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada,^{279,296} daha agresif KB düşürücü tedavi, inme ve KV olaylarda anlamlı düşüşlerle ilişkilendirilmekle beraber, ortalama KB değerini 130 mmHg'nin altına düşürememiştir; çok daha büyük ölçekli olan üçüncü bir çalışmada²⁹⁷ 140 mmHg ve 136 mmHg SKB değerine erişilen iki grup arasında tedavi sonuçları açısından fark saptanamamıştır.²⁹⁷ Daha önce koroner olaylar yaşayan hastalardaki çalışmalardan beşinde daha yoğun tedavilerle 130 mmHg'nin altındaki SKB değerlerine ulaşılmış olmakla birlikte sonuçlar tutarsızdır (bir çalışmada KV sonuçlarında anlamlı azalma sağlanmış,²⁹⁸ bir antihipertansif ajanla anlamlı düzelme görülmüş, ancak başka bir çalışmada başka bir ajanla bu sonuç elde edilememiştir²⁹⁹ ve diğer üç çalışmada majör sonuçlarda anlamlı bir azalma görülmemiştir).^{300,301,302}

4.3.4.3. Renal hastalık

KBH'li hastalarda (diyabetli veya diyabetsiz) iki tedavi amacı vardır: 1) KV olayların önlenmesi (KBH'nin en yaygın komplikasyonudur), ve 2) böbrek bozukluğunda daha fazla kötüleşmenin veya böbrek yetmezliğinin önlenmesi veya geciktirilmesi. Maalesef, bu hastalarda erişilecek KB hedefine dair kanıtlar yetersizdir ve RAS blokerlerin KB'yi düşürücü etkisi ve belirli yararları konusundaki belirsizlik karmaşa yaratmaktadır.³⁰³ Hemen hemen tamamı diyabetik olmayan KBH'li hastalarda yapılan üç çalışmada,^{304,305,306} daha düşük KB hedefi grubuna (125-130 mmHg) randomize edilen hastalarda daha yüksek KB hedefi grubuna (<140 mmHg) randomize edilen hastalara kıyasla SDBH veya ölüm oranlarında anlamlı farklar yoktur. Yalnızca, bu çalışmalardan ikisi üzerinde yürütülen uzun süreli gözlemsel bir takip çalışmasında daha düşük sonlanım noktası insidansına doğru bir eğilim görülmüş ve proteinürlü hastalarda bu eğilim daha belirgin şekilde saptanmıştır.^{307,308} Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan iki büyük ölçekli çalışma^{309,310} 130 mmHg'nin altındaki bir KB hedefinin varsayılan faydası konusunda bilgilendirici olmamıştır. Bunun nedeni daha yoğun tedavi uygulanan gruplarda elde edilen ortalama SKB'nin 140 mmHg ve 143 mmHg olmasıdır. Yalnızca güncel bir işbirliği çalışmasında, %50'lik yüzdeliğin üstündeki bir KB hedefine randomize edilenlere kıyasla bu yüzdeliğin altındaki bir KB grubuna randomize edilen çocuklarda renal olaylarda bir azalma bildirilmiş olmakla birlikte (GFR ve SDBH'nda azalma)³¹¹ çocuklardaki bu değerlerin yetişkinlerdeki değerlerle karşılaştırılması kolay değildir. Ayrıca ACCORD'da, başlangıçta hGFR normal aralıkta olmasına karşın, daha yoğun KB düşürücü tedavinin (134/73'e karşı 119/67 mmHg) hGFR değeri <30 ml/dk 1,73 m² olan vakaların neredeyse iki katına çıkmasıyla ilişkilendirildiği göz önünde bulundurulmalıdır.²⁹⁵ Son olarak, KBH'li hastalarda farklı KB hedeflerinin araştırıldığı çalışmaların güncel meta-analizleri, KV veya renal sonuçlar açısından kesin yararlar gösterememiştir.^{312,313}

4.3.5 J-eğrisine karşı "ne kadar düşük o kadar iyi" hipotezi

Daha düşük SKB ve DKB değerleriyle daha iyi sonuçlar elde

edileceği kavramı, başlangıçta KVH bulunmayan ve daha sonra, hipertansiyon çalışmalarında genelde gözlenmeyen şekilde yaklaşık 14 yıl süreyle takip edilen 1 milyon kişide yapılan büyük ölçekli bir meta-analizde saptandığı gibi,³ en az 115 mmHg SKB ve 75 mmHg DKB gibi düşük değerlerde olmak üzere KB ile sonlanım noktaları arasındaki doğrudan ilişkiye dayanmaktadır. Bu kavramda, en düşük KB değerlerine kadar görülen KB/sonuç ilişkisinin, ilaç tedavisiyle elde edilen KB farklarında da görüldüğü varsaymakta ve KBH'li hastalarda bulunan ilişkinin herhangi bir KV komplikasyonu olmayan kişiler için de geçerli sayılabileceğini önermektedir. Düşük sistolik KB aralıklarının özgün olarak araştırıldığı çalışmalar bulunmadığından (yukarıya bakınız), "ne kadar düşük o kadar iyi" kavramını destekleyen mevcut tek veri, SKB değerinin 131 mmHg'ye kıyasla ortalama 126 mmHg'ye düşürülmesinin 145 mmHg'ye kıyasla ortalama 140 mmHg'ye düşürülmesiyle aynı orantısız faydalara sahip olduğunu gösteren randomize çalışmaların bir meta-analiz verisidir.²⁸¹ Elbette bu bir post-hoc analiz olup randomizasyon sırasında hastaların KB sınıflarına ayrılması düşünlmediğinden randomizasyon kaybolmuştur. "Ne kadar düşük o kadar iyi" hipotezinin kanıtlanması KB ile sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren eğrinin düşük KB değerlerinde düzleşebileceği bulgusuyla zorlaşmakta ve dolayısıyla yararların gösterilmesi için mevcut olanlardan çok daha büyük ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalar gerektirmektedir. Bu bulgu, gözlemsel çalışmalarda gösterilen bu ilişkinin yarı logaritmik yapısı ile uyumlu olmakla birlikte küçük bir yarar için bu kadar büyük çaba sarf etmeye değip değmediği sorusu da gündeme gelebilir. "Ne kadar düşük o kadar iyi" kavramına bir alternatif J eğrisi ilişkisidir. Buna göre SKB veya DKB'nin çok küçük değerlere düşürülmesinin yararları daha orta düzeydeki değerlere düşürülmesinden daha azdır. Bu hipotez çeşitli nedenlerle popülerliğini artırmaya devam etmektedir: (1) altına inildiğinde sağ kalmıda azalma meydana gelen bir eşik KB değeri bulunması gerektiğini göstermiştir, (2) fizyoloji organ kan akımı otoregülasyonu için bir alçak (ve bir de yüksek) KB eşik değerinin bulunduğunu ve bu eşikin vasküler hastalık varken yükseltilebileceğini göstermiştir, ve (3) eski bir kavramın hala geçerliliğini koruyan bir önermesi vardır - yüksek KB, organ fonksiyonunun korunması için bir telafi edici mekanizma olarak görülmektedir (hipertansiyonun 'esansiyel' yapısı).³¹⁴ J-eğrisinin doğru araştırılması üç KB hedefinin randomize şekilde karşılaştırılmasını gerektirmekte olup bu yalnızca HOT (Hypertension Optimal Treatment) çalışmasında ve sadece düşük riskli hipertansif hastalarda ve DKB hedefleri kullanılarak denenmiştir.²⁹⁰ Doğrudan kanıtların bulunamaması nedeniyle, elde edilen KB ile ilişkili sonuçların dolaylı gözlemsel yaklaşımına başvurulmuştur. Bazı çalışmalar bu şekilde analiz edilmiş olup sonuçları yakın zamanda incelenmiştir.³¹⁴ Bu çalışma analizlerinin bazılarında J-eğrisi bulunmadığı sonucuna varılırken,^{280,290,315} diğerlerinde varlığını destekleyen sonuçlara ulaşılmış olmakla birlikte^{316,317,318,319} yine bazı çalışmalarda aynı sonuç plasebo verilen hastalarda da görülmüştür.^{320,321} Ayrıca statinlerle düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün daha çok mu daha az mı azaltıldığını inceleyen iki güncel çalışmada, protokollerinde KB düşürücü girişimler olmamasına rağmen J-eğrisi ile ilişkili KB ve sonlanım noktaları elde edilmiştir.^{322,323} J-eğrisinin araştırılmasında kullanılan yaklaşım önemli hipotezler ortaya koymakla birlikte belirgin sınırlamaları vardır: (1) randomize bir çalışmayı gözlemsel çalışmaya dönüştürür; (2) en düşük KB gruplarındaki hastalar ve olayların sayısı genellikle çok küçüktür; (3) en düşük KB gruplarındaki hastalarda sıklıkla başlangıçta yüksek risk mevcuttur ve istatistiksel düzeltmeler yapılmasına karşın ters nedensellik hariç

tutulamaz; ve (4) 'en düşük' sistolik ve diyastolik KB değerleri (riskin artmaya başladığı değerler) başlangıçtaki KV risk benzer olduğunda bile çalışmalar arasında son derece farklıdır.³¹⁴ Bazı çalışma analizlerinde J-egrisinin inme için değilse de koroner sonuçlar için mevcut olabileceği gündeme gelmiş, ancak çeşitli çalışmalarda bu bulgunun tutarlı olmadığı görülmüştür.^{317,318,324,325,326} Hastalarda altta yatan yüksek riskin aşırı KB düşüşünden daha önemli olup olmadığı konusu da değerlendirilmelidir. J-egrisinin araştırılmasında mevcut yaklaşımın sınırlandırılması meta-analizler için de kesinlikle geçerlidir. Ancak J-egrisi hipotezi önemli bir konudur, bir patofizyolojik gerekçesi vardır ve doğru şekilde tasarlanmış bir çalışmayla araştırılmayı gerekli kılmaktadır.³²⁷

4.3.6. Organ hasarı çalışmalarıyla ulaşılan hedef KB kanıtı

Organ hasarı çalışmalarını hedef KB hakkında rehber olarak kullanma belirli düzeyde ilgi çekebilir ancak maalesef bu bilgilerin çok dikkatli şekilde yorumlanması gerekir. Aslında, organ hasarını sonlanım noktası olarak kullanan çalışmalarda genelde KV sonuçlardaki etkileri güvenilir şekilde ölçmek için yeterli istatistiksel güç yoktur ve ölümcül ve ölümcül olmayan sonuçlara dair sağladıkları veriler şans etkisi altındadır. Örneğin, diyabetik olmayan 1100 hipertansif hasta üzerinde yapılan 2 yıl süreli bir takip çalışmasında, elektrokardiyografik SVH'nin daha az sıkı KB kontrolüne karşı (yaklaşık 136/79 mmHg) daha sıkı bir KB kontrolü ile (yaklaşık 132/77 mmHg) azaldığını göstermiş ve KV sonuçlarda paralel bir azalma bildirmiştir (ancak yalnızca yaklaşık 40 majör sonuç görülmüştür).³²⁸ Diğer yandan diyabetik hastalarda yakın zamanda yapılan ROADMAP çalışması,³²⁹ yeni başlangıçlı mikroalbuminüride daha yoğun tedavi gören hastalarda (plaseboya karşı olmesartan) anlamlı bir düzelleme göstermiş ancak daha yoğun tedavi gören grupta da daha yüksek KV sonuç insidansı görülmüştür.³²⁹ Bu iki çalışmada sonuçların sayıca küçük olması nedeniyle, sonuçlardaki

azalmanın veya artışın şans etkisi altında olması olasıdır. Ayrıca, büyük çalışmalarda organ hasarı ve olayların etkileri analiz edildiğinde, iki etki tipindeki ayrışma bildirilmiştir: LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives) çalışmasında, SVH regresyonu tedavi kaynaklı KB değişiklikleriyle doğrudan ilişkiyi³³⁰ (ne kadar düşük o kadar iyi) aynı çalışmada elde edilen KB ve KV sonuçlar J-egrisi ile ilişkilidir;³¹⁹ ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) çalışmasında ramipril-telmisartan kombinasyonu ile elde edilen en düşük KB azalan proteini ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte aynı zamanda akut böbrek yetmezliği riskinde artışla ve benzer bir KV risk ile de ilişkilendirilmiştir.³³¹ Organ hasarında tedavi kaynaklı değişikliklerin klinik önemi Bölüm 8.4'te de ele alınmaktadır.

4.3.7. Evdeki ve ambulatuvar KB hedefleriyle klinik KB hedeflerinin karşılaştırılması

Evde veya ambulatuvar KB ölçümleri kullanılmasının KB hedeflerine yararını gösteren randomize çalışmalardan elde edilmiş doğrudan bir kanıt yoktur³³² ancak ofis KB etkin şekilde düşürüldüğünde ofis KB ölçümlerindeki değişimin çok belirgin olmayabildiği yönünde bazı kanıtlar mevcuttur.³³³ Ofis dışı ölçümler daima klinikteki ölçümlerle birlikte değerlendirilmelidir. Ancak unutulmamalıdır ki, antihipertansif tedavinin benzer hedef ambulatuvar³³⁴ veya ev^{335,336} KB değerlerine göre ayarlanması ilaç tedavisinin yoğunluğunu azaltırken organ hasarında anlamlı bir değişiklik sağlamamıştır.^{334,335,336} Ofis dışı KB grubundaki ilaçların daha düşük maliyeti evde KB ölçümü yapılan gruplardaki ek maliyetlerle kısmen dengelenmiştir.^{335,336}

4.3.8. Hipertansif hastalarda KB hedef önerilerinin özeti

KB hedeflerine dair öneriler Şekil 2'de ve aşağıda özetlenmiştir.

Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
SKB hedefi <140 mmHg:			
a) Düşük-orta düzeyde KV riski olan hastalarda önerilir	I	B	266,269,270
b) Diyabeti olan hastalarda önerilir	I	A	270,275,276
c) İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda düşünülmelidir	IIa	B	296,297
d) KKH'si olan hastalarda düşünülmelidir	IIa	B	141,265
e) Diyabetik veya diyabetik olmayan KBH'li hastalarda düşünülmelidir.	IIa	B	312,313
SKB ≥160 mmHg olan 80 yaşından genç yaşlı hipertansiflerde, SKB'nin 150 ile 140 mmHg arasında düşürülmesini önermek için güvenilir kanıtlar mevcuttur.	I	A	265
Zinde olan 80 yaşından genç yaşlı hipertansiflerde SKB değerlerinin 140 mmHg'nin altına indirilmesi düşünülebilir, ancak kırılgan yaşlı popülasyonda SKB hedefleri bireyin tolere edilebildiği değerlere göre ayarlanmalıdır.	IIb	C	-
Başlangıç SKB ≥160 mmHg olan 80 yaşın üzerinde kişilerde, iyi fiziksel ve ruhsal durumda olmaları koşuluyla, SKB'nin 150 mmHg ve 140 mmHg aralığına düşürülmesi önerilir.	I	B	287
Hedef DKB olarak <90 mmHg değeri her zaman için önerilmektedir, ancak diyabet hastalarında hedef <85 mmHg'dir. Bununla birlikte, 80 mmHg ve 85 mmHg aralığındaki DKB değerlerinin güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği göz önünde bulundurulmalıdır.	I	A	269,290, 293

DKB = diyastolik kan basıncı; GİA = geçici iskemik atak; KBH = kronik böbrek hastalığı; KKH = koroner kalp hastalığı; KV = kardiyovasküler; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

5. Tedavi stratejileri

5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı önlemleri hipertansiyonun önlenmesi açısından önemli girişimlerdir. Tedavi açısından da önemlidirler, ama yüksek risk düzeyi olan hastalarda ilaç tedavisine başlanmasını asla geciktirmemeleri gerekir. Klinik çalışmalar yaşam tarzı değişikliklerinin KB düşürücü etkilerinin tek ilaç tedavisine eşdeğer olabildiğini³³⁷ ancak temel dezavantajının kişinin bazı özel aktiviteleri yapmamasını gerektirdiğinden zaman içerisinde tedaviye uyumun düşük olması olduğunu bildirmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansif olmayan kişilerde hipertansiyonu güvenilir ve etkin bir şekilde geciktirebilir veya önleyebilir, I. derece hipertansif hastalarda medikal tedaviyi geciktirebilir veya önleyebilir ve medikal tedavi görmekte olan hipertansif kişilerde KB düşüşüne katkıda bulunarak antihipertansif ajanların sayısının ve dozunun düşürülmesine olanak verir.³³⁸ KB düşürücü etkisinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri diğer KV risk faktörlerinin ve klinik koşulların kontrolüne de katkıda bulunur. 50 KB'yi düşürücü etkisi gösterilmiş olan yaşam tarzı önerileri: 1) tuz kısıtlaması; 2) alkolün ölçülü tüketimi; 3) sebze ve meyvelerin çok tüketilmesi ve az yağlı ve diğer diyet türleri; 4) kilo verme ve kiloyu koruma ve 5) düzenli fiziksel egzersiz yapma.³³⁹ Buna ek olarak, KV riskini azaltılması amacıyla ve sigara kullanmanın gündüz ambulatuvar KB'yi yükseltebilen akut presör etkileri olması nedeniyle hastanın sigarayı bırakması konusunda ısrar edilmesi zorunludur.^{340,342}

5.1.1. Tuz kısıtlaması

Tuz alımı ile KB arasında nedensellik ilişkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur; aşırı tuz tüketimi dirençli hipertansiyona katkıda bulunabilir. Tuz alımı ile KB artışını ilişkilendiren mekanizmalar ekstrasellüler hacimde ve ayrıca kısmen sempatik aktivasyon nedeniyle periferik vasküler dirençte artış içerir.³⁴³ Normal tuz alımı birçok ülkede 9 - 12 g/gün aralığında olup yaklaşık 5 g/gün düzeyine indirilmesinin normotansif kişilerde orta düzeyde (1-2 mmHg) sistolik KB düşürücü etkisi olduğu, hipertansif kişilerde ise biraz daha belirgin (4-5 mmHg) etkisi olduğu gösterilmiştir.^{339,344,345} Genel popülasyon için günlük 5-6 g tuz alımı önerilir. Sodyum kısıtlamasının etkisi siyahlarda, yaşlılarda ve diyabet, metabolik sendrom veya KAH'li kişilerde daha yüksek olup, tuz kısıtlaması antihipertansif ilaçların sayısını ve dozunu azaltabilir.^{345,346} Beslenmede alınan tuzun azaltılmasının KVH'deki etkisi tam olarak bilinmemektedir.³⁴⁷⁻³⁵⁰ ancak TOHP hipertansiyonun önlenmesi çalışmasının uzun süreli takip çalışması³⁵¹ daha düşük KV olay riski ile tuz alımının azaltılmasının ilişkili olduğunu göstermiştir. Genel anlamda, tuz alımının yüksek veya orta düzeyden düşük düzeylere çekilmesi herhangi bir zarar yaratmaz.³⁵² Bireysel düzeyde tuz alımının etkin şekilde azaltılmasını sağlamak kesinlikle kolay değildir. Hastalara yemeğe tuz eklememeleri ve yüksek tuz içeren gıdalardan uzak durmaları önerilmelidir. Popülasyonda tuz alımındaki azalma bir halk sağlığı önceliği olmaya devam etmekle birlikte, tuz tüketiminin %80'i gizli tuz tüketimi içerdiğinden gıda endüstrisi, devletler ve genel anlamda halk arasında birleşik bir çabayı gerektirir. Ekmek, işlenmiş et ve peynir, margarin ve kahvaltılık gevreklerde üretim

süreçlerinde tuz miktarının azaltılması kaliteli yaşam süresini büyük oranda artıracaktır.³⁵³

5.1.2. Alkol tüketiminin makul ölçülere indirilmesi

Alkol tüketimi, KB düzeyleri ve hipertansiyon görülme sıklığı arasındaki ilişki doğrusaldır. Düzenli alkol tüketimi, tedavi gören hipertansif hastalarda KB'yi artırır.³⁵⁴ Ölçülü alkol tüketimi herhangi bir zarar vermeyebilirken ölçülünden aşırı düzeyde alkol tüketimine geçilmesi KB ve inme riskinde artış ile ilişkilidir. PATHS çalışmasında alkol tüketiminin azaltılmasının KB üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Girişim grubunda kontrol grubuna kıyasla 6 aylık periyotta KB'deki düşüş 1,2/0,7 mmHg daha yüksektir.³⁵⁵ Alkol tüketimindeki azalmanın KV sonuçlarındaki etkisinin değerlendirilmesi için tasarlanmış bir çalışma yoktur. Alkol tüketen hipertansif erkeklere alkol tüketimini günde en fazla 20-30 g etanol, hipertansif kadınlarda ise günde en fazla 10-20 g etanol düzeyinde sınırlandırılması önerilmelidir. Toplam alkol tüketimi bir haftada erkeklerde 140 g, kadınlarda 80 g düzeyini aşmamalıdır.

5.1.3. Diğer beslenme değişiklikleri

Hipertansif hastalara sebze, düşük yağ içeren süt ürünleri, diyeteye yönelik ve çözünebilir lif, tam tahıllar ve bitkisel kaynaklı protein tüketmeleri ve doymuş yağ ve kolesterol düzeyini azaltmaları önerilmelidir. Taze meyveler de önerilmektedir ancak bazı meyveler kilo artışını hızlandırabilen yüksek karbonhidrat içerebildiklerinden aşırı kilolu hastalarda dikkatli olunmalıdır.^{339,356} Akdeniz tipi beslenme özellikle son yıllarda ilgi görmüştür. Bazı çalışmalar ve meta-analizlerde Akdeniz tipi diyetin KV koruyucu etkisi bildirilmiştir.^{357,358} Hipertansiyon hastalarına haftada en az iki kez balık ve 300-400 g/gün meyve ve sebze tüketmesi önerilmelidir.³⁵⁹ Soya sütünün yağsız inek sütüne kıyasla KB'yi azalttığı görülmüştür. Bu beslenme şekline diğer yaşam tarzı değişiklikleri eşlik etmelidir. Yüksek KB'li hastalarda tek başına DASH diyetine kıyasla DASH diyeti ile egzersiz ve kilo verme kombinasyonu KB ve SVK'de daha yüksek düşüşler sağlamıştır.³⁶⁰ Kahve tüketimi açısından güncel bir sistematik incelemede mevcut çalışmaların çoğunun (10 RKC ve 5 kohort çalışması), hipertansiyonla ilişkili olarak kahve tüketimini destekleyen veya desteklemeyen kesin bir öneride bulunmak için yeterli olmadığı belirlenmiştir.³⁶¹

5.1.4. Kilo verme

Hipertansiyon aşırı kiloyla yakın korelasyon içerisinde olup³⁶² kilo vermenin ardından KB'de düşüş gözlenir. Bir meta-analizde ortalama 5,1 kg kilo kaybı ile ilişkilendirilen ortalama sistolik ve diyastolik KB düşüşleri sırasıyla 4,4 mmHg ve 3,6 mmHg'dir.³⁶³ Kilo verme aşırı kilolu ve obez hipertansif hastalarda risk faktörlerinin kontrolü için önerilmekle beraber, kilo stabilizasyonu birçok hasta için makul bir amaç olabilir. Kesin KVH özellikleri gösteren hastalarda gözlemsel veriler kilo kaybını takiben daha kötü bir prognoz göstermektedir. Bu durumun yaşlılar için geçerli olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kilonun (VKİ yaklaşık 25 kg/m²) ve bel çevresinin (erkekler için <102 cm ve kadınlar için <88 cm) korunması, hipertansif olmayan kişilerde hipertansiyon

nun önlenmesi için, hipertansif kişilerde ise KB'nin azaltılması için önerilmektedir. Bununla birlikte, prospektif gözlemsel popülasyon temelli sonuç çalışmalarının büyük ölçekli iki meta-analizinde optimum bir VKİ değeri belirlenememiş olması gerçeğine dikkat edilmelidir. Prospektif Çalışmalar İşbirliği³⁶⁴ mortalitenin yaklaşık 22,5-25 kg/m² VKİ değerinde en düşük olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, daha güncel bir meta-analizde mortalitenin aşırı kilolu kişilerde en düşük olduğu sonucuna varılmıştır.³⁶⁵ Kilo verme ayrıca antihipertansif ilaçların etkinliğinde ve KV risk profilinde iyileşme de sağlanabilir. Kilo verme için beslenme önerileri ve düzenli egzersiz içeren çok disiplinli bir yaklaşım uygulanmalıdır. Kilo verme programları çok başarılı değildir ve KB üzerindeki etkileri abartılı olabilir. Ayrıca, kısa süreli sonuçlar sıklıkla uzun dönemde korunmaz. Diyabetik hastalarda yapılan sistematik bir incelemede 1-5 yıl sonra ortalama kilo kaybının 1,7 kg olduğu görülmüştür.³⁶⁶ 'Pre-diyabetik' hastalarda beslenme ve fiziksel aktivite girişimleri kombinasyonu 1 yıl sonra 2,8 kg, 2 yıl sonra ise 2,6 kg ekstra kilo kaybı sağlamıştır; etkileyici olmamakla birlikte kilodaki bu azalma diyabet insidansında koruyucu bir etki yapmak için yeterlidir.³⁶⁷ Tanısı konulmuş tip 2 DM'de kasti kilo kaybı (AHEAD çalışması) KV olayları azaltmamıştır. Dolayısıyla risk faktörlerinin genel kontrolü olasılıkla kendi başına kilo vermeden daha önemlidir. Kilo kaybı ayrıca orlistat gibi antiobezite ilaçlarıyla, ciddi obezite bulunan hastalarda KV riskini azalttığı düşünülen bariatrik cerrahi ile daha büyük boyutta sağlanabilir.³⁶⁸ Ayrıntılar, ESH ve Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği'nin yayınladıkları yeni dokümanda bulunabilir.³⁶⁸

5.1.5. Düzenli fiziksel egzersiz

Epidemiyolojik çalışmalar aerobik fiziksel aktivitenin hipertansiyonun önlenmesinde, tedavisinde ve KV risk ve mortalitenin düşürülmesinde yararlı olabildiğini düşündürmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi aerobik dayanıklılık eğitiminin, dinlenmede sistolik ve diyastolik KB'yi genel anlamda 3,0/2,4 mmHg ve hipertansif hastalarda 6,9/4,9 mmHg azalttığını göstermiştir.³⁶⁹ Düşük yoğunluklu ama sürekli düzenli fiziksel aktivitenin bile kohort çalışmalarında mortalitede yaklaşık %20 azalma ile ilişkilendirildiği^{370,371} ve bu düzelenin fiziksel formdalık ölçümleri için de geçerli olduğu gösterilmiştir.³⁷² Hipertansif hastalara, haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde aerobik egzersiz (yürüme, hafif koşu,³⁷³ bisiklete binme veya yüzmeye) yapması önerilmelidir. Aerobik interval antrenmanının da KB'da azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁷⁴ İzomerik direnç antrenmanı (hareket etmeden kas kuvveti geliştirme) ve dinamik direnç egzersizi (hareketle ilişkili kuvvet geliştirme) gibi diğer egzersiz formlarının KB değerleri üzerindeki etkisi yakın zamanda incelenmiştir.^{375,376} Dinamik direnç antrenmanından sonra anlamlı KB düşüşünün yanısıra diğer metabolik parametrelerde iyileşmeler görülmüş olup haftada 2-3 gün direnç egzersizi yapılması önerilebilir. Veriler yalnızca birkaç çalışmadan elde edildiğinden izometrik egzersiz önerilmemektedir.

5.1.6. Sigarayı bırakma

Sigara kullanımı aterosklerotik KVH için önemli bir risk fak-

tördür. Sigara kullanma oranı çoğu Avrupa ülkesinde azalırken (bu ülkelerde yasallaşmış bir sigara yasağı yürürlüktedir), sigaranın bırakılmasında kısmen eğitimle ilgili eşitsizlikler nedeniyle birçok bölgede ve yaş grubunda hala yaygındır.³⁷⁷ Ayrıca pasif içiciliğin sağlık üzerindeki kötü etkilerine dair de kanıtlar mevcuttur.³⁷⁸ Sigara kullanımı, santral düzeyde sempatik sinir sisteminde ve sinir uçlarındaki uyarımın bir sonucu olarak,³⁷⁹ KB ve kalp hızında bir sigara içtikten sonra 15 dakikadan uzun süre devam eden bir akut artışa neden olur.³⁴⁰ Sigara kullanımıyla ayrıca plazma katekolaminler ve KB'de paralel bir değişiklik ve bunun yanı sıra baroreflekte bir bozulma tanımlanmıştır.³⁷⁹⁻³⁸¹ AKBÖ'nün kullanıldığı çalışmalar sigara kullanan normotansif kişilerin ve tedavi görmemiş hipertansif hastaların sigara kullanmayanlara kıyasla daha yüksek günlük KB değerleri sergilediğini göstermiştir.^{341,342,382} Sigaranın bırakılmasıyla azalmayan klinik KB için sigara kullanımının kronik etkisi bildirilmemiştir.³⁸³ KB değerlerindeki etkisinin yanısıra sigara kullanımı güçlü bir KV risk faktörüdür ve sigaranın bırakılması inme, miyokard enfarktüsü ve periferik vasküler hastalık dahil KVH'lerin önlenmesi açısından olasılıkla tek başına en etkin yaşam tarzı değişikliğidir.³⁸⁴⁻³⁸⁶ Dolayısıyla, tütün kullanımı her hasta ziyaretinde kayıt altına alınmalı ve sigara kullanan hipertansif hastalara sigaranın bırakılması konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Motivasyonu olan hastalarda bile sigarayı bırakma programları yalnızca %20-%30 (1 yılda) başarılıdır.³⁸⁷ Gerektiğinde nikotin replasman tedavisi, bupropion veya vareniklin gibi sigarayı bırakmaya yardımcı ilaçlar düşünülmelidir. Kontrole kıyasla bupropion kullanılarak uzun dönemde sigarayı bırakma oranlarının karşılaştırıldığı 36 çalışmanın meta-analizi, görece başarı oranını 1,69 (1,53-1,85) olarak gösterirken,³⁸⁸ nikotin replasman tedavisine bupropion eklenmesinin herhangi bir ek etkisine dair kanıtlar yetersizdir.³⁸⁹ Parsiyel nikotin reseptör agonisti olan vareniklinin, nikotin replasman tedavisine ve bupropione kıyasla düşük düzeyde bir faydası olduğu gösterilmiştir³⁸⁸ ancak FDA yakın zamanda vareniklinin güvenilirliğine ilişkin bir uyarı yayınlamıştır (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Bu ilaçların klinik çalışmalarda etkin olduğunun gösterilmesine karşın, advers etkileri, kontrendikasyonlar, düşük kabul düzeyi, yüksek maliyetleri ve birçok ülkede geri ödeme yapılmaması nedeniyle düşük düzeyde kullanılmaktadır. Nüksün önlenmesi nikotin bağımlılığında önemli bir gelişmedir, ancak bu alan yeterince incelenmemiştir ve mevcut kanıtlar umut kırıcıdır.³⁸⁸ Herhangi bir özgün davranışsal girişimin kullanımını desteklemek için yeterli kanıt yoktur; sigara içme arzusunun tetikleyen durumların tanımlanması ve çözülmesine odaklanan girişimlerden ve ayrıca motive edici görüşmeler gibi davranış değişikliklerine doğru hastaların yönlendirilmesi stratejilerinden bazı pozitif bulgular beklenebilir. Vareniklin ile uzun süreli tedavi nüksü önleyebilir ancak nikotin replasman tedavisi ile uzun süreli tedavi çalışmaları mevcut değildir.³⁹⁰

5.1.7. Yaşam tarzı değişikliklerinin uyarlanması önerilerinin özeti

Aşağıda belirtilen yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyonlu tüm hastalarda KB ve veya KV risk faktörlerini azaltmak için tavsiye edilmektedir.

Yaşam tarzı değişikliklerinin uyarlanması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^{b,d}	Düzye ^{b,e}	Kay ^c
Tuz alımının günlük 5-6 g'a kadar kısıtlanması önerilir.	I	A	B	339, 344-346, 351
Alkol tüketiminin erkeklerde günde 20-30 g ve kadınlarda 10-20 g'ı aşmayacak şekilde ılımlı düzeyde tutulması önerilir.	I	A	B	339, 354, 355
Sebze, meyve ve düşük yağlı süt ürünlerinin tüketiminin artırılması önerilir.	I	A	B	339, 356-358
Kontrendike olmadığı sürece, kilonun beden kütle indeksi 25 kg/m ² 'a ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm'e düşürülmesi önerilir.	I	A	B	339, 363-365
Düzenli egzersiz, yani haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık orta düzeyde dinamik egzersiz, yapılması önerilir.	I	A	B	339,369, 373,376
Sigara kullanan herkese sigarayı bırakmalarının tavsiye edilmesi ve bu konuda destek verilmesi önerilir.	I	A	B	384,386

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.^dKB ve/veya KV risk profili üzerindeki etkilerine göre.^eKlinik sonuçları çalışmalarına göre.**5.2. Farmakolojik tedavi****5.2.1. Antihipertansif ilaç seçimi**

2003 I ve 2007 versiyonlarında² ESH/ESC kılavuzunda antihipertansif tedaviyle ilgili çok sayıda randomize çalışmalar incelenmiş ve antihipertansif tedavinin temel yararlarının öncelikle KB düşüşünden kaynaklandığı ve kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Meta-analizler bazen bir ajan sınıfının bazı sonuçlar için diğer ajan sınıflarına kıyasla üstünlüğünü iddia eder gibi görünse de,^{391,392,393} bu kanı büyük ölçüde çalışmaların seçim şekline dayalıdır ve mevcut olan en büyük ölçekli meta-analizler ilaç sınıfları arasında klinik açıdan önemli farklar göstermemektedir.^{391,394,395} Dolayısıyla, güncel kılavuzlar diüretiklerin (tiazydler, klortalidon ve indapamid), beta-blokerlerin, kalsiyum antagonistlerinin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin tümünün, monoterapi olarak veya bazı kombinasyonlarda antihipertansif tedi-

viye başlanması veya tedavinin sürdürülmesi için uygun olduğunu tekrar doğrulamaktadır. Bununla birlikte, yakın zamanda gündeme gelen bazı terapötik konular aşağıda ele alınmaktadır.

5.2.1.1. Beta-blokerler

Bazı kılavuzlardan farklı olarak³⁸² beta-blokerlerin antihipertansif tedavi için olası seçenek olarak kalmasının arkasındaki nedenler 2007 ESH/ESC kılavuzunda özetlenmekte² ve ayrıca 2009 yeniden gözden geçirme belgesinde ele alınmaktadır.¹⁴¹ Bir Cochrane meta-analizde³⁹⁶ (aynı grup tarafından 2006 yılında yapılan meta-analiz büyük ölçüde tekrar uygulanmıştır³⁹⁷), kanıt kalitesinin düşük olduğunun belirtilmesine karşın, beta-blokerlerin bazı sonuçlar için diğer tüm ilaç sınıflarından değil, bazılarının daha kötü olabileceği bildirilmiştir. Yani, bu ilaçların toplam mortalite ve KV olaylar için diüretikler ve RAS blokerlerden değil ancak kalsiyum antagonistlerinden kötü olduğu, inme için kalsiyum antagonistleri ve RAS blokerlerinden daha kötü olduğu ve KAH için kalsiyum antagonistleri, RAS blokerleri ve diüretiklere eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan, Law ve diğerleri tarafından yapılan büyük ölçekli bir meta-analiz²⁸⁴ beta-blokerle başlatılan tedavinin 1) koroner sonuçların önlenmesinde antihipertansif ajanların diğer önemli sınıflarıyla eşdeğer düzeyde etkin olduğunu, ve 2) yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçiren ve kalp yetmezliği olan hastalarda KV sonuçların önlenmesinde oldukça etkin olduğunu göstermiştir. Beta blokerler (tek başına veya diüretiklerle kombinasyon halinde) ve diğer ilaç sınıfları arasındaki KV sonuçların benzer insidansı ayrıca KB düşürücü tedavi çalışmaları işbirliği grubunun yürüttüğü meta-analizde de bildirilmiştir.³⁹⁴ İnmenin önlenmesinde beta-blokerlerin daha düşük etkinliği,²⁸⁴ santral KB ve nabız basıncını azaltmada daha az etkili olmalarına bağlanmıştır.^{398,399} Bununla birlikte, inmenin önlenmesinde daha düşük etkinlik ACE inhibitörlerinde de mevcut olmasına rağmen,²⁸⁴ bu bileşiklerin santral KB'yi beta-blokerlerden daha iyi düşürdüğü bildirilmiştir.³⁹⁸ Beta-blokerlerin ayrıca 1) daha fazla yan etkileri olduğu (ancak diğer ilaçlarla görülen farklar çift körleme çalışmalarda daha az belirgindir⁴⁰⁰), ve 2) SVH, karotis intima-media kalınlığı, aortik sertlik ve küçük arter remodelling gibi organ hasarının geriletilmesi veya geciktirilmesinde RAS blokerleri ve kalsiyum antagonistlerden hafif daha az etkin olduğu düşünülmektedir.¹⁴¹ Ayrıca, beta-blokerler kiloyu artırma eğilimi gösterir⁴⁰¹ ve özellikle diüretiklerle kombinasyon halinde kullanıldığında eğilimli hastalarda yeni başlangıçlı diyabeti kolaylaştırabilir.⁴⁰² Bu fenomen, başlangıçta ihmal edilemeyecek kadar çok sayıda hastada diyabet tanısı olup, çalışma sonunda bu tanının tekrar doğrulanmamış olması göz ardı edilerek, tüm çalışma analizlerinin diyabetik olmayan veya glukoz değeri <7,0 mmol/L olan hastalarla sınırlı olduğu gerçeği düşünüldüğünde, gereğinden fazla vurgulanmış olabilir. Çünkü bu durum, tedavi kaynaklı diyabet tezinin ağırlığını açık bir şekilde azaltmakta ve yukarıdaki analizde kullanılan diyabet tanımının kesinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır.⁴⁰³ Son olarak, geleneksel beta-blokerlerin sınırlamalarından bazılarının seliprolol, karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör beta-blokerlerin bazılarında bulunduğu düşünülmektedir. Bu beta-blokerler santral nabız basıncı ve aortik sertliği atenolol^{404,405} veya metoprolol'den⁴⁰⁶ daha iyi düşürür ve insülin duyarlılığını metoprolol'den daha az etkiler.^{407,408} Nebivolol'un plaseboya kıyasla ve hidroklorotiazide eklendiğinde glukoz toleransını kötüleştirmediği⁴⁰⁹ ve kronik tıkayıcı akciğer hastalığında hava

yolu direncinde etkisinin olmadığı⁴¹⁰ yakın zamanda gösterilmiştir. Karvedilol ve nebivolol randomize çalışmalarda test edildiğinde avantajlı olarak değerlendirilmiş ancak bu avantaj arteriyel hipertansiyondan çok kalp yetmezliğinde⁴¹¹ görülmüştür.

5.2.1.2. Diüretikler

Diüretikler en azından JNC'nin 1977 tarihli ilk raporundan⁴¹² ve WHO'nun 1978 tarihli raporundan⁴¹³ beri antihipertansif tedavinin temel taşı olmaya devam etmiştir. 2003 yılında da, JNC-7²⁶⁴ ve WHO/Uluslararası Hipertansiyon Derneği⁵⁵ kılavuzlarında tedaviye başlarken ilk tercih edilecek ilaç olarak sınıflandırılan tek ilaç grubu olmuştur. Tiazid diüretiklerin yaygın kullanımı ACCOMPLISH çalışmasında⁴¹⁴ dikkate alınmıştır ve bu çalışmada, diüretik ile ACE inhibitörü kombinasyonunun, kalsiyum antagonisti ile aynı ACE inhibitör kombinasyonuna kıyasla KV sonuçların azaltılmasında daha az etkin olduğu gözlemlenmiştir. ACCOMPLISH çalışmasındaki ilgi çekici bulgular Bölüm 5.2.2'de ele alınacaktır ancak başka hiçbir randomize çalışma bir kalsiyum antagonistin diüretikten anlamlı derecede üstün olduğunu göstermediğinden burada vurgulamakta yarar görülmüştür. Bu nedenle, ACCOMPLISH çalışmasında sunulan kanıtların birincil basamak seçimin diüretiklerin çıkarılması için yeterli güçte olduğu düşünülmemektedir. Ayrıca klortalidon veya indapamid gibi diüretiklerin hidroklorotiazid gibi geleneksel tiazid diüretiklere tercihen kullanılması gerektiği görüşü bildirilmiştir.²⁷¹ 'Düşük dozlarda hidroklorotiazitin ilk tedavi olarak kullanılmasının klinik sonuçlara yararını doğrulayan sınırlı sayıda kanıt mevcuttur' ifadesi²⁷¹ mevcut kanıtlar daha kapsamlı incelendiğinde desteklenmemektedir.^{332,415} Hidroklorotiazitin diğer ajanlara kıyasla ambulatuvar KB'yi azaltma özelliğinin daha düşük olduğu⁴¹⁶ veya sonuçları klortalidondan daha az düşürdüğünü⁴¹⁷ iddia edilen meta-analizler az sayıda çalışmayla sınırlıdır ve çeşitli diüretiklerin birebir karşılaştırmalarını içermez (büyük ölçekli randomize çalışma mevcut değildir). MRFIT çalışmasında klortalidon ve hidroklorotiazid randomize atama ile karşılaştırılmamıştır ve genel anlamda klortalidon hidroklorotiazitten daha yüksek dozlarda kullanılmıştır.⁴¹⁸ Dolayısıyla, özel bir diüretigin tercih edilmesinde öneri yapılamamaktadır. Spironolaktone'un kalp yetmezliğine yararlı etkileri olduğu görülmüş olup,⁴¹⁹ randomize kontrollü çalışmalarla hipertansiyon üzerinde hiç test edilmemiş olsa da, üçüncü veya dördüncü basamak ilaç olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 6.14) ve birincil aldosteronizmin tespit edilmemiş vakalarında etkin tedaviye yardımcı olabilir. Eplerenon'un da kalp yetmezliği için koruyucu bir etkisinin olduğu⁴²⁰ ve spironolaktone yerine alternatif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.

5.2.1.3. Kalsiyum antagonistleri

Kalsiyum antagonistlerinin koroner olaylarda görece bir artışa neden olduğu yönündeki şüpheler, gene bu şüpheleri ortaya atan araştırmacılar tarafından ortadan kaldırılmıştır. Bazı meta-analizler^{284,396,421} bu ajanların inmenin önlenmesinde hafif daha etkin olabildiğini düşündürmektedir ancak bu özelliğin beyin dolaşımı üzerindeki bir özel koruyucu etkiye veya bu ilaç sınıfının sağladığı hafif daha iyi veya daha tekdüze KB kontrolüne bağlanıp bağlanamayacağı konusu net değildir.¹⁴¹ Kalsiyum antagonistlerinin diüretikler, betablokerler ve ACE inhibitörlerine göre yeni başlayan kalp yetmezliğinin önlenmesinde daha az etkin olup olmadığı sorusu hala yanıtlanmamıştır. Mevcut en büyük ölçekli meta-analizde²⁸⁴ kalsiyum antagonistleri yeni başlangıçlı kalp yetmezliğini plaseboya kıyasla yaklaşık %20 azaltırken diüretikler, beta-blokerler ve ACE inhibitörlerine kıyasla yaklaşık %20 daha düşük etkinlik göstermiştir (yani %24 azalma yerine %19 azalma). Kalsiyum antagonistlerinin kalp yetmezliği başlangıcındaki daha düşük etkinliği bu sonucu veren çalışmaların tasarımından da kaynaklanıyor olabilir. Bu

çalışmalar kalsiyum antagonistlerine randomize edilen hastalarda diüretikler, beta-blokerler ve ACE inhibitörleri gibi kalp yetmezliği tedavisinin temelini oluşturan ajanların uygulanmamasını veya kesilmesini gerektirmiştir.⁴²² Aslında, tasarımın eşzamanlı olarak diüretikler, beta-blokerler veya ACE inhibitörleri kullanımına izin verdiği veya önerdiği tüm çalışmalarda^{269,299,301,423} kalsiyum antagonistleri kalp yetmezliğinin önlenmesinde karşılaştırılan tedavilerden daha zayıf etkinlik göstermemiştir. Kalsiyum antagonistleri karotisin aterosklerozu ilerlemesinin yavaşlatılmasında ve SV hipertrofinin azaltılmasında çeşitli kontrollü çalışmalarda beta-blokerlerden daha yüksek etkinlik göstermiştir (bkz bölüm 6.1.1.4. ve 6.1.2.1.).

5.2.1.4. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

Her iki ilaç sınıfı antihipertansif tedavide en yaygın kullanılan ilaç sınıfları arasındadır. Bazı meta-analizler ACE inhibitörlerinin inmenin önlenmesinde diğer sınıflardan daha zayıf olduğunu,^{284,395,421} anjiyotensin reseptör blokerlerin ise miyokard enfarktüsünü⁴²⁴ veya tüm nedenlere bağlı mortalitenin önlenmesinde³⁹³ ACE inhibitörlerinden daha düşük etkinlik gösterebileceğini iddia etmiştir. Bu meta-analizlerden çıkan hipotez, ACE inhibitörü ramipril ve anjiyotensin reseptör blokeri telmisartan ile tedavide sonuçların doğrudan karşılaştırıldığı büyük ölçekli ONTARGET çalışmasındaki bulgularla çürütülmüştür (bölüm 5.2.2.2). ONTARGET çalışması telmisartan'ın majör kardiyak sonuçlar, inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından istatistiksel açıdan ramipril'e eşdeğer olduğunu göstermiştir. ONTARGET ayrıca, telmisartanın PPAR aktivitesinin, bu bileşiğin diyabet başlangıcının önlenmesi veya geciktirilmesinde daha etkin hale gelmesini sağladığı hipotezini de çürütmüştür; ONTARGET çalışmasına göre yeni diyabet insidansında telmisartan ve ramipril arasında anlamlı derecede fark yoktur. Daha yakın zamanda, kanser başlangıcı ile anjiyotensin reseptör blokerleri arasında ilişki olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.⁴²⁵ Daha sonra, bu sınıftaki önemli bileşiklerin tümünün araştırıldığı tüm önemli randomize çalışmaları içeren çok daha büyük ölçekli bir meta-analizde, kanser insidansında artışa dair kanıt bulunmadığı gibi⁴²⁶ mekanistik açıdan da böyle bir kanıtı dayanak yoktur.⁴²⁷ Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin iyi bilinen ikincil özellikleri arasında özellikle proteinüriyi azaltan (bkz. bölüm 6.9) ve kronik kalp yetmezliği sonuçlarında iyileştirme sağlayan etkileri yer alır (bkz 6.1.1.2).

5.2.1.5. Renin inhibitörleri

Reninin doğrudan aktivasyon bölgesinde inhibitörü olan aliskiren, monoterapi olarak ve diğer antihipertansif ajanlarla kombinasyon halinde hipertansif hastaların tedavisi için kullanılmaktadır. Bugüne kadar elde edilen kanıtlar göstermiştir ki, aliskiren tek başına kullanıldığında genç ve yaşlı hipertansif hastalarda SKB ve DKB'yi düşürücü etkiye;⁴²⁸ bir tiazid diüretik ile birlikte verildiğinde,⁴²⁹ diğer bölgelerde bir RAS blokeri ile birlikte⁴²⁹ veya bir kalsiyum kanal blokeri ile⁴³⁰ kombinasyon halinde kullanıldığında daha yüksek antihipertansif etkiye sahiptir, ve kombinasyon tedavisinin uzun süre uygulanmasının⁴³¹ üriner protein atılımı gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarında ve B-tip natriüretik peptidler gibi kalp yetmezliğinin prognostik biomarkerlerin üzerinde⁴³² olumlu etkisi vardır. Aliskiren'in hipertansiyon hastalarında KV veya renal morbid ve ölümcül olaylardaki etkisine dair çalışma yapılmamıştır. Diyabetik hastalarda yapılan ve aliskiren'in bir RAS blokerine ek olarak uygulandığı büyük ölçekli bir çalışma olan ALTITUDE çalışması, yüksek KV ve renal olay riski olan bu hastalarda advers olaylar, renal komplikasyonlar (SDBH ve renal ölüm), hiperkalemi ve hipotansiyon insidansının daha yüksek olması nedeniyle yakın zamanda durdurulmuştur.⁴³⁴ Dolayısıyla bu tedavi stratejisi, ON-

TARGET çalışmasındaki ACE inhibitör anjiyotensin reseptör blokeri kombinasyonunun kontrendikasyonlarına benzer şekilde bu gibi koşullarda kontrendikedir³³¹ (bkz. Bölüm 5.2.2). Aliskiren'in tek başına veya bir tiazid diüretik veya bir kalsiyum kanal blokeri ile kombinasyon halinde kullanıldığı büyük ölçekli başka bir çalışma olan APOLLO çalışması da, aliskiren verilen grupta hasar kanıtı olmamasına karşın durdurulmuştur. Yakın gelecekte, somut sonuçları olan aliskiren temelli antihipertansif çalışmaları beklenmemektedir. Kalp yetmezliğinde standart tedaviye aliskiren eklenmesinin mortalite ve hastaneye yatma bakımından yararlı etkisi bulunmadığı yakın zamanda gösterilmiştir.⁴³³

5.2.1.6. Diğer antihipertansif ajanlar

Santral etkili ajanlar ve alpha-reseptör blokerleri de etkin antihipertansif ajanlardır. Günümüzde bunlar en sık şekilde çoklu ilaç kombinasyonlarında kullanılmaktadır. Alfa-bloker doksazosin ASCOT çalışmasında üçüncü basamak tedavisi olarak etkin şekilde kullanılmıştır. Bu konu dirençli hipertansiyon bölümünde daha ayrıntılı değerlendirilecektir (6.14).

5.2.1.7. Antihipertansif ajanlar ve muayeneler arasındaki KB değişkenliği

Yakın zamanda, yüksek riskli hastalarda KV olayların (özellikle inme) insidansı ve antihipertansif tedavinin muayeneler arasındaki değişkenliğinin ilişkilendirilmesi konusuna dikkat çekilmiştir.⁴³⁵ Koroner hipertansif hastalarda ziyaretler arasında KB kontrolü tutarlı olan hastalarda, ortalama KB düzeyinden bağımsız olarak daha seyrek KV morbidite ve mortalite görülmektedir.⁴³⁶ Bununla birlikte, hafif hipertansiyonlu, düşük KV risk bulunan hastalar üzerinde yürütülen ELSA çalışmasında muayeneler arasındaki KB değişikliklerinden çok tedavi sırasındaki ortalama KB, karotis aterosklerozda ilerlemenin ve KV olayların insidansının öngörücüsü olmuştur.⁴³⁷ Dolayısıyla, tedavi gören kişilerde muayeneler arasındaki KB değişkenliğinin klinik önemi, elde edilen uzun dönem ortalama KV risk düzeyiyle karşılaştırıldığında henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. ASCOT çalışmasının bir analizi, muayeneler arasındaki KB değişkenliğinin beta-bloker ve diüretik kombinasyonu-na kıyasla kalsiyum antagonisti ve ACE inhibitörü kombinasyonu ile daha düşük olabileceğini düşündürmüştür.⁴³⁸ Ayrıca, çeşitli çalışmaların meta-analizinde varılan sonuca göre, muayeneler arasındaki KB değişkenliği diğer ilaç sınıflarına göre beta-blokaj tedavisi gören hastalarda daha belirgindir.^{439,440} Ancak muayeneler arasındaki KB değişkenliğinin altında yatan nedenin farmakolojik temelli bir mekanizma mı tedaviye uyumun bir göstergesi mi olduğu henüz bilinmemektedir. Ayrıca, yukarıda belirtilen meta-analizlerin sonuçları bireyin kendi değerleri arasındaki değişkenliğe değil bireyler arasındaki KB değişkenliği sonuçlarına (hastaların tüm grubunda tedavinin KB üzerindeki etkilerinin dağılımına) dayanmıştır. Her bireyin kendi değerleri arasındaki değişkenlik yerine tüm bireylerin ortalama KB değişkenliğinin kullanılarak antihipertansif ajanların muayeneler arasındaki KB değişkenliğinin daha yüksek veya daha düşük olmasıyla veya KB kontrolünün daha az veya daha çok tutarlı olmasıyla ilişkilendirilmesi^{439,440} yaklaşımı mantıklı görünmemektedir, çünkü iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluklar olduğu bildirilmiştir.⁴⁴¹ Ayrıca, bu iki ölçüm yöntemi arasında korelasyon bulunsu bile ikisinin de aynı fenomeni ölçmesi olası değildir.⁴⁴² Sonuç olarak, yeni büyük ölçekli çalışmalarla her bireyin kendi KB değerlerinin muayeneler arasındaki değişkenliği analiz edilene kadar, tüm bireylerin muayeneler arasındaki ortalama değişkenliklerinden ulaşılan kanaatler, antihipertansif ilaç seçimi için bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, bu konu daha fazla araştırma yapılması için ilgi çekici olmaya devam etmektedir.

5.2.1.8. Antihipertansif ilaçlar seçim sırasına göre sınıflandırılmalı mı?

(1) Antihipertansif tedavinin yararlı olması için ana mekanizmanın öncelikle KB'nin düşürülmesi olduğu; (2) çeşitli ajanların nedene özgü sonuçlarındaki etkilerin benzer olduğu veya yalnızca küçük bir boyutta farklı olduğu; (3) belirli bir hastadaki sonuç tipinin öngörülebilir olmadığı ve (4) antihipertansif ajanların tüm sınıflarının kendi avantajlarının ve kontrendikasyonlarının olduğu (Tablo 14) konularında fikir birliğine varıldıktan sonra, genel antihipertansif kullanımı için mevcut ilaçları tüm amaçları kapsayacak şekilde sıralamanın kanıta dayalı olmadığı açıktır.^{141,443} Bu kılavuzu hazırlayan Görev Grubu, tüm amaçlara yönelik bir sıralama yapmaya çalışmak yerine, 2007 ESH/ESC Kılavuzunda yayınlanan tabloyu² (küçük değişikliklerle) doğrulamaya karar vermiştir. Bu kılavuzda, bazı ilaç sınıflarının belirli koşullardaki çalışmalarda tercih kullanıldığı veya OH'nin özgün koşullarda daha yüksek etkinlik gösterdiği bilgisine dayanılarak özgün koşullarda ilaç seçiminin düşünülmesi önerilmektedir (ayrıntılı kanıtlar için bkz. Mancina ve diğerleri) (Tablo 15). Bununla birlikte, yaşa⁴⁴⁴ veya cinsiyete⁴⁴⁵ göre (olası teratojenik etkiler nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda RAS blokerlerinin kullanımında dikkatli olunması hariç) farklı seçimlerin yapılmasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Tedaviye uyumun güçlü belirleyicileri olduklarından, tamamen subjektif bile olsa hekimler her hastada advers ilaç etkilerini dikkate almalıdır. Gerekliğinde, dozlar veya ilaçlar etkinlikle tolere edilebilirliğin dengelenmesi amacıyla değiştirilmelidir.

5.2.2. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi

5.2.2.1. Her iki yaklaşımın artıları ve eksileri

2007 ESH-ESC kılavuzu² hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın monoterapinin yalnızca sınırlı sayıda hipertansif hastada KB'yi etkin şekilde azaltabileceğini ve çoğu hastada KB kontrolü sağlamak için en az iki ilaç kombinasyonu gerektiğini ifade etmektedir. Bu nedenle, değerlendirilmesi gereken konu kombinasyon tedavisinin yararlı olup olmadığı değil öncesinde daima monoterapi kullanımının denenmesinin gerekip gerekmediği veya kombinasyon tedavisinin ilk yaklaşım olup olmayacağı ve ne zaman olması gerektiğidir. Tedaviye monoterapi ile başlanmasının bariz avantajı bir tek ajan kullanılması ve dolayısıyla bu ajanın etkinliği ve advers etkilerinin belirlenebilmesidir. Dezavantajları ise bir ajanla monoterapi etkisiz kaldığında veya yeterince etki sağlamadığında, daha etkin olan veya daha iyi tolere edilen bir alternatif bulunmasının zor olabilmesi ve tedaviye uyumu azaltabilmesidir. Ayrıca, 40'tan fazla çalışma üzerinde yapılan bir meta-analiz, antihipertansif ilaçların herhangi iki sınıftan iki ajanın kombinasyon halinde kullanılmasının bu iki ajandan birinin dozunu artırılmasından daha fazla KB düşüşü sağladığını göstermiştir.⁴⁴⁶ Kombinasyon rejimi ile tedavi başlanmasının avantajı, çok sayıda hastada daha hızlı yanıt alınması (potansiyel olarak yüksek riskli hastalarda yararlıdır), daha yüksek KB değerleri olan hastalarda hedef KB'ye erişmek olasılığının daha yüksek olması ve tedavinin birkaç defa değiştirilmesi durumuna kıyasla hastanın tedaviye uyum göstermeme olasılığının daha düşük olmasıdır. Aslında, güncel bir araştırma kombinasyon tedavisi gören hastalarda herhangi bir monoterapi kullanılan hastalara kıyasla tedaviyi bırakma oranının daha düşük olduğunu göstermiştir.⁴⁴⁷ Başka bir avantaj, çeşitli ajan sınıfları arasında farmakolojik ve fizyolojik sinerji olmasıdır. Bu avantajlar, sadece daha yüksek KB düşüşü sağlamakla kalmaz, ayrıca daha az yan etkiye yol açar ve tek ajanla elde edilene kıyasla daha yüksek yararlar sağlayabilir.

Tedaviye ilaç kombinasyonlarında başlanmasının dezavantajı ise, ilaçlardan birinin etkisiz kalabilmesidir. Genel anlamda, 2007

Tablo 14 Antihipertansif ilaçların kullanımı için kesin ve olası kontrendikasyonlar

İlaç	Kesin	Olası
Diüretikler (tiyazitler)	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik Hiperkalsemi Hipokalemi
Beta-blokerler	Astım A-V blok (2. veya 3. derece)	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Sporcular ve fiziksel açıdan aktif hastalar Kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı (vazodilatör beta-blokerler hariçtir)
Kalsiyum antagonistleri (dihidropidinler)		Taşiaritmi Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	A-V blok (2. veya 3. derece, trifasiküler blok) Ciddi SoV işlev bozukluğu Kalp yetersizliği	
ACE inhibitörleri	Gebelik Anjiyönotik ödem Hiperkalemi Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Anjiyotensin reseptör blokerleri	Gebelik Hiperkalemi Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	Akut veya ciddi böbrek yetersizliği (hGFH <30 ml/dk) Hiperkalemi	

A-V = atriyoventriküler; hGFH = hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı; SoV = sol ventrikül.

Tablo 15 Özel durumlarda tercih edilecek ilaçlar

Durum	İlaç
Asemptomatik organ hasarı	
SVH	ACE inhibitörü, kalsiyum antagonisti, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	Kalsiyum antagonisti, ACE inhibitörü
Mikroalbuminüri	ACE inhibitörü, ARB
Böbrek işlev bozukluğu	ACE inhibitörü, ARB
Klinik KV olay	
İnme öyküsü	KB'yi etkin şekilde düşüren herhangi bir ajan
Miyokart enfarktüsü öyküsü	BB, ACE inhibitörü, ARB
Angina pectoris	BB, kalsiyum antagonisti
Kalp yetersizliği	Diüretik, BB, ACE inhibitörü, ARB, mineralokortikoid reseptör antagonistleri
Aort anevrizması	BB
Atriyal fibrilasyon	ARB, ACE inhibitörü, BB veya mineralokortikoid reseptör antagonisti düşünün
Atriyal fibrilasyon, korunma, ventrikül hızı kontrolü	BB, dihidropidin grubu dışı kalsiyum antagonisti
SDBH/proteinüri	ACE inhibitörü, ARB
Periferik arter hastalığı	ACE inhibitörü, kalsiyum antagonisti
Diğer	
ISH (yaşlılarda)	Diüretik, kalsiyum antagonisti
Metabolik sendrom	ACE inhibitörü, ARB, kalsiyum antagonisti
Diabetes mellitus	ACE inhibitörü, ARB
Gebelik	Metildopa, BB, kalsiyum antagonisti
Siyahlar	Diüretik, kalsiyum antagonisti

ACEİ = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; BB = beta bloker; KB = kan basıncı; KV = kardiyoversiyon; SDBH = son dönem böbrek hastalığı; ISH = izole sistolik hipertansiyon; SVH = sol ventrikül hipertrofisi.

ESH/ESC kılavuzundaki² yüksek riskli olan veya başlangıç KB değeri belirgin şekilde yüksek olan hastalarda tedaviye ilaç kombinasyonu ile başlanması önerisi, teyit edilebilir. İki ilaç kombinasyonu veya monoterapi ile tedaviye başlarken, hedef KB'ye erişmek için gerektiğinde dozlar kademeli olarak artırılabilir; hedef değere iki ilaçlı kombinasyonda tam dozlarda erişilmezse başka bir iki ilaçlı kombinasyona geçilmesi veya üçüncü bir ilacın eklenmesi düşünülebilir. Bununla birlikte, dirençli hipertansiyonlu hastalarda tedaviye yeni ilaçlar eklerken önceki ilaçlardan alınan sonuçlar dikkate alınmalı ve çok ilaçlı kombinasyonlarda otomatik olarak doz artırmak yerine kombinasyon içerisinde etkisiz kalan veya minimum etki sağlayan bileşik tedaviden çıkartılmalı, bu bileşik yerine farklı bir alternatif konulmalıdır (Şekil 3).

5.2.2.2. Tercih edilen ilaç kombinasyonları

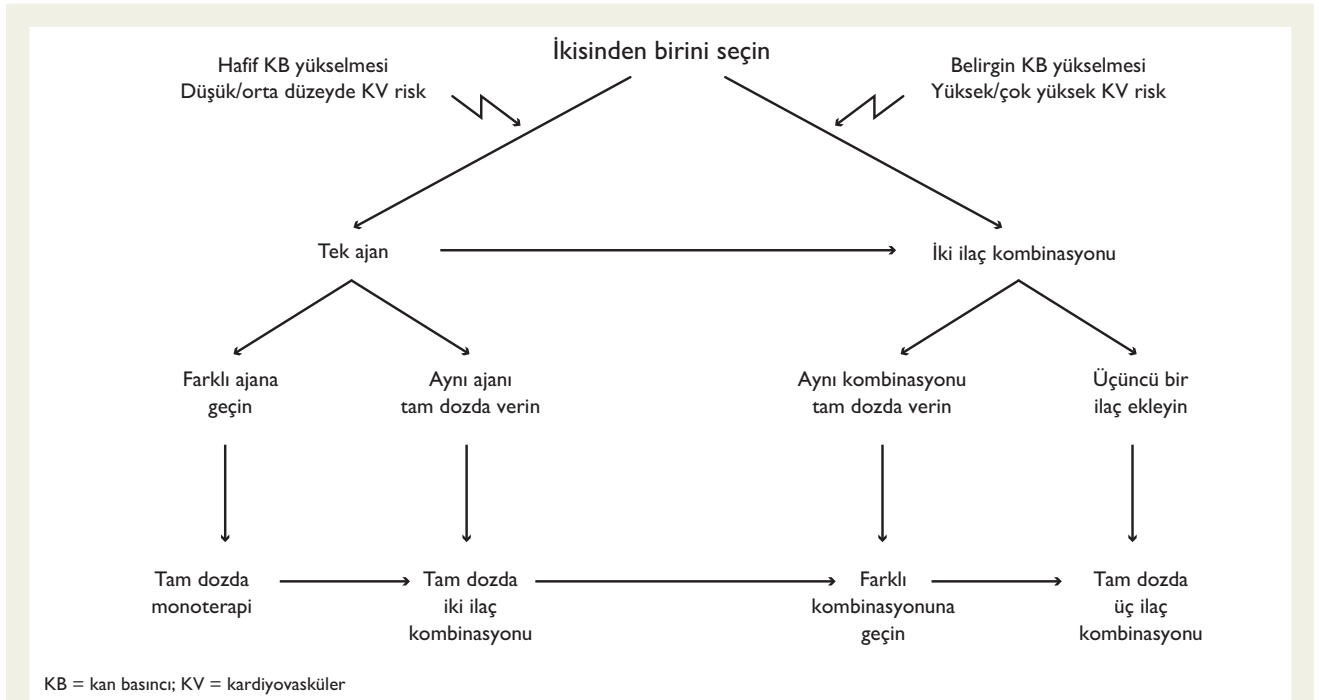
KV sonlanım noktalarının azaltılmasında etkili olan ilaç kombinasyonları hakkında bilgi veren randomize çalışmalardan sadece dolaylı veriler elde edilmiştir. Antihipertansif tedavide yapılan çok sayıda RCT arasında sadece üçünde en az bir kolda belirli iki ilaç kombinasyonu sistematik olarak kullanılmıştır: ADVANCE çalışmasında²⁷⁶ ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonu ile plasebo karşılaştırılmıştır (ama devam etmekte olan tedavisine ek olarak); FEVER²⁶⁹ çalışmasında bir kalsiyum antagonisti ve diüretik kombinasyonu ile tek başına diüretik (+ plasebo) karşılaştırılmıştır ve ACCOMPLISH⁴¹⁴ çalışmasında diüretik veya kalsiyum antagonisti ile kombine edilmiş aynı ACE inhibitörü karşılaştırılmıştır. Diğer tüm çalışmalarda tedaviye bir kolda monoterapi ile başlanmış ve bazı hastalarda başka bir ilaç (ve bazen birden fazla ilaç) eklenmiştir. Bazı çalışmalarda ikinci ilaç araştırmacı tarafından seçilmiştir; (örneğin ALLHAT çalışmasında)⁴⁴⁸ beta-bloker, klonidin veya rezerpin.

Bu önemli kısıtlamayla beraber, Tablo 16, anjiyotensin reseptör blokeri ve kalsiyum antagonisti kombinasyonu dışında (hiç-

bir sonuç çalışmasında sistematik olarak kullanılmamıştır), tüm kombinasyonların plasebo kontrollü en az bir aktif kol bulunan çalışmalarda kullanılmış olduğunu ve aktif kolun ciddi yarar ile ilişkilendirildiğini göstermektedir.^{186,448,455,456} Farklı rejimlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda tüm kombinasyonlar hastaların büyük veya küçük birer bölümünde kullanılmış, ancak sağladıkları yararlar arasında önemli farklar görülmemiştir.^{458,459,460,461}

Bu bağlamda iki çalışma istisnadır. Bu çalışmalarda, her ikisinin de KV sonuçlarının azaltılması açısından beta bloker- diüretik kombinasyonundan üstün olduğu bilinen, anjiyotensin reseptör blokeri- diüretik kombinasyonu⁴⁵⁷ veya kalsiyum antagonisti- ACE inhibitörü kombinasyonu⁴²³ hastaların büyük bir bölümüne verilmiştir. Öte yandan, beta bloker- diüretik kombinasyonunun diğer birçok çalışmada diğer kombinasyonlarla eşdeğer düzeyde etkin^{448,455,460,461} ve üç ayrı çalışmada da plasebodan daha etkin olduğunu belirtmek gerekir.^{449,453,454} Ancak beta bloker- diüretik kombinasyonunun diğer kombinasyonlara kıyasla duyarlı kişilerde daha fazla yeni başlangıçlı diyabet vakasına neden olur görüldüğü de ifade edilmelidir.⁴⁶²

Tüm hastalarda iki kombinasyonun doğrudan karşılaştırıldığı tek çalışma olan (ACCOMPLISH)⁴¹⁴ iki kol arasında KB farkı olmamasına karşın ACE inhibitörü-kalsiyum antagonisti kombinasyonunun, ACE inhibitörleri-diüretik kombinasyonundan anlamlı derecede üstün olduğunu göstermiştir. Kalsiyum antagonisti bazlı tedavi ile diüretik bazlı tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kalsiyum antagonistinin üstünlüğü daha önce hiç gösterilememiş olduğu için, bu beklenmedik sonuçların tekrarlanması uğraşmaya değer bir konudur. Bununla birlikte, ACCOMPLISH'de ulaşılan sonuçların RAS blokeri ile kalsiyum antagonistinin birlikte kullanılmasıyla santral KB'nin daha etkin şekilde azalmasından kaynaklanabileceğinin araştırılması gerekir.^{398,399,464}



Şekil 3 Hedef KB'na ulaşmak için monoterapiye karşı ilaç kombinasyonu stratejileri. KB hedefine ulaşılmadıkça daha az yoğunluktaki tedavi stratejisinden daha yoğun bir stratejiye geçilmelidir.

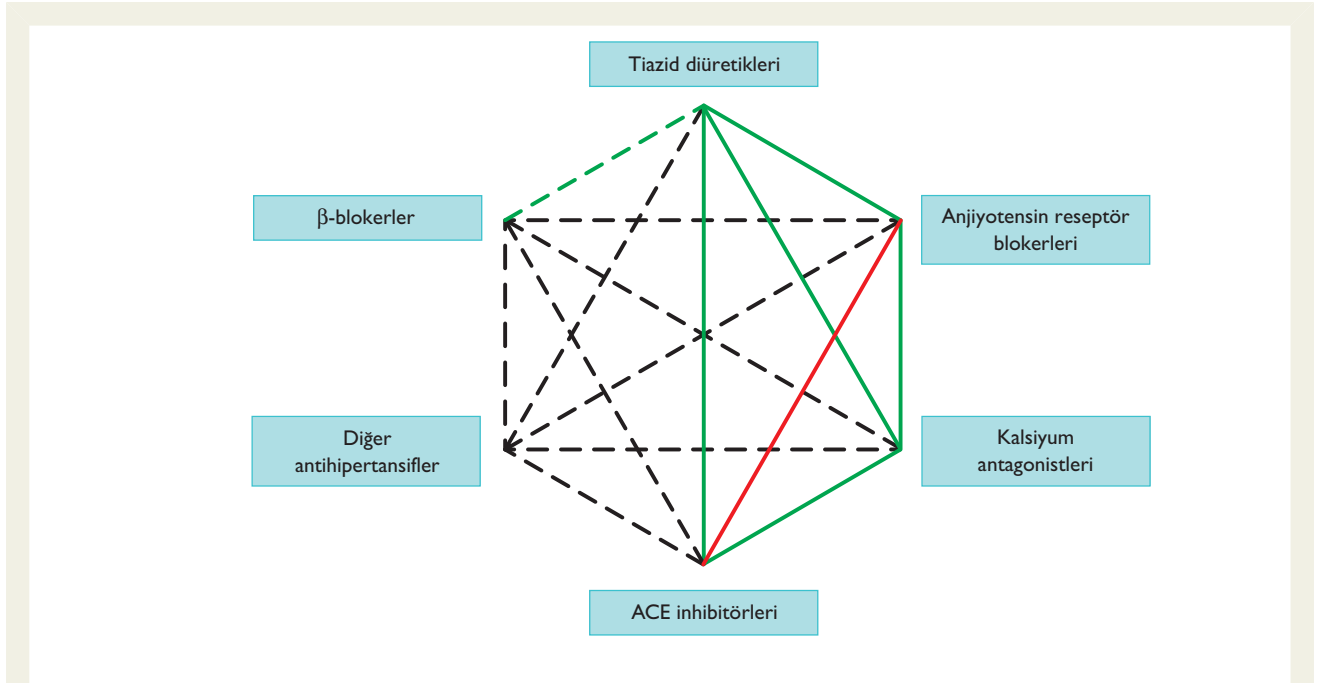
Tablo 16 Antihipertansif tedavi çalışmalarında basamaklı tedavi veya randomize kombinasyon olarak kullanılan majör ilaç kombinasyonları

Çalışma	Komparatör	Hastaların tipi	SKB farkı (mmHg)	Sonuçlar
<i>ACEI ve diüretik kombinasyonu</i>				
PROGRESS ²⁹⁶	Plasebo	Önceki inme veya TIA	-9	-%28 inme (p<0.001)
ADVANCE ²⁷⁶	Plasebo	Diyabet	-5.6	-%9 mikro/makro vasküler olaylar
HYVET ²⁸⁷	Plasebo	≥80 yaşındaki hipertansif hastalar	-15	-%34 KV olay (p<0.001)
CAPP ⁴⁵⁵	BB+D	Hipertansif hastalar	+3	+%5 CV olay (anlamli değil)
<i>Anjiyotensin reseptör ve diüretik kombinasyonu</i>				
SCOPE ⁴⁵⁰	D+plasebo	≥70 yaşındaki hipertansif hastalar	-3.2	-%28 ölümcül olmayan inme (p=0.04)
LIFE ⁴⁵⁷	BB+D	LVH'li hipertansif hastalar	-1	-%26 inme (p<0.001)
<i>Kalsiyum antagonisti ve diüretik kombinasyonu</i>				
FEVER ⁴⁶⁹	D+plasebo	Hipertansif hastalar	-4	-%27 KV olay (p<0.001)
ELSA ¹⁸⁶	BB+D	Hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB+D	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
VALUE ⁴⁵⁶	ARB+D	Yüksek riskli hipertansif hastalar	-2.2	-%3 KV olay (p=anlamli değil)
<i>ACEI ve kalsiyum antagonisti kombinasyonu</i>				
SystEur ⁴⁵¹	Plasebo	ISH'li yaşlılar	-10	-%31 KV olay (p<0.001)
SystChina ⁴⁵²	Plasebo	ISH'li yaşlılar	-9	-%37 KV olay (p<0.004)
NORDIL ⁴⁶¹	BB+D	Hipertansif hastalar	+3	KV olaylarda anlamli olmayan fark
INVEST ⁴⁵⁹	BB+D	KKH'li hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
ASCOT ⁴²⁰	BB+D	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	-3	-%16 KV olay (p<0.001)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ACEI+D	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	-1	-%21 KV olay (p<0.001)
<i>Beta-bloker diüretik kombinasyonu</i>				
Coope & Warrendar ⁴⁵³	Plasebo	Yaşlı hipertansif hastalar	-18	%42 inme (p<0.03)
SHEP ⁴⁴⁹	Plasebo	ISH'li yaşlılar	-13	%36 inme (p<0.001)
STOP ⁴⁵⁴	Plasebo	Yaşlı hipertansif hastalar	-23	-%40 KV olay (p=0.003)
STOP 2 ⁴⁶⁰	ACEI veya CA	Hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
CAPP ⁴⁵⁵	ACEI+D	Hipertansif hastalar	-3	-%5 KV olaylar (p=anlamli değil)
LIFE ⁴⁵⁷	ARB+D	LVH'li hipertansif hastalar	+1	+%26 inme (p<0.001)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ACEI+BB	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	-2	KV olaylarda anlamli olmayan fark
ALLHAT ⁴⁴⁸	CA+BB	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	-1	KV olaylarda anlamli olmayan fark
CONVINCE ⁴⁵⁸	CA+D	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
NORDIL ⁴⁶¹	ACEI+CA	Hipertansif hastalar	-3	KV olaylarda anlamli olmayan fark
INVEST ⁴⁵⁹	ACEI+CA	KKH'li hipertansif hastalar	0	KV olaylarda anlamli olmayan fark
ASCOT ⁴²³	ACEI+CA	Risk faktörleri bulunan hipertansif hastalar	+3	+%16 KV olay (p<0.001)
<i>İki renin-anjiyotensin-sistem blokeri / ACEI+ARB veya RAS blokeri+renin inhibitörü kombinasyonu</i>				
ONTARGET ⁴⁶³	ACEI veya ARB	Yüksek riskli hastalar	-3	Daha fazla renal olay
ALTITUDE ⁴³⁴	ACEI veya ARB	Yüksek riskli diyabetikler	-1.3	Daha fazla renal olay

ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; BB = beta bloker; CA = kalsiyum antagonisti; KKH = koroner kalp hastalığı; KV = kardiyovasküler; D = diüretik; ISH = izole sistolik hipertansiyon; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; RAS = renin anjiyotensin sistemi; GIA = geçici iskemik atak.

Bilimsel çalışma sonuçlarına dayalı olarak önerilemeyecek tek kombinasyon iki farklı RAS blokeriyle olmalıdır. ONTARGET çalışmasında⁴⁶³ ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokeri kombinasyonuna aşırı şekilde artan SDBH vakalarının eşlik ettiği bulgusu diyabetik hastalarda yapılan ALTITUDE çalışmasının sonuçlarıyla yakın zamanda desteklenmiştir.⁴³⁴ Bu

çalışma, renin inhibitörü aliskiren'in ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri ile yapılmakta olan tedavi koluna eklendiğinde, SDBH ve inme vakalarının aşırı derecede artması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Bununla birlikte, ALTITUDE çalışmasında KB'nin hipertansiyon bakış açısıyla yeterince yakından izlenmediği göz önünde bulundurulmalıdır. En yaygın



Şekil 4 Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları. Yeşil sürekli çizgiler: tercih edilen kombinasyonlar; yeşil kesintili çizgi: yararlı kombinasyon (bazı sınırlılıklarla); siyah kesintili çizgiler: olası ama yeterince sınanmamış kombinasyonlar; kırmızı sürekli çizgi: önerilmeyen kombinasyon. Verapamil ve diltiazem, kalıcı atriyal fibrilasyonda daha ventrikül hızı kontrolü sağlamak amacıyla bazen bir beta blokerle birlikte kullanılsa da, normalde yalnızca dihidropridin kalsiyum antagonistleri beta-blokerlerle kombine edilmelidir.

kullanılan iki ilaçlı kombinasyonlar Şekil 4'te verilen şemada gösterilmektedir.

5.2.2.3. Sabit doz veya tek hap kombinasyonları

Önceki kılavuzlarda belirttiği gibi 2013 ESH/ESC Kılavuzu, günlük olarak alınacak hap sayısının azaltılmasının hipertansiyonda üzücü derecede düşük olan tedaviye uyumu ve KB kontrol oranını artırması nedeniyle bir tek tablette sabit dozlarda iki antihipertansif ilaç kombinasyonunun kullanımını desteklemektedir.^{465,466} Aynı ilaçların farklı dozda kombinasyonlarının piyasaya sürülmesi ile beraber, ilaçlardan birinin dozunu diğerinden bağımsız olarak artırmamaktan kaynaklanan zorluk ortadan kalkmış ve bu yaklaşım daha da kolaylaşmıştır. Bu durum ayrıca, giderek artan şekilde bulunabilen üç ilaçlı sabit doz kombinasyonlar (genelde RAS bloker, kalsiyum antagonisti ve diüretik) için de geçerlidir. Hipertansif hastalarda sıklıkla dislipidemi ve seyrek olmayan şekilde yüksek KV risk bulunduğundan polipil denilen çoklu hap rejimi de tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (statin ve düşük doz aspirin ile çeşitli antihipertansif ilaçların sabit dozda kombinasyonu).^{12,13} Bir çalışma, bir çoklu hap rejimine eklendiğinde farklı ajanların beklenen etkinin tümünü veya çoğunu koruduğunu göstermiştir.⁴⁶⁷ Çoklu hap yaklaşımıyla tedaviyi basitleştirme seçeneği, ancak bu hâlinin her bir bileşenin gerektiği olduğu daha önceden kesinleştirilmişse düşünülmelidir.¹⁴¹

5.2.3. Tedavi stratejileri ve ilaç seçimi önerilerinin özetleri

Tedavi stratejileri ve ilaç seçimi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Diüretikler (tiyazitler, klortalidon ve indapamid), beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin tümü, monoterapi veya birbiriyle çeşitli kombinasyonlarda, antihipertansif tedaviye başlanması ve sürdürülmesi için uygundur ve önerilir.	I	A	284,332
Bazı ajanlar, çalışmalarda o koşullarda kullanıldığı veya özel OH tiplerinde daha yüksek etkinlik görüldüğü için, özel durumlarda tercih edilecek seçenek olarak düşünülmelidir.	IIa	C	-
Bir iki-ilâç kombinasyonu ile antihipertansif tedaviye başlanması, başlangıç KB belirgin yüksek olan veya yüksek KV risk altındaki hastalarda düşünülebilir.	IIb	C	-

RAS'ın iki antagonistinin kombinasyonu önerilmemektedir ve kaçınılmalıdır.	III	A	331,433,463
Diğer ilaç kombinasyonları düşünülmelidir ve olasılıkla KB'yi düşürdükleri ölçüde yararlı olabilirler. Ancak, çalışmalarda başarıyla kullanılmış kombinasyonlar tercih edilebilir.	IIa	C	-
İki antihipertansif ilacın sabit dozlarda tek tablette kombinasyonları önerilebilir ve tercih edilebilir, çünkü günlük hap sayısının düşürülmesi hipertansiyon hastalarında düşük olan tedavi uyumunu artırır.	IIb	B	465

ACE = anjiyotensin dönüştürücü enzim; KB = kan basıncı; KV = kardiyovasküler; OH = organ hasarı; RAS = renin-anjiyotensin sistemi.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri detsekleyen.

6. Özel koşullarda tedavi stratejileri

6.1. Beyaz önlük hipertansiyonu

I. derece hipertansiyon bulunan düşük ila orta düzeyde riskli hastalarda ilaç tedavisini destekleyen kanıtlar yetersizken (bkz. Bölüm 4.2.2), beyaz önlük hipertansiyonunda kanıtlar daha da azdır. Randomize çalışmalarda KB düşürücü ilaçların uygulanmasının KV morbid ve ölümcül olaylarda bir azalmaya neden olup olmadığı hiç araştırılmamıştır. Bugüne kadarki bilgiler büyük ölçüde SYSTEUR çalışmasının alt grup analiziyle sınırlı kalmıştır. Bu analizde, az sayıda olaya dayanılarak, uzun süreli hipertansif hastalara kıyasla beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde ilaç tedavisinin ambulatuvar KN ve KV morbiditeyi azalttığı sonucuna varılmıştır.⁴⁶⁸ Bireysel vakalarda terapötik kararın yönlendirilmesinde aşağıdaki hususlar yararlı olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde sıklıkla dismetabolik risk faktörleri ve belirli düzeyde klinik belirti göstermeyen organ hasarı bulunabilir (bkz. Bölüm 3.1.3) ve bunların varlığı KB riskini artırır. Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan bu yüksek riskli kişilerde ilaç tedavisi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak düşünülmelidir. Bu durum ayrıca artan KV risk ile karakterize edildiğinden, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi ayrıca normal ambulatuvar KB değerlerine anormal evde KB değerleri (veya tam tersi) eşlik ettiğinde de düşünülebilir.¹⁰⁵ Ek KV risk faktörleri yoksa, girişim yalnızca yaşam tarzı değişiklikleriyle sınırlı olabilir ancak beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde ofis dışı KB sıklıkla gerçek normotansif kişilerdekenden daha yüksek olduğundan ve beyaz önlük hipertansiyonlu kişilerde organ hasarı gelişmesi ve diyabete ve uzun süreli hipertansiyona ilerleme riski daha yüksek olduğundan bu hastaların eşzamanlı olarak yakından takip edilmelerini gerektirir (periyodik ofis dışı KB takibi dahil (bkz. Bölüm 3.1.3)). Yüksek prevalans nedeniyle (özellikle hafif ila orta şiddette hipertansiyonda) beyaz önlük hipertansiyonun, tedaviye rehberlik etmek üzere klinik KB düşüşünün gösterildiği

antihipertansif ilaç çalışmalarında yeterince yer almış olduğu bulgusu göz önünde bulundurulmalıdır. Beyaz önlük hipertansiyonunda tedavi stratejileri önerileri aşağıda liste halinde sunulmaktadır.

6.2. Maskeli hipertansiyon

İzole ambulatuvar veya maskeli hipertansiyon tanısının seyrek konulmasının nedeni, normal bir klinik KB bulgusunun yalnızca istisnai durumlarda evde veya ambulatuvar KB ölçümleri yapılmasını gerektirmesidir.

Ancak, maskeli hipertansiyonun ofiste ve ofis dışında hipertansiyon değerlerine çok yakın KV risk taşıdığı tutarlı şekilde belirlendiğinden, bu koşul tanımlandığında yaşam tarzı önlemleri ve antihipertansif ilaç tedavisi düşünülmelidir.^{109,112,117,469} Hem tedavi kararı verilirken hem de takip sırasında dismetabolik risk faktörleri ve organ hasarına dikkat edilmelidir. Çünkü bu koşullar normotansif kişilere kıyasla maskeli hipertansiyonlu kişilerde çok daha yaygındır. Antihipertansif tedavinin etkinliği ambulatuvar ve/veya evde KB ölçümleriyle değerlendirilmelidir.

6.2.1 Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonda tedavi stratejilerinin özeti

Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Ek risk faktörleri olmayan beyaz önlük hipertansiyonlu kişilerde tedavi girişiminin yalnızca yaşam tarzı değişiklikleriyle sınırlandırılması düşünülmelidir, ancak bu karar yakın bir izlem gerektirir.	IIa	C
Metabolik bozukluklar veya asemptomatik OH nedeniyle daha yüksek bir KV risk altındaki beyaz önlük hipertansiyonu olan kişilerde, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilaç tedavisi düşünülebilir.	IIb	C
Maskeli hipertansiyonda hem yaşam tarzı önlemleri hem de antihipertansif ilaç tedavisi düşünülmelidir, çünkü bu hipertansiyon tipinin ofis ve ofis dışı hipertansiyona çok yakın bir KV riski olduğu tutarlı şekilde gösterilmiştir.	IIa	C

KV = kardiyovasküler; OH = organ hasarı.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

6.3. Yaşlılar

Önceki bölümlerde (4.2.5 ve 4.3.3) başlangıç SKB değeri ≥ 160 mmHg olan kişilerle sınırlı olmak üzere yaşlılarda antihipertansif tedavi ile KB değerinin düşürülmesiyle (KB < 150 mmHg düzeyine düşürülmüş ancak 140 mmHg'nin altına inmemiştir) sağlanan yararlarla dair güçlü kanıtlar belirtilmiştir. Dolayısıyla sistolik KB değeri ≥ 160 mmHg olan yaşlılarda SKB değerinin < 150 mmHg'ye düşürülmesi önerisi güçlü bir şekilde kanıta dayalıdır. Bununla birlikte, en azından 80 yaşın altındaki yaşlılarda antihipertansif tedavi SKB için > 140 mmHg değerinde düşürülmeli ve bu kişiler formdaysa ve tedavi iyi tolere ediliyorsa < 140 mmHg değerleri amaçlanmalıdır. Yaşlı hipertansif hastalarda (80 yaşın üstünde) antihipertansif tedavinin etkisine dair doğrudan kanıt 2007 ESH/ESC kılavuzu hazırlanırken henüz mevcut değildi. Aktif tedavi (diüretik indapamid

gerektiğinde ACE inhibitörü perindopril ile desteklenir) ile plasebonun 80 yaş ve üstündeki ve başlangıç SKB değeri ≥ 160 mmHg olan yaşlılarla karşılaştırıldığı HYVET çalışması bulguları daha sonra yayınlandığında,²⁸⁷ SKB için < 150 mmHg (ortalama elde edilen 144 mmHg) değeri amaçlanarak önemli KV olaylarda ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma bildirilmiştir. HYVET çalışmasında fiziksel ve mental durum iyi olan hastalar kasten dahil edilmiş ve 80 yaş ve üstünde çok yaygın görülen hasta ve zayıf kişiler ve ayrıca klinik açıdan önemli ortostatik hipotansiyonlu kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma güvenilirlik izleme kurulu tarafından erken sonlandırıldığından çalışmadaki takip süresi de oldukça kısadır (ortalama 1,5 yıl). Antihipertansif tedavinin yararlı etkilerinin gösterildiği randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) farklı bileşik sınıfları kullanılması sayesinde, diüretikler,^{287,449,454,470,471} beta-blokerler,^{453,454} kalsiyum antagonistleri,^{451,452,460} ACE inhibitörleri⁴⁶⁰ ve anjiyotensin reseptör blokerlerini⁴⁵⁰ destekleyen kanıtlar mevcuttur. İzole sistolik hipertansiyon konusunda yapılan üç çalışmada bir diüretik⁴⁴⁹ veya bir kalsiyum antagonisti kullanılmıştır.^{451,452} Bir prospektif meta-analizde 65 yaşın üstünde veya altındaki hastalarda farklı antihipertansif rejimlerin faydaları karşılaştırılmış ve farklı ilaç sınıflarının yaşlı hastalarda gençlerdekinden farklı etkileri olduğuna dair kanıt bulunmadığı doğrulanmıştır.⁴⁴⁴

6.3.1. Yaşlılarda antihipertansif tedavi strateji önerilerinin özeti

Yaşlılarda antihipertansif tedavi strateji önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
SKB değeri ≥ 160 mmHg olan yaşlı hipertansiflerde, SKB'nin 150 ile 140 mmHg arasına düşürülmesini önermek için güçlü kanıtlar mevcuttur.	I	A	141,265
Zinde olan < 80 yaşındaki yaşlı hastalarda SKB ≥ 140 mmHg değerlerinde antihipertansif tedavi düşünülebilir, tedavi iyi tolere edilirse hedef SKB < 140 mmHg'dir.	IIb	C	-
Başlangıç SKB ≥ 160 mmHg olan 80 yaşın üzerinde kişilerde, iyi fiziksel ve ruhsal durumda olmaları koşuluyla, SKB'nin 150 mmHg ve 140 mmHg aralığına düşürülmesi önerilir.	I	B	287
Kırılgan yaşlı hastalarda antihipertansif tedaviye ilişkin kararların tedaviyi uygulayan hekime bırakılması ve tedavinin klinik etkilerinin izlenmesindeki bulgulara dayandırılması önerilmektedir.	I	C	-
Tedavi gören bir birey 80'li yaşlara geldiğinde, antihipertansif tedavi iyi tolere ediliyorsa tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir.	IIa	C	-
Yaşlılarda tüm hipertansiyon ilaçları önerilir ve kullanılabilir, ancak diüretikler ve kalsiyum antagonistleri izole sistolik hipertansiyonda tercih edilebilir.	I	A	444,449, 451,452

SKB = sistolik kan basıncı.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

6.4. Genç erişkinler

Orta düzeyde yüksek KB'li genç erişkinlerde, sonuçlar bir yıl geciktikten sonra doğrudan girişim çalışmalarındaki kanıtlara dayalı öneriler sunulması hemen hemen mümkün değildir. İsveç'te ilk başta askerlik muayenesinde ortalama 18,4 yaşındayken araştırma yapılan ve medyan 24 yıl takip edilen 1,2 milyon erkekte yapılan önemli bir gözlemsel çalışmadaki bulgular yakın zamanda açıklanmıştır.⁴⁷² SKB'nin toplam mortalite ile ilişkisi U şeklinde olup en düşük değer yaklaşık 130 mmHg'de görülmüş, ancak KV mortalite ile ilişkinin tek düze şekilde arttığı saptanmıştır (KB ne kadar yüksekse risk o kadar yüksektir). Bu genç erkeklerde (arterlerde sertleşme, hastalık yok) DKB'nin toplam ve KV mortalite ile ilişkisi yaklaşık 90 mmHg civarında olduğu düşünülen bir eşik değerle SKB'den daha da güçlüdür. Bu genç erkeklerde toplam mortalitenin yaklaşık %20'si DKB ile açıklanabilmiştir. Genç hipertansif hastalarda bazen DKB'de izole artış görülebilir. Bu genç kişilerde antihipertansif tedavinin faydalarına dair RKÇ kanıtlarının bulunmamasına karşın, ilaçlarla tedavi ihtiyatlı olarak değerlendirilmeli ve özellikle diğer risk faktörleri varsa KB $< 140/90$ mmHg'ye düşürülmelidir. Brakiyal SKB'nin yüksek ancak DKB değerlerinin normal olduğu (< 90 mmHg) kişiler için durum farklıdır. Bölüm 3.1.6 ve 4.2.4'de ele alındığı gibi bu kişilerde sıklıkla normal santral SKB mevcuttur ve yalnızca yaşam tarzı önlemleriyle bu kişilerin takip edilmesi gerekir.

6.5. Kadınlar

Hipertansiyonda yapılan RKÇ'lerde kadınların temsil oranı %44⁴⁷³ olurken tüm KV çalışmaların yalnızca %24'ünde cinsiyete özgü bulgular bildirilmektedir.^{473,474,475} 31 randomize kontrollü çalışmanın cinsiyete göre yapılan bir alt grup analizinde⁴⁷³ erkekler ve kadınlarda benzer KB düşüşleri belirlenmiş ve iki cinsiyette KB düşüşünden farklı düzeylerde koruma elde edildiği veya ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin reseptör blokerleri veya diüretikler/beta-blokerlere dayalı rejimlerin bir cinsiyette diğerine göre daha etkin olduğu yönünde kanıtlar elde edilmemiştir.⁴⁴⁵ Doğurganlık çağındaki kadınlarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri olası teratojenik etkiler nedeniyle kullanılmamalıdır. Renin inhibitörü olan aliskiren için gebelikte maruziyete yönelik hiç vaka raporu bulunmasa da bu uyarı geçerlidir.

6.5.1. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin (OC'ler) kullanımı kullanıcıların yaklaşık %5'inde KB'de küçük ancak anlamlı bazı artışlarla ve hipertansiyon gelişimiyle ilişkilendirilmektedir.^{476,477} Bu çalışmalarda, halen kullanılmakta olanlarla (< 50 ug östrojen içerir, çoğunda 20 ug ila 35 ug aralığında etinil estradiol ve düşük dozda ikinci ve üçüncü jenerasyon progesterinler bulunur) karşılaştırmalı olarak görece yüksek östrojen dozları içeren önceki jenerasyon OKS'ler değerlendirilmiştir. Hipertansiyon gelişme riski OKS'ler kesildiğinde hızlı bir şekilde azalmış ve geçmişte kullanan kişilerde riskin sadece hafifçe arttığı görülmüştür.² Benzer sonuçlar daha sonra PREVENT çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada ikinci ve üçüncü jenerasyon OKS'ler ayrı ayrı değerlendirilmiş olup⁴⁷⁸ ilk artıştan sonra üriner albümin atılımı OKS tedavisi kesildikten sonra durmuştur. Antiminerolokortikoid diüretik etkiye sahip yeni jenerasyon bir progesterin olan drospirenon (3 mg) ile çeşitli dozlarda kombinasyon halinde kullanılan etinil estradiol, tüm gruplarda SKB'yi 1-4 mmHg düşürmüştür.⁴⁷⁹ Maalesef drospirenon'un levonorgestrel'e (ikinci jenerasyon bir sentetik progesterin) kıyasla daha yüksek

venöz tromboembolizm riskine neden olduğu yönünde giderek artan miktarda kanıt mevcuttur.⁴⁸⁰ OKS kombinasyonları ile miyokard enfarktüsü arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup varılan sonuçlar tartışmalıdır. Önceki prospektif çalışmalarda özellikle sigara içen OKS kullanıcıları olmak üzere OKS kullanan kadınlarda akut miyokard enfarktüsü riskinde bir artış gösterilmiş ve bu gözlem daha önce sigara içmiş OKS kullanıcılarını da kapsamıştır.⁴⁸¹ İkinci ve üçüncü jenerasyon OKS'lerin kullanıldığı iki vaka kontrol çalışması mevcut olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{482,483} İsveç'te yapılan büyük ölçekli, popülasyon temelli prospektif bir çalışmada, düşük doz östrojen ve ikinci veya üçüncü jenerasyon progesterin kullanmakta olan, halen OKS kullanan kadınların çoğunda OKS kullanımının miyokard enfarktüsü riskinde artışla ilişkili olmadığı belirlenmiştir.⁴⁸⁴ OKS olarak progesterin kullanılan gözlemsel çalışmalarda veriler miyokard enfarktüsü riskinde artış olmadığını düşündürmektedir.⁴⁸⁵ 30 yıldan uzun bir dönemdeki çalışmaların özetlendiği üç ayrı meta-analiz OKS kullanıcılarında inme riskinin OKS kullanmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir.^{486,487,488} İsrail'de yapılan popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, drospirenon içeren OKS'ler geçici iskemik atak ve inme riskinde bir artışla ilişkilendirilmemiştir.⁴⁸⁹

Hormonal kontraseptiflerin oral dışı yollarla uygulanan (enjektabl, topikal, vajinal) en yeni formülasyonlarına dair sonuç verileri yoktur. Bununla birlikte, transdermal bantlar ve vaginal halkaların benzer yaş grubundaki kontrollere kıyasla venöz tromboz riskinde artışa neden olduğu belirlenmiştir.⁴⁹⁰ Miyokard enfarktüsü ve iskemik inme insidansının OKS kullanıcıları yaş grubunda düşük olsa da OKS'lerin riski mutlak koşullarda küçüktür ancak doğurganlık çağındaki kadınların %30-%45'i OKS kullandığından kadın sağlığı açısından önemli bir etkiye sahiptir. Mevcut önerilerde OKS'lerin her bir hastaya özel riskleri ve yararları dikkate alarak seçilmesi ve başlatılması ifade edilmektedir.⁴⁹¹ KB usulüne uygun yapılan ölçümler kullanılarak değerlendirilmelidir ve hipertansiyon tanısı konulması için bir tek KB ölçümü yeterli görülmemelidir.⁴⁹² 35 yaş ve üstündeki kadınlar hipertansiyon dahil KV risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Hipertansiyonu kontrol edilemeyen kadınlarda OKS kullanımı önerilmemektedir. Hipertansiyonlu kadınlarda OKS kombinasyonunun kesilmesi KB kontrolünde iyileşme sağlayabilir.⁴⁹³ Sigara kullanan ve 35 yaşın üstündeki kadınlarda OKS'ler dikkatli şekilde reçete edilmelidir.⁴⁹⁴

6.5.2. Hormon replasman tedavisi

Hormon tedavisi ve selektif östrojen reseptör modülatörleri KVH'nin birincil veya ikincil önlenmesi için kullanılmamalıdır.⁴⁹⁵ Şiddetli menopoz semptomları için daha genç, premenopozal kadınlara bazen tedavi uygulanıyorsa hormon replasman tedavisinin yararları ve potansiyel riskleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.^{496,497} Menopozal hipertansif kadınlarda hormon replasman tedavisi ile KB'nin artma olasılığı düşüktür.⁴⁹⁸

6.5.3. Gebelik

Gebelikte hipertansif bozukluklar ESC'nin Gebelikte KVH Tedavi Kılavuzunda yakın zamanda incelenmiştir.⁴⁹⁹ Bu konuda randomize kontrollü bir çalışma bulunmadığından öneriler ancak uzman görüşüyle yönlendirilebilir. Gebelikte şiddetli hipertansiyonun (SKB için >160 ve DKB için >110 mmHg) ilaç tedavisinin gerekli ve yararlı olduğu yönünde fikir birliği sağlanmış olmakla birlikte, şiddetli hipertansiyon gelişimine yol açabilecek düşük bir risk dışında, önceden mevcut olan veya gebelik kaynaklı hafif ila orta şiddette artan KB (<160/110 mmHg) için antihipertansif tedavinin

faydaları belirsizdir.⁵⁰⁰ Uluslararası ve ulusal kılavuzlar gebelikte tedaviye başlanması için ilgili eşikler ve KB hedefleri açısından farklılıklar gösterir. 2007 ESH/ESC kılavuzunda² KB $\geq 150/95$ mmHg değeri ile uzun süreli artış görülen gebe kadınların tümünde ilaç tedavisinin düşünülmesi önerisi 1994 ile 2007 yılları arasında, özellikle doğum sonrası dönemde inme şikayetinin olduğu gebelik ile ilişkili hastaneye yatma oranında artan bir eğilim gösteren güncel ABD verileriyle ve şiddetli pre-eklampsi ve eklampsi yaşayarak inme geçiren hastaların analiziyle⁵⁰² desteklenmektedir. Kanıt eksikliğine rağmen, 2013 Görev Grubu, aşağıdaki özelliklere sahip kadınlarda, $\geq 140/90$ mmHg değerlerde, antihipertansif tedaviye erken başlanmasının düşünülmesini tekrar onaylıyor:

- gebelikte hipertansiyon (proteinüri ile birlikte veya değil);
- gebelikteki hipertansiyon ile önceden var olan hipertansiyonun üst üste binmesi;
- gebelik süresince herhangi bir zamanda klinik belirti göstermeyen organ hasarının veya semptomların görüldüğü hipertansiyon.

Gebe hipertansif kadınlarda kullanılacak antihipertansif ilaçlar üzerine yayınlanan önceki kılavuzlardan² sonra ek bilgi sağlanmadığından, metildopa'nın, labetalol'ün ve nifedipin'in, gebelikte kesin olarak test edilmiş tek kalsiyum antagonisti olarak kullanılması yönündeki öneriler doğrulanabilir. Beta-blokerler (gebeliğin başlarında verildiğinde, fetüste büyüme geriliğine sebep olma olasılığı vardır) ve diüretikler (plazma hacminde önceden azalma olmuşa) dikkatle kullanılmalıdır. Yukarıda belirtildiği gibi, renin-angiotensin sistemini (ACE inhibitörleri, ARB'ler, renin inhibitörleri) engelleyen tüm ajanlardan kesinlikle kaçınılmalıdır. Acil durumda (pre-eklampsi) tercih edilen ilaç intravenöz labetalol iken, intravenöz infüzyonda sodyum nitroprusit veya nitroglicerinin kullanımı diğer bir seçenektir. Pre-eklampsinin engellenmesi için düşük dozda aspirin kullanılması oldukça tartışmalı bir konudur. Aspirinin, preeklampsinin önlenmesinde küçük bir faydası olduğunu bildiren geniş bir meta-analiz olmasına rağmen,⁵⁰³ yakın zamanda yapılan iki analiz, zıt sonuçlara varmıştır. Rossi ve Mullin,⁵⁰⁴ pre-eklampsiye ilişkin yüksek risk altında bulunan yaklaşık 5000 kadından ve düşük risk altında bulunan 5000 kadından alınan birleştirilmiş verileri kullanmış ve düşük dozda aspirinin⁵⁰⁵ hastalığın engellenmesine etki etmediğini bildirmiştir. Bununla birlikte, Bujold ve diğerleri, gebe kadınlarda düşük dozda aspirin kullanımının incelendiği RTC'lere dahil olan 11.000'in üzerinde kadından alınan verileri birleştirmiş ve gebeliğin ilk 16 haftasında tedaviye başlayan kadınlarda, pre-eklampsi gelişimi (0,47 göreceli risk) ve şiddetli pre-eklampsi gelişimi (0,09 göreceli risk) göreceli riskinde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı ve belirgin bir azalma gözlemlenmiştir.⁵⁰⁵ Bu uyumsuz verilerle karşı karşıya kalındığından, sadece temkinli önerilerde bulunulabilir: pre-eklampsi riski yüksek olan (önceki gebelikte hipertansiyon, KBH, sistemik lupus eritematoz gibi bir otoimmün hastalık veya antifosfolipid sendromu, tip 1 veya tip 2 diyabet, kronik hipertansiyon) veya preeklampsi için birden fazla orta risk faktörüne sahip olan (ilk gebelik, yaş ≥ 40 , gebelik aralığı >10 yıl, ilk vizitte VKİ ≥ 35 kg/m², ailede pre-eklampsi öyküsü ve çoğul gebelik) kadınlara, gastrointestinal kanama riski düşük olması şartıyla, 12. haftadan bebeğin doğumuna kadar günde 75 mg aspirin alımı önerilebilir.

6.5.4. Gestasyonel hipertansiyonda uzun dönem KV sonuçlar

KV ve metabolik stres nedeniyle gebelik, bir kadının yaşam boyu riskini tahmin etmek için eşsiz bir fırsat sunar; preeklampsi

si, KVH riskinin erken göstergesi olabilir. Yakın zamanda yapılan geniş ölçekli bir meta-analize göre, gebelikten sonraki 5-15 yıl içerisinde takip eden iskemik kalp hastalığı, inme ve venöz tromboembolik vaka riski, pre-eklampsi öyküsü olan kadınlarda yaklaşık iki kat daha fazladır.⁵⁰⁶ Hipertansiyon gelişimi riski ise neredeyse dört kat daha yüksektir.⁵⁰⁷ Erken başlangıçlı pre-eklampsi (gestasyondan 32 hafta önce doğum) olan, ölü doğum yapan veya fetüsünde büyüme geriliği olan kadınlar, en yüksek risk altında olarak kabul edilirler. Hipertansif bozuklukların gelişimi için gebelikten önceki risk faktörleri; büyük gebelik yaşı, yükselmiş KB, dislipidemi, obezite, pozitif KVH aile öyküsü, antifosfolipid sendromu ve glukoz intoleransıdır. Hipertansif bozukluklar, kadınlarda KVH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir.⁴⁹⁵ Bu yüzden, gelecekteki KVH'yi azaltmak için doğumdan sonra yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenli KB kontrolleri önerilmektedir.

6.5.5 Hipertansif kadınlarda tedavi stratejilerinin özeti

Hipertansif kadınlarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hormon tedavisi ve seçici östrojen reseptör modülatörleri önerilmemektedir ve KVH'dan birincil ve ikincil korunma amacıyla kullanılmamalıdır. Nispeten genç perimenapozal kadınlarda şiddetli menapozal semptomların tedavisi için tedavi düşünülüyorsa, faydaları olası risklerine karşı tartılmalıdır.	III	A	495,496
Gebelikte şiddetli hipertansiyonun (SKB >160 mmHg veya DKB >110 mmHg) ilaçla tedavisi önerilir.	I	C	-
KB sürekli $\geq 150/95$ mmHg olan gebe kadınlarda ve gestasyonel hipertansiyon, subklinik OH veya semptomların varlığında KB $\geq 140/90$ mmHg olan gebelerde de ilaç tedavisi düşünülebilir.	IIb	C	-
Yüksek pre-eklampsi riski bulunan kadınlarda, gastrointestinal kanama riskinin düşük olması koşuluyla, 12. haftadan doğuma kadar düşük dozda aspirin tedavisi düşünülebilir.	IIb	B	503,504, 505
Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlarda RAS blokerleri önerilmemektedir ve kaçınılmalıdır.	III	C	-
Metildopa, labetalol ve nifedipin, gebelikte tercih edilen antihipertansif ilaçlar olarak düşünülmelidir. İntravenöz labetalol veya nitroprussit infüzyonu, acil durumlarda (pre-eklampsi) düşünülmelidir.	IIa	B	498

KB = kan basıncı; KDH = kalp damar hastalığı; DKB = diyastolik kan basıncı; OH = organ hasarı; RAS = renin-anjiyotensin aldosteron sistemi; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kaynaklar.

6.6. Diabetes mellitus

Yüksek KB, tip 1 ve tip 2 diyabetin ortak özelliği olup, maskeli hipertansiyon da nadir olmadığından 21 belirgin olarak normotansif diyabetli hastalarda ambulatuvar KB'nin 24 saat boyunca izlenmesi, kullanışlı bir diyagnostik prosedür olabilir. Önceki bölümlerde (4.2.6 ve 4.3.4), antihipertansif tedaviyi <140 mmHg SKB düzeylerinde (yüksek-normal KB) başlatmanın genel faydalarına veya <130 mmHg hedeflerini amaçlamanın yararlarına dair net bir kanıt olmadığı belirtilmiştir. Bunun sebebi, bu durumları doğru bir şekilde araştıran uygun çalışmaların olmamasıdır. Diyabette mikrovasküler hastalık (renal, göz, veya sinirsel) varlığının, tedaviye başlamayı ve daha düşük KB değeri hedeflerini gerektirip gerektirmediği de net değildir. Mikroalbuminüri, tedavi ile geciktirilir veya azaltılır, fakat normotansifleri ve hipertansifleri içeren diyabetik nüfuslarda yapılan çalışmalar, proteinürinin azaltılmasına, şiddetli KV sonuçlarında azalmanın eşlik ettiğini tutarlı bir şekilde gösterememiştir.^{274,276,329} (ayrıca bkz. Bölüm 6.9). ADVANCE çalışmasındaki normotansif ve hipertansif hastalarda,⁵⁰⁸ ve DIRECT çalışmasındaki normotansif tip-1 diyabetli hastalarda, antihipertansif tedavinin diyabetik retinopati üzerinde herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.⁵⁰⁹ Son olarak, antihipertansif ilaçların esasen nöropatiyi etkilemediği gözlemlenmektedir.⁵¹⁰ Bu yüzden, kanıta dayalı öneriler, ortalama SKB'si ≥ 160 mmHg olan diyabetli hastaların hepsinde antihipertansif ilaç tedavisini başlatmak yönündedir. SKB'si ≥ 140 mmHg olan diyabetli hastalarda da, bu değeri kalıcı olarak <140 mmHg'ye düşürmek amacıyla, tedavi önemle önerilir. Bölüm 4.3.4.1'de de belirtildiği gibi, 80 mmHg ile 85 mmHg arasında DKB hedefi, HOT²⁹⁰ ve UKPDS²⁹³ çalışmalarının bulgularıyla desteklenmektedir. Diyabetli hastalarda SKB hedefinin, 140 mmHg'nin ne kadar altında olması gerektiği net değildir, çünkü diyabette KV sonucunun azaltılmasının SKB'nin <140 mmHg'ye düşürülmesiyle sağlandığını gösteren tek geniş ölçekli çalışmada, SKB değeri aslında ortalama 139 mmHg'ye düşürülmüştür.^{270,275} Çeşitli çalışmalarda KV vakalarında oluşan azalma karşılaştırıldığında, benzer SKB farkları için, daha yoğun SKB düşüşünün faydasının, SKB farklarının 139-130 mmHg aralığının aşağı kısımlarına doğru gittikçe kademeli olarak azaldığı belirlenmiştir.³¹⁴ SKB'yi <130 mmHg'ye düşürmenin aksini destekleyici kanıtlar, RKÇ'nin post-hoc analizinden ve İsveç'te yurt çapında kayıt tabanlı olarak gerçekleştirilen, faydaların <130 mmHg'de artmadığını ortaya koyan bir gözlemsel çalışmadan gelmektedir.^{326,511,512} Artmış idrar protein atılımı olan diyabetli hasta vakası ise Bölüm 6.9'da açıklanmıştır.

Antihipertansif ilaçların seçimi, etkinliğe ve tolerabiliteye dayanmalıdır. Bir meta-analize göre tüm antihipertansif ajan sınıfları yararlıdır,³⁹⁴ ve seçim yaparken her defasında tedaviyi amaca uygun hale getirmek için³²⁴ komorbiditeler dikkate alınmalıdır. Diyabette KB kontrolü daha zor olduğundan, tüm çalışmalarda hastaların çoğu kombinasyon tedavisi almıştır. Dolayısıyla, diyabetli hipertansifleri tedavi ederken çoğunlukla kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. RAS blokerlerinin idrar protein atılımı (bkz. Bölüm 6.9) üzerindeki daha büyük etkisi nedeniyle, kombinasyona bir ACE inhibitörü veya bir anjiyotensin reseptör blokörü dahil etmek makul görünmektedir. Bununla birlikte, ONTARGET⁴⁶³ ve ALTITUDE434 çalışmalarında bildirilen risk artışı nedeniyle, iki RAS blokerinin (renin inhibitörü aliskiren dahil) yüksek risk

altındaki hastalara eş zamanlı olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Tiazid ve tiazid benzeri diüretikler yararlıdır ve RAS blokerleriyle birlikte sıkça kullanılırlar. Kalsiyum antagonistlerinin, özellikle bir RAS blokeriyle birleştirildiklerinde yararlı oldukları gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığını bozma potansiyeli olmasına rağmen, beta-blokerler, özellikle KBH ve kalp yetmezliği olan hastalarda, KB kontrolü için kombinasyon tedavisinde yararlıdır.

6.6.1. Diyabet hastalarında tedavi stratejileri önerilerinin özeti

Diyabeti olan hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
SKB \geq 160 mmHg olan diyabetik hastalarda antihipertansif ilaç tedavisine başlaması zorunluysen, SKB \geq 140 mmHg olduğunda da ilaç tedavisine başlanması kuvvetle önerilir.	I	A	275,276, 290-293
Diyabeti olan hastalarda SKB hedefinin <140 mmHg olması önerilir.	I	A	270,275, 276,295
Diyabeti olan hastalarda DKB hedefinin <85 mmHg olması önerilir.	I	A	290,293
Diyabeti olan hastalarda tüm antihipertansif ajan sınıfları önerilir ve kullanılabilir; özellikle proteiniüri veya mikroalbuminüri varlığında, RAS blokerleri tercih edilebilir.	I	A	394,513
Bireysel ilaç seçiminin, eşlik eden hastalıkları dikkate alması önerilir.	I	C	-
Diyabeti olan hastalarda, iki RAS blokerinin eş zamanlı olarak verilmesi önerilmemektedir ve kaçınılmalıdır.	III	B	433

DKB = diyastolik kan basıncı; RAS = renin anjiyotensin sistemi; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.7. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, 2009 yılında sözde harmonize bir tanımlanmış olmasına rağmen, özellikle abdominal obezite tanımlarındaki farklılıklar nedeniyle değişik biçimlerde tanımlanmıştır.⁵¹⁴ Metabolik sendromun, yararlı bir klinik kavram olup olmadığı halen tartışılmaktadır, bunun sebebi büyük ölçüde, bireysel faktörlerin öngörü gücüne herhangi bir katkıda bulunup bulunmadığını kanıtlamanın zorluğudur.^{515,516} Sendrom, yükselmiş KB yokluğunda da tanı konulabiliyor olmasına rağmen, yüksek normal KB ve hipertansiyon, metabolik sendromun sık rastlanan olası bir bileşenidir.⁵¹⁷ Bu durum, hipertansiyonun, yüksek-normal KB ve beyaz önlük hipertansiyonunun, genelde artmış bel çevresi ve insülin direnci ile ilişkilendirilmesiyle de tutarlıdır. Hipertansiyonun metabolik bozukluklarla birlikteliği, global riski artırır ve KB değeri \geq 140/90 mmHg olan bireylere antihipertansif ilaç yazma

(uygun bir yaşam tarzı değişikliği döneminden sonra) önerisi (Bölüm 4.2.3), metabolik bozukluğu olan hipertansif hastalara özel bir dikkatle uygulanmalıdır. KB düşürücü ilaçların, yüksek-normal KB'si olan metabolik sendromlu bireylerdeki KV sonuçları üzerinde yararlı etkisinin olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.^{277,278} Metabolik sendrom genelde bir 'pre-diyabetik' durum olarak kabul edildiği için, RAS blokerleri ve kalsiyum antagonistleri gibi ajanlar, insülin hassasiyetini potansiyel olarak iyileştirdiklerinden veya en azından kötüleştirmediklerinden tercih edilirken, beta-blokerler (vazodilatör beta-blokerler hariç)^{407,409} ve diüretikler, tercihen düşük dozlarda ve sadece ek ilaçlar olarak düşünülmelidir. Diüretikler kullanılırsa, potasyum koruyucu ajan ile birlikte kullanım düşünülmelidir⁴⁰⁹ çünkü hipokaleminin glukoz intoleransını kötüleştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur.⁵¹⁸ Metabolik sendromu olan tüm bireylere, özellikle kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Bu, sadece KB'yi değil aynı zamanda paternin metabolik bileşenlerini iyileştirecek ve diyabetin başlangıcını geciktirecektir.^{369,519,520}

6.7.1. Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda tedavi stratejileri önerilerinin özeti

Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Metabolik sendromu olan tüm bireylere, kilo kaybı ve fiziksel aktiviteyi artırmak başta olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bu girişimler, sadece KB'yi değil aynı zamanda sendromun metabolik bileşenlerini iyileştirecek ve diyabetin başlangıcını geciktirecektir.	I	B	369,519, 520
Metabolik sendrom bir 'pre-diyabetik durum olarak kabul edildiği için, RAS blokerleri ve kalsiyum antagonistleri gibi, insülin hassasiyetini potansiyel olarak iyileştiren veya en azından kötüleştirmeyen antihipertansif ajanlar, tercih edilen ilaçlar olarak düşünülmelidir. Beta-blokerler (vazodilatör beta-blokerler hariç) ve diüretikler, tercihen potasyum koruyucu bir ajan ile birlikte, sadece ek ilaç olarak düşünülmelidir.	IIa	C	-
Antihipertansif ilaçların, metabolik bozukluğu olan hipertansif hastalara, uygun bir yaşam tarzı değişikliği döneminden sonra KB değeri \geq 140/90 mmHg olduğunda, özel bir dikkatle yazılması ve KB değerinin <140/90 mmHg olarak korunması önerilir.	I	B	141
Metabolik sendromlu ve yüksek-normal KB'li bireylerde KB düşürücü ilaçlar önerilmez.	III	A	277,278

KB = kan basıncı; RAS = renin-anjiyotensin sistemi.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.8. Tıkayıcı uyku apnesi

Bu başlık, yakın zamanda ESH ve Avrupa Solunum Derneğinin görüş birliğine vardığı bir belgenin konusu olmuştur.⁵²¹ Özellikle gece hipertansiyonu konusunda tıkayıcı uyku apnesi ve hipertansiyon arasındaki ilişki hakkında bolca doküman mevcuttur. Tıkayıcı uyku apnesinin, geceleri oluşan KB artışı veya KB'nin düşmemesi ile seyreden olguların büyük kısmından sorumlu olduğu gözlemlenmektedir. Birkaç prospektif çalışma, şiddetli tıkayıcı uyku apnesini, ölümcül ve ölümcül olmayan KV vakalar ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkilendirmiş olsa da, bu ilişkinin KAH'dan daha çok inmeyle yakın olduğu ve hafif-orta dereceli tıkayıcı uyku apnesiyle daha zayıf ilişkide olduğunu bildirmektedir.⁵²¹ Gece uykusu sırasında KV ve solunum değişkenlerinin izlenmesinin, dirençli hipertansiyon hastası bireylerde sistematik olarak uygulanıp uygulanmaması gerektiği tartışmaya açıktır ve herhangi bir maliyet verimliliği analizi uygulanmamıştır. Şu anda, gece süresince oluşan KB anormalliklerini gösteren AKBÖ veya gecelik oksimetri bu kompleks yöntemlerden önce gelmelidir. Obezite ve tıkayıcı uyku apnesi arasındaki ilişki nedeniyle, yaygın olarak kilo kaybı ve egzersiz önerilir, fakat ne yazık ki geniş ölçekli kontrollü araştırmalar mevcut değildir.⁵²¹ Kesintisiz pozitif hava yolu basıncı tedavisi, tıkayıcı uyku apnesini azaltmak için başarılı bir prosedürdür; bununla birlikte, mevcut olan dört meta-analize göre, uzatılmış kesintisiz pozitif hava yolu basıncı tedavisinin ambulatuvar KB üzerindeki etkisi çok küçüktür (1-2 mmHg düşüşü).^{522,523,524,525} Bunun sebebi, bu kompleks prosedüre yeterince bağlı kalmamak veya sınırlı takip süresi olabilir fakat 3 yıldan uzun süreli takibi yapılan, yakın zamandaki bir çalışmada pozitif hava basıncı tedavisine devam eden ve tedaviyi bırakan uyku apnesi hastaları arasında, KB'de veya ilaç kullanımında fark olmadığı tespit edilmiştir.⁵²⁶ Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan prospektif iki çalışmada şunlar bildirilmiştir: 1) tıkayıcı uyku apnesi olan normotansif bireyler, 12 yıllık bir takip süresi boyunca hipertansiyon geliştirme riski anlamlı bir artış gösteriyordu⁵²⁷ ve 2) kesintisiz pozitif hava basıncıyla tedavi edilen bireylerde tedavinin yararları gündüz uyku eğilimine sahip kişilerle sınırlı gözükse de⁵²⁷ yeni başlangıçlı hipertansiyon riski daha azdı.⁵²⁸ Sonuç olarak, tıkayıcı uyku apnesinin sağlık üzerindeki potansiyel etkisine rağmen, iyi tasarlanmış tedavi çalışma sayısı çok azdır. Araştırılması gereken diğer iki acil soru ise, tıkayıcı uyku apnesinin hipertansiyonun KV riskini gerçekten arttırıp arttırmadığı ve tıkayıcı uyku apnesine yönelik uzun süreli terapötik düzeltmenin KB ve KV sonuçlarda bir düşüşe yol açıp açmadığıdır.⁵²⁹

6.9. Diyabetik ve diyabetik olmayan nefropati

Gözlemsel çalışmalarda, KB ile KAH'nin ilerlemesi ve olay SDBH durumu arasındaki ilişki, doğrudan ve progresiftir.⁵³⁰ Japon erkek genel nüfusunda da yüksek normal KB, KAH'nin artmış görülme sıklığıyla ilişkilendirilmiştir.⁵³¹ Benzer şekilde, non-

diyabetik nefropati hastalarında uygulanan girişim çalışmalarının metaanalizinde, KAH'nin ilerlemesi ulaşılan KB ile ilişkililiydi ve en yavaş ilerleme 110-119 mmHg aralığında tedavi edilmiş SKB'si olan hastalarda idi.⁵³² Ne yazık ki (bkz. Bölüm 4.3.4.3), bu gözlemsel veriler, KAH hastalarının daha düşük (<125-130 mmHg) veya daha yüksek KB hedefine (<140 mmHg) randomize edildiği üç çalışmanın sonuçlarıyla desteklenememiştir.^{304,305,306} Başlangıç olarak daha düşük KB'ye randomize edilen gruplarda, proteinürinin var olması şartıyla, daha az SDBH vakasının veya ölümün görüldüğü iki kol arasında, bu çalışmaların ikisinin gözlem amaçlı takibi dışında, böbrek yetmezliği ve ölümden fark bulunamadı.^{307,308,313} Diyabetik veya non-diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda, sistolik KB, <140 mmHg'ye düşürülmelidir ve belirgin proteinüri var olduğunda, hGFR'deki değişikliklerin izlenmesi şartıyla, <130 mmHg değerler de elde edilebilir.

Diyalize alınan SDBH hastalarında yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, sistolik/diyastolik KB düşüşüyle⁵³³ KV sonuçlarda, KV ölümden ve tüm nedenlere bağlı mortalitede oluşan azalmayı ortaya koymuştur; bununla birlikte, edinilen mutlak KB değerleri üzerinde bilgi sağlanmamıştır ve mortalitede azalma, sadece kalp yetmezliği olan hastalarda görülmüştür. Bu yüzden, kesin bir KB hedefine ilişkin öneri yapılamamaktadır.

Randomize kontrollü çalışmalardan alınan verilerin gözlemsel analizlerine göre üriner protein atılımındaki değişiklikler renal ve KV sonuçlarının öngörücüleri olduğundan,^{534,535,536} proteinürinin azaltılması (hem mikroalbuminüri hem de belirgin proteinüri) yaygın olarak bir tedavi hedefi kabul edilir. Proteinürinin daha fazla veya daha az agresif azaltımına göre randomize edilen gruplarda, KV veya renal sonuçları karşılaştıran çalışmalardan somut kanıt yine mevcut değildir. Birçok RKC, RAS blokajının, diyabetik nefropatili, non-diyabetik nefropatili ve KVH'li hastalarda albuminürinin azaltılmasında, plasebo veya diğer antihipertansif ajanlardan daha etkin olduğunu^{513,537} ve ayrıca olaya bağlı mikro-albuminürinin engellenmesinde de etkin olduğunu açıkça belirtmektedir.^{329,538} Bu çalışmaların hiçbirinin, KV sonuçları üzerindeki etkileri değerlendirecek yeterli istatistik gücü yoktur.

KB hedeflerine ulaşmak genelde kombinasyon tedavisi gerektirir ve RAS blokerleri, diğer antihipertansif ajanlarla birleştirilmelidir. ACCOMPLISH çalışmasının bir alt analizinde,⁵³⁹ ACE inhibitörünün tiazid diüretik yerine bir kalsiyum antagonistle birleştirilmesinin, serum kreatinin ve SDBH'nin iki katına çıkarılmasının engellenmesinde daha etkinken, proteinürinin engellenmesinde daha az etkin olduğu bildirilmiştir. Bölüm 6.6'da da belirtildiği gibi, iki RAS blokerinin kombinasyonu proteinürinin azaltılmasında potansiyel olarak daha etkili olmasına rağmen, genelde önerilmez.^{434,463} Renal işlevde azalma ve hiperkalemi riskinden dolayı, mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin KAH'de kullanımı, özellikle bir RAS blokeriyle birlikte olduğunda önerilmez.⁵⁴⁰ Serum kreatinin 1,5 mg/dl veya hGFR'nin <30 ml/dak 1,73 m² olması halinde, kıvrım diüretikleri tiazidlerin yerini almalıdır.

6.9.1. Nefropatili hipertansif hastalarda terapötik strateji önerilerinin özeti

Nefropatili olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
SKB'nin <140 mmHg'ye indirilmesi düşünülmelidir.	IIa	B	303,313
Belirgin proteinüri varlığında, hGFR'deki değişikliklerin izlenmesi koşuluyla, SKB değerlerinin <130 mmHg'ya düşürülmesi düşünülebilir.	IIb	B	307,308, 313
RAS blokerleri, albüminürinin azaltılmasında diğer antihipertansif ajanlardan daha etkilidir ve mikroalbuminüri veya aşikar proteinüri varlığında hipertansif hastalarda gereklidir.	I	A	513,537
KB hedeflerine ulaşmak için sıklıkla kombinasyon tedavisi gerekir ve RAS blokerlerinin diğer antihipertansif ajanlarla kombinasyonu önerilir.	I	A	446
Proteinürinin azaltılmasında potansiyel olarak daha etkili olmasına rağmen, iki RAS blokerinin kombinasyonu önerilmemektedir.	III	A	331,433, 463
Aldosteron antagonistleri, böbrek işlevlerinde azalma ve hiperkalemi riski nedeniyle KBH'de özellikle bir RAS blokeriyle kombinasyon halinde önerilmemektedir.	III	C	-

hGFR = hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı; KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; RAS = renin anjiyotensin sistemi; SKB = sistolik kan basıncı

aÖneri sınıfı.

bKanı düzeyi.

cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.9.2. Kronik böbrek hastalığı evre 5

Hipertansiyon, hemodiyaliz hastalarında sık görülen bir bulgudur ve sağ kalımda önemli rol oynar. Hemodiyalize giren hastalarda yüksek KB'nin nasıl yönetileceğine dair ayrıntılı öneriler, nefrolojik bilimsel toplulukların düzenlediği kılavuzlarda mevcut olup, burada sadece birkaç genel değerlendirme yapılacaktır. Bunların birincisi, hemodiyaliz hastalarının yönetimi için doğru KB ölçümünün şart olmasıdır. Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde ölçülen KB, hastanın deneyimlediği ortalama KB'yi yansıtmayabilir. Bu yüzden, evde kendi kendine yapılan KB ölçümünün, hemodiyaliz öncesi KB değerlerine üstünlüğüne dair net kanıtlar olmasının yanında, ölçümlerin nasıl ve nerede yapılması gerektiği sorusu özellikle önemlidir. İkincisi, hemodiyalize alınan hastalarda tedavi ile hedeflenecek KB'nin net bir şekilde belirlenmemiş olmasıdır. Sodyum ve su dengesindeki değişikliklerin KB'yi özellikle değişken hale getirmesi ve düşük KB değerleri elde edilmesinin, ilaç kaynaklı KB kontrolüne değil, kardiyomyopati gibi komplikasyonların varlığına bağlı olabilmesi, diğer zorluklardandır. Bu nedenle, tanıyı koyarken ekokardiyografiden yararlanmak gereklidir. Üçüncüsü, diüretikler dışındaki tüm antihipertansif ilaçların, hemodinamik instabiliteye ve ilacın diyaliz edilebilir kapasitesine göre belirlenen dozlarda, hemodiyaliz hastalarında kullanılabilir olmasıdır. Diyalizdeki manevralarla sağlanan kan hacminde hızlı ve yoğun

azalma sırasında hipotansiyonu en aza indirmek için, hacim kaybındaki hemostatik düzeltmeleri (böbrek yetmezliğinde yerleşik şiddetli bozukluk) engelleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hemodiyaliz alanındaki randomize kontrollü çalışma nadir olup, sayısının artması gerekir. Daha uzun veya daha sık diyaliz tuz kısıtlaması ve kısa diyaliz süresiyle bağlantılı hemodinamik sorunları çözebilir.⁵⁴¹ Antihipertansif tedavi alanındaki RKC'ler, hemodiyaliz hastalarını nadiren kapsamakta olup, daha çok olmaları desteklenmelidir.

6.10 Serebrovasküler hastalık

6.10.1. Akut inme

İnmenin akut safhası sırasında KB yönetimi, bir endişe konusu olmayı sürdürmektedir. Küçük bir çalışmanın (CHHIPS, Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke) sonuçları, akut inmeli ve SKB'si >160 mmHg olan hastalara lizinopril veya atenolol verilmesinin yararlı etkisini ortaya koymuştur.⁵⁴² Aynı durum, akut inmeden sonra 7 gün boyunca verilen kandesartan'ın yararını ortaya koyan ACCESS çalışmasında da mevcuttur.⁵⁴³ İkinci hipotez, 2000'den fazla akut inmeli hastayı kapsayan SCAS çalışmasında düzgün bir şekilde test edilmiştir.⁵⁴⁴ SCAS, yineleyen inme dahil olmak üzere, işlevsel sonuçlar ve KV sonlanım noktaları için nötrdü ve anlamlı yarar gösteren herhangi bir alt grup belirlemedi. Son zamanlarda yapılan bir inceleme, bu zor alanda bize yararlı bir güncelleme sunuyor.⁵⁴⁵

6.10.2. Önceki inme veya GİA

Bölüm 4.2.6 ve 4.3.4.2'de, yakın zamanda (akut olmayan) inme veya geçici iskemik atak (GİA)^{279,296,297} geçiren hastalarda uygulanmış antihipertansif tedavinin (plasebo kontrollü) başlıca üç RKC'sinden alınan verilerin, bir miktar çelişen kanıtlar ortaya koyduğu belirtilmişti. Yineleyen inmenin, KB yüksek-normal aralıkta tedaviyi başlatarak engellenebileceğine veya SKB'nin <130 mmHg'ye düşürülmesine ilişkin kanıt henüz yoktur. İnmenin engellenmesi, antihipertansif tedavinin en tutarlı faydası olduğundan ve farklı ilaç rejimlerinin uygulandığı tüm büyük RKC'lerde gözlemlendiğinden, KB'nin etkin bir şekilde düşürülmesi kaydıyla, inmenin engellenmesi için tüm rejimler kabul edilebilirdir.⁵⁴⁶ Meta-analizler ve metaregresyon analizleri, kalsiyum antagonistlerinin, inmenin önlenmesi üzerinde nispeten daha büyük bir etkinliğinin olabileceğini savunmuştur,^{284,395,421} fakat ikincil inmenin önlenmesi konusunda yapılan iki başarılı çalışmada, diüretik²⁷⁹ veya ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonu kullanılmıştır.^{279,296} Anjiyotensin reseptör blokerlerine karşı çeşitli ilaçların kullanıldığı tekli çalışmalarda ve meta-analizlerde, serebrovasküler koruyucu etkiler de bildirilmiştir.^{547,548}

6.10.3. Bilişsel işlev bozukluğu ve beyaz cevher lezyonları

Japonya'da yakın zamanda, dikkatle yürütülen gözlemsel bir çalışmada, hipertansiyonun öncü vasküler demanstaki önemi doğrulanmıştır,⁵⁴⁹ fakat KB düşüşünün etkileriyle ilgili kanıtlar yetersiz ve kafa karıştırıcıdır. HYVET'in seksenli yaşlardaki hipertansifler üzerine bilişsel alt çalışması ise, takip süresinin çok kısa olması nedeniyle çok az bilgi sağlamıştır ve birlikte uygulanan meta-analiz çok sınırlı yarar ortaya koymuştur.⁵⁵⁰ Bilişsel işlev bozukluğunun engellenmesi ve bilişsel işlev bozukluğu başladığında demansın geciktirilmesi konusunda acilen çalışmalar yapılması gerekmektedir. Beyaz cevher lezyonlarının (MRI'da hiperintensiteler), artmış inme, bilişsel bozulma ve demans riskiyle ilişkili olduğu bilinmesine rağmen (bkz. bölüm 3.7.5), antihipertansif tedavinin, bunların gelişimini değiştirip değiştiremeyeceği yönünde neredeyse hiç bilgi yoktur. PROGRESS'in küçük bir alt çalışması⁵⁵¹ ve yakın zamanda yürütülen bir prospektif gözlemsel çalışma,⁵⁵² beyaz cevher hiperintensitelerini, ağırı duyarlılıklarını, KB'yi düşürerek engellenen mümkün olduğunu savunmakta fakat bu önermenin, geniş bir RKC'de doğrulanması gerekmektedir.

6.10.4. Serebrovasküler hastalık bulunan hipertansif hastalarda tedavi strateji önerilerinin özeti

Serebrovasküler hastalığı olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Akut inmeden sonraki ilk hafta içerisinde, KB seviyesine olursa olsun, KB düşürücü tedavi girişimi önerilmez, ancak çok yüksek SKB değerleriyle karşı karşıya kalındığında klinik yargı kullanılmalıdır.	III	B	544,545
İnme veya GIA öyküsü olan hipertansif hastalarda, başlangıç SKB 140-159 mmHg aralığında olduğunda dahi, antihipertansif tedavi önerilir.	I	B	280,296
İnme veya GIA öyküsü olan hipertansif hastalarda, SKB hedefinin <140 mmHg olması düşünülmelidir.	IIa	B	280,296, 297
İnme veya GIA öyküsü olan yaşlı hipertansif hastalarda, girişim ve hedef SKB değerleri biraz daha yüksek olabilir.	IIb	B	141,265
KB'nin etkin bir şekilde düşürülmesi koşuluyla, inmeden korunmak için tüm ilaç rejimleri önerilir.	I	A	284

GIA = geçici iskemik atak; KB = kan basıncı; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.11. Kalp hastalığı

6.11.1. Koroner kalp hastalığı

Koroner kalp hastalığı birden fazla faktöre bağlı olmakla beraber, KB'nin sürekli olarak yüksek seviyede olmasının önemli bir faktör olduğunun, özellikle yaklaşık 140 mmHg SKB'nin üzerinde belirgin düzeyde artan bir önemi olduğunun altını çizmek gerekir. INTERHEART çalışması, miyokard enfarktüsün popülasyona bağlı riskinin yaklaşık %50'sinden lipitlerin, yaklaşık %25'lik kısmından ise hipertansiyonun sorumlu olduğunu ortaya koydu.⁵⁵³ Başta SKB ve DKB olmak üzere, KAH için birçok risk faktörünün, vücut kitle indeksiyle fazlasıyla ilişkili olduğu bulgusu,⁵⁵⁴ genel popülasyonda görülen obezitenin dizginlenemeyen yükselişini durdurmanın aciliyetine dikkat çekmektedir.

Bölüm 4.2.6 ve 4.3.4.2'de, antihipertansif tedaviyle ilgili randomize kontrollü çalışmaların belirgin KAH'si olan hipertansif hastalarda SKB hedefinin <130 mmHg olması gerektiğine dair tutarlı bir kanıt sağlayamadığı ve yüksek- normal KB ile antihipertansif tedavinin başlatılması gerektiğine dair de tutarlı kanıt bulunmadığı belirtilmişti. Bunların aksine, edinilen KB ve KV sonuçları arasında bir J-eğrisi ilişkisinin varlığına dair şüphe uyandıran birkaç bağıntılı analiz ise, yüksek oranda KAH hastası içeriyordu^{317,318,322,323} ve bir J-eğrisi oluyorsa, bu eğrinin özellikle tikayıcı koroner hastalığı olan hastalarda oluşması mantıksız değildir. Sonuç insidansının, takip ziyaretlerinin başından sonuna kadar tutarlı SKB kontrolü (yani <140 mmHg) ile

ters ilişkili olduğunu ortaya koyan INVEST çalışmasının (hastaların tümü KAH'lydı) post-hoc analiziyle, SKB'yi <140 mmHg'ye indirmeye önermesi dolaylı olarak desteklenmiştir.⁴³⁶ Hipertansif hastalarda hangi ilaçların daha iyi olduğu konusundaysa, yakın zamanda geçirilen bir miyokard enfarktüsünden²⁸⁴ sonra beta-blokerlerin kullanılmasının daha büyük faydaları olduğuna dair kanıt mevcut olup, bu konuda ACE inhibitörleri de başarılı bir şekilde test edilmiştir.^{555,556} Sonrasında, tüm antihipertansif ajanlar²⁸⁴ kullanılabilir. Beta-blokerler ve kalsiyum antagonistleri, anjina vakalarında en azından semptomatik sebepler için tercih edilmelidir.

6.11.2. Kalp yetersizliği

Hipertansiyon, günümüzde neredeyse inme kadar hipertansiyonla ilişkili olduğu bilinen bir komplikasyon olan kalp yetmezliğinin gelişiminde rol oynayabilen önemli risk faktörüdür.⁵⁵⁷ Kalp yetmezliğinin önlenmesi, KB'yi düşüren ilaçlarla³⁹⁵ ilişkili en yaygın yarar olup, bu ilişki çok yaşlı hastalar için de geçerlidir.²⁸⁷ Bu durum, karşılaştırmalı çalışmalar yapılarak diüretikler, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve belirgin bir şekilde daha az etkili olan kalsiyum antagonistleri ile (en azından diüretiklerin yerine kullanıldıklarında) gözlemlenmiştir.³⁹⁵ ALL-HAT⁴⁴⁸ çalışmasında, ACE inhibitörünün diüretikten daha etkili olduğu belirlenmiştir fakat çalışma tasarımı, başlangıçta diüretiklerin bırakılmasını gerektirmiştir ve erken kalp yetmezliği episodlarındaki küçük fazlalık bundan kaynaklanmış olabilir. TRANSCEND⁵⁵⁸ ve PROFESS²⁹⁷ çalışmalarında, anjiyotensin reseptör blokleri, kalp yetmezliği sebepli yatarak tedaviyi, plasebo kullanılan grubun (tedavi, non-RAS-bloker ajanlarından oluşuyordu) altına düşüremedi. ONTARGET⁴⁶³ çalışmasında ise, anjiyotensin reseptör blokerinin ACE inhibitöründen (anlamlı bir fark olmasa da) daha az etkili olduğu gözlemlendi. Kalp yetmezliği olan hastalarda hipertansiyon öyküsü yaygınken, kalp yetmezliğinin SV sistolik işlev bozukluğu ile birlikte geliştiği hastalarda yükselmiş KB olmayabilmektedir. Özellikle KB düşüşünün etkilerini ölçmek amacıyla, bu hastalarda RKÇ yapılmamıştır (çoğu antihipertansif tedavi çalışmasında kalp yetmezliği olan hastalar genelde hariç tutuldu.) Bu hastalara beta-blokerlerin, ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin verilmesini destekleyen kanıtlar, bu ajanların, KB düşüşünün değil (gerçekten de bu çalışmaların bir kaçında KB değişikliği bildirilmedi),⁴¹¹ sempatik sistemin ve RAS'in sebep olduğu kardiyak aşırı uyarılmayı düzeltmeyi amaçladığı çalışmalardan elde edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda uygulanan 10 prospektif gözlemsel çalışmanın metaanalizinde, daha yüksek SKB'nin, daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁵⁵⁹ Hipertansiyon, korunmuş SV ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında daha yaygındır. Bununla birlikte, özellikle bu hastaları kapsayan sonlanım çalışmalarında, olasılıkla KB düşürücü ajanların kullanıldığı geniş bir arka plan tedavisi aldıklarından, sadece bir kaç hastada kontrol altına alınamamış hipertansiyon vardı. Bu çalışmalardan biri olan I-PRESERVE'de⁵⁶⁰ anjiyotensin reseptör antagonisti irbesartan, plaseboyla karşılaştırıldığında, KV olayları azaltmada başarısız oldu. Bununla birlikte, mevcut antihipertansif tedaviyi (%25 ACE inhibitörü içeren) en iyi düzeye çıkarmak için randomize tedavi eklendi ve başlangıç KB'sinin sadece 136/76 mmHg olduğunu düşürürsek, SKB'yi 140 mmHg'nin daha altına düşürmenin herhangi bir yarar sağlayıp sağlamayacağına dair soru daha da güçlendi.

6.11.3. Atriyal fibrilasyon

Hipertansiyon, hem Avrupa'da hem ABD'de, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda en yaygın eşlik eden durumdur.⁵⁶¹ Yüksek-normal

KB dahi atriyal fibrilasyon⁵⁶² gelişimiyle ilişkilidir ve hipertansiyon geri döndürülebilir bir neden olarak değerlendirilebilir.¹⁵⁴ Hipertansiyonun ve antihipertansif tedavinin, atriyal fibrilasyon ile ilişkileri, yakın zamanda bir ESH çalışma grubunun makalesinde incelendi.⁵⁶³ Atriyal fibrilasyonu olan hipertansif hastalar, tromboemboli riski açısından yeni ESC kılavuzlarında⁵⁶⁴ belirtilen skora göre değerlendirilmelidir ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa inmeyi ve diğer embolik olayları engellemek amacıyla hastaların çoğunluğu oral antikoagulan almalıdır.⁵⁶⁵ Mevcut tedavi, K vitamini antagonistlerini temel almaktadır ama yeni ilaçlar olan doğrudan trombin inhibitörlerinin (dabigatran) veya faktör Xa inhibitörlerinin (rivaroksaban, apiksaban), varfarin'e göre ikinci derecede olmadığı ve bazen üstün olduğu ortaya konulmuştur.^{561,563} Bu ilaçların klinik çalışmalar dışındaki değerlerinin ortaya konulması gerekse de bu halen terapötik çağın ümit verici yeniliklerindedir. Antikoagulan tedavi alan hastalarda, KB'nin iyi kontrolü, kanama vakalarının azaltılmasında ek avantaj sağlar.⁵⁶⁶ Çoğu hastada, atriyal fibrilasyonda ventriküler hız yüksektir.⁵⁶⁵ Bu yüzden, beta-blokerler ve non-dihidropridin kalsiyum antagonistleri, atriyal fibrilasyon ve yüksek ventriküler hızı olan hastalarda antihipertansif ajanlar olarak önerilir. Atriyal fibrilasyonun sonuçları arasında, artmış genel mortalite, inme, kalp yetmezliği ve yatarak tedavi bulunur; bu yüzden, yeni atriyal fibrilasyonun engellenmesi veya geciktirilmesi istenir.¹⁵⁴ SVH'li ve hipertansiyonlu hastalarda yapılan çalışmaların ikincil analizleri^{567,568} beta-bloker (atenolol) veya kalsiyum antagonisti (amlodipin) tedavisiyle karşılaştırıldığında, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (losartan, valsartan), atriyal fibrilasyonun ilk oluşumunu engelleyebileceğini göstermiştir ve bu sonuçlar, kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan benzer analizlerle tutarlıdır.^{569,570,571} Bu bulgu, yerleşik aterosklerotik hastalığı olan yüksek riskli hastalarda, TRANSCEND⁵⁵⁸ ve PROFESS²⁹⁷ gibi daha yakın zamanda gerçekleştirilen bazı çalışmalarla doğrulanmamıştır ve yerleşik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda gerçekleştirilen ACTIVE I çalışmasında, irbesartan sağ kalımı artırmamıştır.⁵⁷² Anjiyotensin reseptör blokerleri, paroksizmal veya persistan atriyal fibrilasyonun yinelenmesini engellememiştir (CAPRAF,⁵⁷³ GISSI-AF,⁵⁷⁴ ANTIPAF çalışmaları⁵⁷⁵). Mevcut verilerin heterojenliği dikkate alınarak, ARB'lerin yararlı etkilerinin, sol ventrikül hipertrofisi veya işlev bozukluğu⁵⁷⁶ gibi yapısal kalp hastalığı olan ya da genel olarak yüksek risk altında olan fakat atriyal fibrilasyon öyküsü bulunmayan hipertansif hastalarda, atriyal fibrilasyon oluşumunu engellemek ile sınırlı olabileceği öne sürülmüştür.⁵⁶⁸ Kalp yetmezliği olan hastalarda, beta-blokerler⁵⁷⁷ ve mineralokortikoid antagonistleri⁵⁷⁸ de atriyal fibrilasyonu engelleyebilir. Bu önerme, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin, kalsiyum antagonistlerine kıyasla, daha düşük atriyal fibrilasyon riskiyle ilişkilendirildiğini bildiren ve İngiltere'deki yaklaşık 5 milyon hasta kaydını içeren bir genel uygulama veri tabanının bulguları tarafından da dolaylı olarak destekleniyor.⁵⁷⁹ Bu durum, kalp yetmezliğinde beta-blokerler için de ortaya konulmuştur. Bu yüzden, kardiyak uç organ hasarı olan hipertansif hastalarda atriyal fibrilasyonun oluşumunu önlemek için, bahsedilen ajanlar tercih edilen antihipertansif ajanlar olarak kabul edilebilirler.

6.1.1.4. Sol ventrikül hipertrofisi

2009 ESH yeniden değerlendirme belgesi,¹⁴¹ özellikle konsantrik tip olan SVH'nin, 10 yıl içinde %20'den yüksek bir KVH riskiyle (yüksek KV riskle) ilişkilendirilmesinin sebebine ilişkin kanıtları özetlemiştir. Başta LIFE çalışması olmak üzere³³⁰ birkaç küçük çalışma, SVH azalmasının, KB düşüşüyle yakından ilişkili olduğunu

bildirmiştir. Benzer KB düşürme durumları için, randomize karşılaştırmalı çalışmalarda, anjiyotensin reseptör blokerlerinin, ACE inhibitörlerinin ve kalsiyum antagonistlerinin, beta-blokerlerden daha etkili olduğu belirlenmiştir.⁵⁸⁰ Sadece SVH'li hipertansif hastaları seçen LIFE çalışmasında, SV kitlesinin tedavi yoluyla azalması,²⁶¹ KV vakalarındaki azalmayla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Bu konu, Bölüm 8.4'de daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

6.1.1.5 Kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda tedavi stratejilerinin özeti

Kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
KKH'sı olan hipertansif hastalarda, SKB hedefi <140 mmHg olarak düşünülmelidir.	Ila	B	141,265
Yakın zamanda miyokart enfarktüsü geçirmiş hipertansif hastalarda, beta-blokerler önerilir. Diğer KKH durumlarında, tüm hipertansif ajanlar kullanılabilir fakat semptomatik nedenler için (anjina) beta-blokerler ve kalsiyum antagonistleri tercih edilmelidir.	I	A	284
Diüretikler, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve/veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri, kalp yetersizliği veya şiddetli SoV işlev bozukluğu olan hastalarda mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltmak için önerilir.	I	A	411
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda, tek başına antihipertansif tedavinin veya herhangi bir özel ilacın yararlı olduğuna dair kanıt yoktur. Ancak, hem bu hastalarda hem de hipertansiyonu ve sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, SKB'yi yaklaşık 140 mmHg'ye düşürmek düşünülebilir. Semptomları rahatlatmaya yönelik bir tedavi (diüretiklerle konjesyon, beta-blokerlerle yüksek kalp atış hızı vb.) de düşünülmelidir.	Ila	C	-
ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (eğer kalp yetersizliği de mevcutsa, beta-blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri), yeni veya yinelenen atriyal fibrilasyon riski altındaki hastalarda düşünülmelidir.	Ila	C	-
SVH'li tüm hastaların, antihipertansif ajanlar alması önerilir.	I	B	458
SVH'li hastalarda, SVH'yi geriletme becerisi daha yüksek olan ajanlardan, yani ACE inhibitörlerinden, anjiyotensin reseptör blokerlerinden ve kalsiyum antagonistlerinden biriyle tedaviye başlanması düşünülmelidir.	Ila	B	580

ACE = anjiyotensin dönüştürücü enzim; EF = ejeksiyon fraksiyonu; KKH = koroner kalp hastalığı; SKB = sistolik kan basıncı; SoV = sol ventrikül; SVH = sol ventrikül hipertrofisi
^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.12. Ateroskleroz, arterioskleroz ve periferik arter hastalığı

6.12.1. Karotis ateroskleroz

2007 ESH-ESC kılavuzları,² karotis aterosklerozun ilerlemesinin, KB'yi düşürerek geciktirilebileceği, fakat kalsiyum antagonistlerin diüretiklerden ve beta-blokerlerden daha etkili¹⁸⁸ ACE inhibitörlerinin ise diüretiklerden daha etkili olduğu sonucuna vardılar.⁵⁸¹ Kalsiyum antagonistlerinin, karotis İMK üzerinde RAS blokerlerinden daha etkili olup olmadıklarına dair çok az veri vardır.

6.12.2. Artmış arteriyel sertlik

Tüm hipertansif ajanlar arteriyel sertliği azaltır, çünkü KB'nin düşürülmesi arteriyel duvarın sert bileşenleri üzerindeki yükü alır ve PWV'nin pasif olarak azalmasını sağlar. Randomize kontrollü çalışmalar üzerinde yeni yapılan bir meta analize ve meta regresyon analizine göre, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri PWV'yi azaltmaktadır.^{582,583} Bununla birlikte, yüksek kaliteli ve uygun şekilde desteklenen RKC'lerin eksik olması nedeniyle, arteriyel sertlik üzerindeki etki açısından diğer antihipertansif ajanlara göre üstün olup olmadıkları net değildir. PWV ile ölçülene göre, RAS blokerlerinin arteriyel sertliği azaltma becerisi, KB'yi azaltma becerisinden bağımsız görünmektedir.^{582,583,584} Ancak, amlodipin- valsartan kombinasyonunun, santral SKB'yi, amlodipin-atenolol kombinasyonundan daha etkin bir şekilde düşürmesine rağmen, EXPLOR çalışmasında, her iki kombinasyonun da PWV'yi, 24 haftalık süre boyunca anlamlı bir fark olmadan 0,95 m/s'ye düşürdüğü görülmüştür.³⁹⁹ Ayrıca hafif-orta dereceli hipertansiyon üzerine randomize bir çalışmada, 1 yıllık tedavinin ardından, vazodilatör beta-bloker nebivolol, santral nabız basıncını, non-vazodilatör beta-bloker metoprolol'dan daha büyük oranda düşürmüştü fakat her iki ilaçta da artış indeksinde veya karotis-femoral PWV'de anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir.⁴⁰⁶ Arteriyel sertliğin azaltılmasıyla KV olayların azalması arasındaki ilişki ilerlemiş böbrek hastalığı olan az sayıda kişi üzerinde gerçekleştirilen tek bir çalışmada bildirilmiştir.⁵⁸⁶

6.12.3. Periferik arter hastalığı

UKPDS çalışmasının prospektif gözlemsel analizi,⁵⁸⁷ diyabetli hastalarda periferik arter hastalığıyla bağlantılı amputasyon ve ölüm ile tedaviyle elde edilen SKB arasında ters ve güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.³¹⁵ Periferik arter hastalığı olan hastalarda, antihipertansif ajan seçimi, gerçek KB kontrolünden daha az önemlidir.¹⁹⁹ ACE inhibitörleri, HOPE çalışmasına⁵⁸⁸ katılan periferik arter hastalığı olan 4000'den fazla hastanın bir alt grup analizinde yarar göstermiştir ama, ACE inhibitörü alan koldaki KB, karşılaştırılan koldan daha düşük değerdeydi. Periferik arter hastalığı olan hastalarda beta-bloker kullanımının, klodikasyon semptomlarını kötüleştirilebileceğine dair endişeler mevcuttur. Hafif-orta dereceli ekstremite iskemisi olan periferik arter hastaları üzerine yayınlanan iki meta-analiz, beta-bloker alımının, periferik arter hastalığı semptomlarının alevlenmesiyle ilişkilendirilmesini doğrulamamıştır.^{589,590} Renal arter stenozu insidansı, periferik arter hastalığı olan hastalarda artmıştır. Dolayısıyla, bu

hastalarda dirençli hipertansiyon ile karşılaşıldığında, bu tanı dik-kate alınmalıdır.⁵⁸⁷

6.12.4. Ateroskleroz, arterioskleroz ve periferik arter hastalığı olan hipertansif hastalar için törepatik tedavi önerilerinin özeti

Ateroskleroz, arteriyoskleroz ve periferik arter hastalığı olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Karotis aterosklerozu varlığında, kalsiyum antagonistleri ve ACE inhibitörlerini reçetelenmesi düşünülmelidir, çünkü bu ajanların aterosklerozun ilerlemesini diüretikler ve beta-blokerlerden daha etkili geciktirdikleri gösterilmiştir.	IIa	B	186,581
NDH'si 10 m/s'nin üzerinde olan hipertansif hastalarda, KB'nin sürekli olarak 140/90 mmHg'nin altında tutulması koşuluyla, tüm antihipertansif ilaçlar düşünülmelidir.	IIa	B	138,582, 586
PAH'li hipertansif hastalarda; miyokart enfarktüsü, inme, kalp yetersizliği ve KV ölüm riskinin yüksekliği nedeniyle <140/90 mmHg hedefine ulaşmak için antihipertansif tedavi önerilir.	I	A	284
Dikkatli bir izlem gerektirmekle birlikte, beta-blokerler de PAH'li hastalarda arteriyel hipertansiyonun tedavisi için düşünülebilir, çünkü kullanımları PAH semptomlarının alevlenmesiyle ilişkili gibi görünmemektedir.	IIb	A	589,590

ACE = anjiyotensin dönüştürücü enzim; KB = kan basıncı; KV = kardiyovasküler; NDH = nabız dalga hızı; PAH = periferik arter hastalığı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.13. Seksüel işlev bozukluğu

Seksüel işlev bozukluğu, hipertansif bireylerde normotansif bireylerden daha yaygın olup mevcut bilgiler çoğunlukla erkeklerle ilgilidir. Erektile işlev bozukluğu, bağımsız bir KV risk faktörü ve klinik belirti göstermeyen veya klinik organ hasarı için erken bir diyagnostik gösterge olarak kabul edilir.⁵⁹¹ Bu yüzden, hastanın tam öyküsünde seksüel işlev bozukluğu yer almalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri, erektil fonksiyonu iyileştirebilir.⁵⁹² Daha eski antihipertansif ilaçlarla karşılaştırıldığında, yeni ajanların (anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ve vazodilatör beta-blokerler), erektil fonksiyon üzerinde nötr veya hatta yararlı etkileri bulunmaktadır.⁵⁹³ Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, hipertansiflere, çoğul ilaç rejimlerinde dahi (alfa-blokerler hariç tutulabilir, nitrat verilmemelidir) güvenle verilebilir⁵⁹⁴ ve antihipertansif tedaviye uyumu artırabilir. Hipertansiyonun ve antihipertan-

sif tedavinin kadın cinsel fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair araştırmalar henüz başlangıç aşamasında olup, desteklenmelidir.

6.14 Dirençli hipertansiyon

Uygun yaşam tarzı tedbirlerinin yanında bir diüretigin ve farklı sınıflara ait diğer iki antihipertansif ilacın (mineralokortikoid reseptör antagonisti içermek zorunda değildir) yeterli dozlarda kullanımını içeren bir tedavi stratejisinin, SKB ve DKB değerlerini, sırasıyla 140 mmHg ve 90 mmHg'nin altına düşürmemesi halinde, hipertansiyon, tedaviye dirençli olarak tanımlanır. İncelenen nüfusa ve medikal tarama düzeyine bağlı olarak, dirençli hipertansiyon görülme sıklığının, tüm hipertansif nüfusunun %5'i ile %30'u arasında olduğu bildirilmekle beraber, %10'un altındaki rakamların gerçek görülme sıklığını daha gerçekçi yansıttığı düşünülmektedir. Dirençli hipertansiyon, yüksek KV ve renal olay riskiyle ilişkilidir.^{597,598,599,600}

Dirençli hipertansiyon, gerçek veya sadece gözle görünür ya da sahte olabilir. Sahte dirençli hipertansiyonun sıkça görülen bir sebebi, önerilen tedavi rejimine bağlı kalamamaktır ve bu, dünya hipertansif nüfusunda düşük KB kontrolü oranından sorumlu olan, herkesin bildiği yaygın bir fenomendir. Ancak, KB kontrolünün yetersizliği şunlara da bağlı olabilir: 1) KB ölçüm prosedürüne karşı uyarılma reaksiyonunun persistansı sebebiyle ofis KB değerlerinde artış (ofis dışında KB artışı görülüyorsa) 2) geniş kollarda küçük kaf kullanımı nedeniyle damarın yetersiz kompresyonu; 3) kol arterinin oklüzyonunu engelleyen psödo-hipertansiyon, yani belirgin arteriyel sertleşme (özellikle fazlaca kireçlenmiş arterleri olan yaşlılarda daha yaygındır). Gerçek dirençli hipertansiyon ise şunlardan kaynaklanabilir: 1) obezite veya fazla kilo alımı, aşırı alkol tüketimi (aşırı içki içme şeklinde de olabilir) ve yüksek sodyum alımı gibi yaşam tarzı faktörleri; bu faktörler, sistemik vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu yoluyla ve obezite durumunda, insülin direncinin ve artmış insülin seviyesinin sempatik sistemi uyaran etkileri nedeniyle, antihipertansif ilaçların KB düşürücü etkisini engelleyebilir; 2) vazopresör veya sodyum tutucu maddelerin kronik alımı; 3) olasılıkla nokturnal hiposkinin, kemoreseptör uyarımının ve uyku yoksunluğunun, uzun süre devam eden vazokonstriktör etkisi olabileceğinden, tıkaçıcı uyku apnesi (her zaman olmasa da genelde obeziteyle ilişkilendirilir),⁵²¹ 4) hipertansiyonun saptanmamış ikincil biçimleri; 5) özellikle renal fonksiyonu içerdiğinde veya arteriyoller duvar-lumen oranında belirgin artışa veya geniş arter gerilebilirliğinde azalmaya yol açtığında, ilerlemiş ve geri döndürülemeyen organ hasarı. Dirençli hipertansiyona doğru bir tanılama yaklaşımı için, hastanın öyküsü (yaşam tarzı özelliklerini içeren) hakkında ayrıntılı bilgi, özenli bir fizik muayene ve ilişkili risk faktörlerini, organ hasarını, glukoz metabolizmasındaki ve sodyum tutulumu yoluyla KB düşürücü ilaçların etkisini engelleyen ileri renal işlev bozukluğundaki değişiklikleri tespit etmek için laboratuvar testleri gereklidir. Hipertansiyonun ikincil bir sebebi olması olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır: birincil aldosteronizm, yıllar önce inanılandan daha sık olabilir⁶⁰¹ ve aterosklerotik yapıda renal arter stenozlarının yaşlılar arasında oldukça yaygın olduğu ortaya konulmuştur. Son olarak, sadece sahte direnci saptamak amacıyla değil, aynı zamanda KB yükselmesini ve bunu takip eden tedavi değişikliklerinin etkisini de daha iyi ölçmek amacıyla, düzenli olarak ambulatuvar KB izlemiş uygulanmalıdır.^{598,602} Klinik uygulamada, tedaviye uyumun düşük olduğunun belirlenmesi özellikle zor olabilir, çünkü:

1) hastanın verdiği bilgiler yanıltıcı olabilir ve 2) tedaviye uyumu objektif olarak ölçme yöntemlerinin, günlük ilaçlara uygulanabilirliği azdır. Sağlıklı bir yaşam tarzının yanında, hastanın ilaçlar hakkında genel olarak olumsuz hislerini ifade etmesi de bir ipucu sağlayabilir. Sonuç olarak, doktorlar, tüm mevcut ilaçların alımını durdurmayı ve yakın tıbbi gözetim altında daha basit bir tedavi rejimiyle yeniden başlamayı düşünmek zorunda kalabilir. Bu yaklaşım, etkisiz ilaçların faydasız kullanımını da engelleyebilir. Avrupa ülkelerinin çoğunda, hipertansiyon için yatarak tedavi uygun görülmesi de, antihipertansif ilaçların KB etkisini sıkı bir denetim altında kontrol etmek için hastanede birkaç gün kalmak gerekli olabilir. Dirençli hipertansiyon, diüretik dozu artırıldığında (aşağıya bakın), KB düşüşü sergileyebilse de, bu durumdaki hastaların çoğu için üçten fazla ilaç kullanımı gereklidir. Geniş ölçekli çalışmaların ve gözlemsel çalışmaların alt grup analizleri, mevcut üç ilaç rejiminden kısmen veya tamamen farklı etki mekanizmasına sahip tüm ilaç sınıflarının, en azından bazı dirençli hipertansif bireylerde KB'yi düşürebileceğine dair kanıt sağlamıştır.⁶⁰³ Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin, yani düşük dozlarda (25-50 mg/gün) bile olsa spironolakton veya eplerenon kullanımının, alfa-1 blokleri doksazosin kullanımının ve diüretik dozda daha fazla artışın,^{604,605,606,607,608} renal fonksiyonun bozulmuş olması halinde tiazidlerin veya klortalidonun yerine kıvrım diüretiklerin kullanımının iyi cevapla sonuçlandığı bildirilmiştir. Kan hacminin, refrakter hipertansiyonda yükselebileceği dikkate alındığında,⁶⁰⁹ kullanımı hiperkalemiyi destekleyebilmesine ve hGFR'de belirgin düşüş olan hastalarda endike olmamasına rağmen, amilorid'in etkisi daha önce verilmiş olan tiazidin veya tiazid benzeri diüretigin etkisine katkıda bulunabilir. Spironolakton'a veya eplerenon'a KB cevabından, genelde dirençli hipertansiyona eşlik eden yükselmiş plazma aldosteron düzeyleri sorumlu olabilir. Bunun sebebi, aldosteron salgısının RAS bloğuyla ilişkili erken düşüşü atlatması⁶¹⁰ veya tespit edilmemiş birincil aldosteronizm olabilir. Eski bir rapordan farklı olarak,⁶¹¹ dirençli hipertansiyonda endotelin antagonistlerinin klinik KB'yi etkin bir şekilde düşürdüğü gözlemlenmemiştir ve kullanımları aynı zamanda yüksek oranda yan etkilerle ilişkilendirilmiştir.⁶¹² Yeni KB düşürücü ilaçlar ise (nitrik oksit vericiler, vazopresin antagonistleri, nötr endopeptidaz inhibitörler, aldosteron sentaz inhibitörleri, vb.) yeni araştırılmaya başlanmıştır.⁶¹³ Bunlar dışında, dirençli hipertansif hastaların ilaç tedavisine ilişkin yeni yaklaşım şu anda mevcut değildir.

6.14.1. Karotis baroreseptör stimülasyonu

İmplant edilen cihazlar aracılığıyla karotis sinüs sinirlerinin kronik alan elektrikli stimülasyonunun, dirençli hipertansif bireylerde SKB ve DKB değerlerini azalttığı kısa süre önce bildirilmiştir.^{614,615,616} Başlangıç KB değerleri çok yüksek olduğunda düşüş oldukça belirgindir ve etki ambulatuvar KB'yi de kapsayacak şekilde 53 haftaya kadar devam etmektedir.⁶¹⁵ Bununla birlikte, şimdiye kadar yapılan uzun süreli gözlemler, sadece sınırlı sayıda hastayı içermiştir. Prosedürün kalıcı etkinliğini doğrulamak için, KB artışı çoğul ilaç tedavilerine cevap vermeyen çok sayıda bireyden alınacak daha ayrıntılı verilere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar sadece birkaç tane yerel ve tedavi edilebilir yan etki bildirilmiş olsa da (enfeksiyon, sinir hasarı, glassofaringeal sinir kökünde ağrı, vb.), bu yöntemin kesin olarak güvenli olduğu sonucuna varmak için, daha geniş bir veri tabanı gerekmektedir.

Stimülasyon cihazlarının cerrahi implantasyonu ile ortaya çıkan uyumsuzluğu azaltmak ve uyarımı sağlayan pilin süresini uzatmak için sürmekte olan teknik gelişmeler test edilmektedir.

6.14.2. Renal denervasyon

Dirençli hipertansiyona karşı büyümekte olan ilaçsız bir tedavi yaklaşımı da, femoral arter içerisinde perkütan yolla yerleştirilen çeşitli tasarımlarda yapılan radyo frekanslı ablasyon kateterleri aracılığıyla, renal arter boyunca devam eden renal sinirlerin bilateral yıkımıdır.^{617,618,619,620,621} Renal denervasyonun mantığı, renal vasküler direnç, renin salınımı ve sodyum geri emilimi üzerindeki sempatik etkilerin öneminde, hipertansif hastaların böbrekte ve diğer organlarda sergilediği artmış sempatik tonusta^{622,623,624} ve deney hayvanlarında belgelenmiş olan renal afferent liflerin presör etkisinde yatar.^{625,626} Prosedürün ofis KB'sinde düşüşe yol açtığı, bu düşüşün genel olarak bir yıl sonra da sürdüğü, az sayıda hastada ise denervasyon işleminden itibaren iki ve üç yıl boyunca devam ettiği ortaya konulmuştur. Ambulatuvar ve evde KB⁶²⁷ ve antihipertansif ilaç ihtiyacında sınırlı düşüş gözlemlenirken, arteriyel sertliğin azalması, SVH'nin ve diyastolik işlev bozukluğunun geri dönüşü, renal koruma ve glukoz toleransının artması gibi ek faydalara dair kanıtlar elde edilmiştir.^{628,629,630} Kateterizasyon prosedürüyle ilişkili nadir sorunlar (lokal hematoma, damar diseksiyonu, vb.) hariç, renal fonksiyonla ilgili majör komplikasyon veya kötüleşme bildirilmemiştir. Renal denervasyon yöntemi şu anda ümit vericidir fakat en iyi olası ilaç tedavilerine karşı güvenliliğini ve sürekli etkinliğini kesin olarak belirlemek için uygun şekilde tasarlanmış, uzun süreli karşılaştırmalı çalışmalarından edinilecek ek verilere ihtiyaç vardır. Renal denervasyonu neyin etkin veya etkisiz kıldığını anlamak da (hasta özellikleri veya sempatektomi alamama), bu yöntemle cevap verme olasılığı az olan bireylerde prosedürden kaçınmak açısından önemlidir. Daha fazla ayrıntı için, ESH'nin renal denervasyon hakkındaki makalesine başvurulmalıdır.⁶³¹

6.14.3. Diğer girişimsel yaklaşımlar

Bu alandaki araştırmalar aktif olarak sürmekte olup, yeni girişimsel prosedürler üzerinde çalışılmaktadır. Örneğin, venöz-arteriyel fistül oluşturarak cerrahi müdahale aracılığıyla nörovasküler dekompresyon uygulanması üzerinde çalışılmaktadır; 2 yıldan sonra atenüasyon etkisine sahip olmakla birlikte, bu yöntemin bir kaç şiddetli dirençli hipertansiyonda KB'yi düşürdüğü belirlenmiştir (olasılıkla santral sempatik aşırı aktiviteyi düşürerek).⁶³² Renal ablasyon prosedürünü kısaltmak ve radyofrekans dışında, örneğin, ultrason ile renal denervasyon sağlamak için de yeni kateterler mevcuttur.

Genel olarak, özellikle yüksek risk altındaki dirençli hipertansif hastalarda, KB kontrolü için ek antihipertansif ilaçların etkisiz olduğu tamamen belgelendikten sonra, renal denervasyon ve karotis baroreseptör stimülasyonu uygulanabilir. FEVER ve VALUE çalışmalarından yakın zamanda elde edilen ve çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda KV riskin, 1) başlangıç randomize tekli ilaç tedavisi alan hastalardan daha yüksek olduğuna ve 2) KB düşüşünün sonucu olarak azalmadığına dair kanıtlar dikkate alındığında, her iki yaklaşım için de, azalmış KV morbid ve ölümcül vaka insidansının KB düşüşlerine eşlik edip etmediğini belirlemek çok önemlidir.^{633,634} Bu, üzerinde uygun bir şekilde çalışılması gereken

riskin geri dönüş olasılığını artırır.

6.14.4. Dirençli hipertansiyonda izleme

Dirençli hipertansiyonu olan hastalar yakından izlenmelidir. Ofis KB sık aralıklarla, ambulatuvar KB ise en az yılda bir kez ölçülmelidir. Evde KB ölçümlerinin sıklaştırılması düşünülebilir ve organ yapısının ve fonksiyonunun (özellikle böbrek) ölçümleri yıllık olarak gerçekleştirilebilir. Düşük dozda mineralokortikoid reseptör antagonistleri nispeten az yan etkiyle ilişkilendirilmiş olsa da, kullanımları sırasında serum potasyum ve serum kreatinin konsantrasyonları sıkça ölçülmelidir, çünkü bu hastalar, özellikle bir RAS blokajıyla eş zamanlı tedavi uygulanması halinde, akut veya kronik olarak renal fonksiyon bozulmasına maruz kalabilirler. Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu prosedürlerin uygulanması deneyimli operatörlerle ve tanı ve takibin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması gerekmektedir.

6.14.5 Dirençli hipertansiyonu olan hipertansif hastalarda tedavi stratejileri

Dirençli hipertansiyon hastalarında tedavi stratejileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Dirençli hipertansif hastalarda, hekimlerin mevcut çoklu ilaç rejimindeki ilaçların herhangi bir KB düşürücü etkisinin olup olmadığını kontrol etmesi ve etkileri yoksa veya az düzeydeyse bu ilaçları kesmesi önerilmektedir.	I	C	-
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, amiloride ve alfa-1-bloker doksazosin, kontrendikasyon yoksa, düşünülmelidir.	IIa	B	604,606, 607,608
İlaç tedavisinin etkili olmaması durumunda, renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invaziv girişimler düşünülebilir.	IIb	C	-
Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu işlemlerin deneyimli operatörler tarafından yapılması ve tanı ve izlemin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması önerilir.	I	C	-
İnvaziv yaklaşımların, yalnızca gerçekten dirençli hipertansiyonu olan ve klinik SKB ≥ 160 mmHg veya DKB ≥ 110 mmHg olup KB artışı AKBM ile doğrulanmış hastalar için düşünülmeleri önerilir.	I	C	-

AKBM = ayakta kan basıncı izlemi; DKB = diyastolik kan basıncı; KB = kan basıncı; SKB = sistolik kan basıncı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

6.15 Malign hipertansiyon

Malign hipertansiyon, iskemik organ hasarıyla (retina, böbrek, kalp, beyin) ilişkili çok yüksek KB değerleriyle klinik olarak tanımlanan bir hipertansif kriz durumudur. Çok sık rastlanılmamakla beraber, yeni vakaların mutlak sayısı son 40 yılda çok değişmemiştir. Malign hipertansiyonun tanısından sonraki 5 yıllık sürede sağkalım, olasılıkla daha erken tanı, daha düşük KB hedefleri ve yeni antihipertansif ajanların yeni sınıflarının mevcudluğu nedeniyle anlamlı şekilde artış göstermiştir (50 yıl önce sifıra yakındır).⁶³⁵

Organ hasarı tedavi sırasında en azından kısmen gerileyebilir,⁶³⁶ ancak uzun dönem prognoz özellikle böbrek fonksiyonu ciddi şekilde azaldığında kötü olmaya devam etmektedir.⁶³⁷ Düşük sıklığı nedeniyle bu alanda yeni ajanlar kullanılarak iyi bir kontrollü çalışma yapılmamıştır. Mevcut tedavi intravenöz infüzyonla uygulanabilen ve titre edilebilen ajanlara dayalıdır ve bu nedenle aşırı hipertansiyonun ve sonraki iskemik organ hasarının önlenmesi için hızlı ancak kademeli olarak etki gösterebilir. Labetalol, sodyum nitroprusit, nikardipin, nitratlar ve furosemid en yaygın kullanılan intravenöz ajanlar arasında olmakla birlikte bu şiddetli hastalık bulunan kişilerde tedavi hekim tarafından bireyselleştirilmelidir. (Diüretikler volüm retansiyonunu düzeltmek için yetersiz kaldığında ultrafiltrasyon ve geçici diyaliz yardımcı olabilir.)

6.16. Hipertansif krizler

Hipertansif krizler majör nörolojik değişiklikler, hipertansif ensefalopati, serebral enfarktüs, intrakranial hemoraji, akut sol ventrikül yetmezliği, akut pulmoner ödem, aortik diseksiyon, böbrek yetmezliği ve eklampsi gibi veya progresif organ hasarıyla ilişkili olarak SKB veya DKB'de büyük artışlar şeklinde (sırasıyla >180 mmHg veya >120 mmHg) tanımlanmıştır. Akut organ hasarı olmadan, sıklıkla tedavinin kesilmesi veya dozunun azaltılması ve ayrıca anksiyete ile ilişkilendirilen izole yüksek KB artışları (hipertansif krizler) bir acil durum olarak değerlendirilmemelidir ancak ilaç tedavisinin tekrar başlatılması veya yoğunlaştırılması ile tedavi edilmeli veya anksiyete tedavisi uygulanmalıdır.

Baskın KB değerlerine karşı maksimum KB değerlerinin olması zararlı etkisine dair yakın zamanda şüpheler ifade edilmiştir.⁴³⁵ Bununla birlikte, bu konuda daha fazla bilgi gerektiğinden aşırı tedaviden kaçınılmalıdır. Hipertansif krizlerin tedavisi ilişkili organ hasarının tipine bağlı olup akut inme tedavisinde hiç sağlamamak veya son derece dikkatli KB düşüşü sağlamak gerekirken, (bkz. Bölüm 6.10) akut pulmoner ödem ve aortik diseksiyonda hızlı ve agresif KB düşüşü hedeflenmelidir. Diğer çoğu vakada ilk saatte <%25 KB düşüşü amaçlanarak hızlı ancak kısmi bir KB düşüşü sağlanması ve daha sonra dikkatli şekilde tedaviye devam edilmesi önerilir. İlk başta intravenöz ve daha sonra oral yolla kullanılacak ilaçlar malign hipertansiyonda ve ayrıca hipertansif krizde önerilenlerdir (bkz. Bölüm 6.15). Akut inme için önerilenler dışında bu alandaki tüm öneriler, koruyucu KB düşüşüne karşı agresif KB düşüşünün karşılaştırılmasıdır ve herhangi bir RKÇ bulunmaması nedeniyle deneyime dayalıdır ve nasıl devam edileceğine dair karar her hastaya özel olarak verilmelidir.

6.17. Perioperatif hipertansiyon tedavisi

Hipertansiyon cerrahi girişimin ertelenmesinin yaygın nedenlerden biri olmakla birlikte bunun gerekli olup olmadığı tartışmalıdır.⁶³⁸ Cerrahi adayının genel KV riskinin basamaklandırılması daha önemli olabilir.⁶³⁹ Antihipertansif tedavinin cerrahiden hemen önce devam ettirilip ettirilmemesi gerektiği sorusu sıklık-

ta tartışılır. KB veya kalp hızı için rebound potansiyeli nedeniyle klonidin veya beta-blokerlerin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Her iki ajan tipi cerrahiye kadar sürdürülebilir ve hastalar oral ilaçları alamadığında beta-blokerler parenteral ve klonidin transdermal yolla alınabilir. Cerrahi operasyona bağlı sıvı depleasyonu ile potansiyel advers etkileşim nedeniyle cerrahi gününde diüretiklerden kaçınılmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkisi ayrıca cerrahi operasyona bağlı sıvı depleasyonu ile güçlenebilir ve bu ajanların cerrahi gününde alınmaması ve sıvı replasyonu sağlandıktan sonra tekrar başlatılması önerilmiştir. Cerrahi sonrası KB artışı, meydana geldiğinde sıklıkla hasta uyandıktan sonraki anksiyete ve ağrıdan kaynaklanır ve anksiyete ve ağrı tedavi edildikten sonra kaybolur. Bu önerilerin tümü yalnızca deneyime dayalıdır (Sınıf IIb, Düzey C).

6.18. Renovasküler hipertansiyon

Aterosklerozla bağlı renovasküler arter stenozu özellikle yaşlı popülasyonunda görece yaygın görülür ancak seyrek şekilde hipertansiyona veya böbrek yetmezliğine ilerler.⁶⁴⁰ Renal arter stenozu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla perkütan renal arter stent uygulanan girişimlerden yarar sağlanıp sağlanmadığı hala tartışılmaktadır. Fibromusküler hiperplazide (%82-%100 başarı, %10-%11 tekrar stenoz) kontrol edilmeyen hipertansiyonlu genç (çoğunlukla kadın) hastalarda bu prosedürü destekleyen ikna edici (ancak kontrollü olmayan) bilgiler mevcutken⁶⁴¹ (Sınıf IIa, Düzey B), bu konu aterosklerotik renovasküler hipertansiyonda oldukça tartışmalıdır. İki retrospektif çalışmada⁶⁴² rekürren akut kalp yetmezliği epizodları ile komplikasyonlu bilateral renal arter stenozu bulunan hastalarda (mortalitede hariç) iyileşme bildirilmiştir. Renal arter stenozlu diğer tüm koşullarda anjiyoplasti ve stent prosedürünün faydasına dair belirsizlikler çeşitli kontrollü çalışmalara karşın devam etmektedir. 2007 yılından önce yayınlanan iki RKÇ ve 21 kohort çalışması tekdüze fayda paterni göstermemiştir. Tek başına medikal tedaviye karşı anjiyoplasti ve stent + medikal tedavi arasında randomize edilen 806 hastanın dahil olduğu daha güncel ASTRAL çalışmasında KB, böbrek fonksiyonu veya KV olaylarda klinik açıdan anlamlı yararı gösteren herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.⁶⁴³ Tasarımdaki bazı sınırlamalar (girişim için güçlü bir endikasyon bulunan hastalar randomizasyona dahil edilmemiştir) ve istatistiksel gücün eksikliği nedeniyle ASTRAL çalışmasından nihai sonuçlara varılamamasına karşın, günümüzde böbrek fonksiyonu son 6-12 ayda stabil kalmışsa ve hipertansiyon kabul edilebilir bir rejimle kontrol edilemezse aterosklerotik renal arter stenozunda girişim önerilmektedir (Sınıf III, Düzey B). Uygun medikal rejimler, ultrason incelemeleri veya sintigrafi aracılığıyla fonksiyonel öneminin kanıtlanması şartıyla ve bilateral renal arter stenozu veya unilateral arter stenozu dışındaki vakalarda RAS blokerlerini içerebilir.

6.19. Birincil aldosteronizm

Aldosteron üreten adenoma veya unilateral adrenal hiperplazinin neden olduğu tanısı konulmuş unilateral birincil aldosteronizmde tedavi seçimi unilateral laparoskopik adrenalectomidir ancak mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi bilateral adrenal hastalıkta endikedir (idiyopatik adrenal hiperplazi ve bilateral adenoma).

Glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm düşük dozda uzun etkili bir glukokortikoid (örn, deksametazon) ile tedavi edilir. Unilateral birincil aldosteronizmlili hastalarda cerrahi tedavi, adrenalectomi tanısı ve endikasyonu adrenal venöz numune alınması da-

yalı olarak yapıldığında, postoperatif dönemde hastaların hemen hemen %100'ünde serum potasyum konsantrasyonlarında düzelmeye göstermektedir.⁶⁴⁴ Hipertansiyonda unilateral adrenalectomi sonrasında birincil aldosteronizmi hastaların yaklaşık %50'sinde (aralık: %35- %60) tam iyileşme sağlanır (antihipertansif ilaç olmadan KB <140/90 mmHg olarak tanımlanmıştır). Bu iyileşme birinci derece akrabaları arasında birden fazla hipertansiyon hastası olmayan, ameliyattan önce en çok iki antihipertansif ilaç kullanan, yaşı daha genç olan, hipertansiyon süresi kısa ve vasküler yeniden modellemesi olmayan kişilerde daha olasıdır.^{645,646}

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton, eplerenon) bilateral adrenal hastalık bulunan ve çeşitli nedenlerle unilateral birincil aldosteronizm için cerrahi uygulanamayan hastalarda endikedir. Spironolakton için başlangıç dozu tek dozda günlük 12,5-25 mg olmalıdır; en düşük etkin doz belirlenmeli ve günlük 100 mg veya üstünde kademeli şekilde titre edilmelidir. Spironolakton ile jinekometri insidansı dozla ilişkilidir ancak premenopozal kadınlarda spironolakton ile menstruel bozuklukların kesin insidansı bilinmemektedir. Bir tiazid diüretik olan triamteren veya amilorid düşük bir dozda, yan etkilere neden olabilen daha yüksek spironolakton dozundan kaçınmak için tedaviye eklenebilir.

Eplerenon antiandrojen ve progesteron agonisti etkileri olmayan daha yeni bir selektif mineralokortikoid reseptör antagonistidir ve dolayısıyla yan etkilerin oranını düşürür; bu ajan spironolaktonun antagonist potensininin %60'ına sahiptir; daha kısa etki süresi nedeniyle çoklu günlük dozlama gerekir (başlangıç dozu günde iki kere 25 mg'dır).

Yakın zamanda yapılan 16-haftalık, çift kör, randomize bir çalışmada eplerenon (günde bir kez 100-300 mg) ve spironolakton (günde bir kez 75-225 mg) karşılaştırılmış ve spironolaktonun birincil aldosteronizmde KB'nin düşürülmesinde eplerenondan anlamlı şekilde üstün olduğu görülmüştür.⁶⁴⁷

7. İlişkili risk faktörlerinin tedavisi

7.1. Lipid düşürücü ajanlar

Hipertansiyon hastaları ve özellikle tip 2 diyabet veya metabolik sendrom bulunan hastalarda sıklıkla, artmış trigliserid, LDL-kolesterol ve düşük HDL-kolesterol ile karakterize aterosklerotik dislipidemi bulunmaktadır.^{12,13,648} Antihipertansif tedaviye statin eklenmesinin faydası (ASCOT-LLA) çalışmasında⁶⁴⁹ yeterince gösterilmiş olup 2007 ESH/ESC kılavuzunda özetlenmektedir.² ALLHAT çalışmasında istatistiksel açıdan anlamlı fayda gözlenmemesi⁶⁵⁰ toplam kolesterolün yetersiz şekilde düşürülmesine bağlanabilir (ASCOT çalışmasında %20'ye karşı ALLHAT çalışmasında %11). ASCOT verilerinin diğer analizleri amlodipin bazlı antihipertansif tedaviye statin eklenmesinin, atenolol bazlı tedaviye statin eklenmesiyle elde edilene kıyasla birincil KV sonuçlarda daha belirgin düşüş sağlayabildiğini göstermiştir.⁶⁵¹ Daha önce KV olaylar meydana gelmeyen hastalara statin uygulanmasının yararlı etkisi (<3,0 mmol/L'ün altında düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değeri hedeflenerek; [115 mg/dl]), yüksek C-reaktif protein değeri bulunan hastalarda, başlangıç değeri <3,4 mmol/L (130 mg/dl) olan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün %50 düşürülmesinin KV olayları %44 azalttığını gösterildiği JUPITER çalışmasındaki bulgularla güçlenmiştir.⁶⁵² Bu bulgu yüksek KV riskli hipertansif hastalarda statin kullanımını desteklemektedir.

Güncel ESC/EAS kılavuzunda ayrıntıları sunulduğu gibi,⁶⁵³ overt KAH durumunda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol dü-

zeyleri için <1,8 mmol/L (70 mg/dL) değerinin elde edilmesi için statinlerin uygulanması gerektiğine dair açık kanıtlar mevcuttur.⁶⁵⁴ Statin tedavisinin yararlı etkisi ayrıca, daha önce inme geçirmiş olan hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değeri 3,5 mmol/L (135 mg/dl)'ün altına hedeflediğinde net bir şekilde gösterilmiştir.⁶⁵³ Bu hastalarda <1,8 mmol/L (70 mg/dl) hedef değeriyle yarar sağlanıp sağlanmadığı gelecekte araştırılmaya açık bir konudur. Bu durum, statin uygulanmasının yararlı etkilerinin kesin olmadığı düşük ek KV riskli hipertansif hastalar için de geçerlidir.⁶⁵⁶

7.2. Antitrombotik tedavi

İkincil KV önlemede, 2009 yılında yayınlanan büyük ölçekli bir meta-analizde⁶⁵⁷ aspirin uygulanmasının majör kanamalarda mutlak artışa göre KV sonuçlarda çok daha yüksek mutlak düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte birincil önlemede, KV olaydaki mutlak düşüş majör kanamalarda mutlak artıştan yalnızca biraz daha düşük olduğundan yarar ve zarar arasındaki ilişki farklıdır. Aspirin kullanımının yararı ve zararı arasındaki daha makul bir denge, birincil önleme hastalarından oluşan özel gruplarda araştırılmıştır. Bu tarihe kadar diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda istenilen düzeyde bir yarar-zarar oranı gösterilemezken HOT çalışmasının bir alt çalışmasında hipertansif hastaların hGFR değerine göre randomize edildiği kolda, aspirin kullanımının, başlangıç hGFR değeri ne kadar düşükse, majör KV olaylar ve ölüm için o derece anlamlı bir eğilimle progresif bir azalma sağladığı görülmüştür. Bu azalma özellikle hGFR değeri <45 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda belirgindir. Bu hasta grubunda kanama riski sağlanan KV yarara kıyasla düşük düzeydedir.⁶⁵⁸ Aspirin tedavisi yalnızca KB iyi kontrol edildiğinde uygulanmalıdır. Sonuç olarak, 2007 ESH-ESC kılavuzundaki² ihtiyatlı öneriler tekrar doğrulanabilir: özellikle düşük dozlarda aspirin olmak üzere antitrombotik tedavi daha önce KV olaylar yaşanan ancak kontrol altına alınmış hipertansiyon hastalarına reçete edilmeli ve azalan böbrek fonksiyonu veya yüksek KV risk bulunan hipertansif hastalarda düşünülmemelidir. Aspirin mutlak yarar ve zararın eşdeğer olduğu düşük-orta düzeyde riskli hipertansif hastalarda önerilmez. Güncel bir meta-analizin, birincil önleme çalışmalarının aspirin kolunda (warfarin olmayan) daha düşük kanser insidansı ve mortalite göstermesi dikkate değerdir.⁶⁵⁹ Doğrulırsa aspirinin bu ek etkisi kullanımında daha serbest bir yaklaşıma neden olabilir. Pre-eklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin kullanımı Bölüm 6.5.3'te ele alınmaktadır.

7.3. Hiperglisemi tedavisi

Diyabet hastalarında KV komplikasyonların önlenmesi için hiperglisemi tedavisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tip 1 diyabet hastaları için DCCT çalışmasında, yoğun insülin tedavisinin standart tedaviye kıyasla vasküler koruma ve olayların azaltılmasında üstün olduğu ikna edici bir şekilde gösterilmiştir.^{660,661} Tip 2 diyabette büyük ölçekli çeşitli çalışmalarda, oral ilaçlar ve/veya insüline dayalı sıkı bir glisemik kontrolün KV önleme için daha az sıkı kontrolden üstün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. UKPDS'de daha sıkı glisemik kontrol, metformin tedavisi uygulanan obezite alt grubundaki istisna dışında,⁶⁶³ mikrovasküler komplikasyonları önleyebilirken makrovasküler komplikasyonları önleyememiştir.⁶⁶² Glisemik kontrol için uygun hedef, çok düşük HbA1c hedeflerinin (<%6,5 veya %7,0) amaçlandığı bir çalışma kolunun randomize edildiği ADVANCE,⁶⁶⁴ ACCORD,⁶⁶⁵ ve VADT⁶⁶⁶ çalışmalarında yakın zamanda araştırılmıştır. Bu bireysel çalışmaların hiçbirisinde toplu halde KVH olaylarının son noktalarında anlamlı bir azalma gösterilmemiş olmakla birlikte daha sonra yapılan bazı meta-analizlerde, inme veya tüm nedenlere bağlı KV

mortalite için olmasa da daha yoğun glisemik kontrolün ölümcül olmayan koroner olaylar ve miyokard enfarktüsünü ve bunun yanı sıra nefropatiyi azaltmasının olası olduğu gösterilmiştir.^{667,668,669} Bununla birlikte, özellikle ACCORD çalışmasında daha düşük HbA1c hedefi kolunda hipoglisemik epizodlar ve tüm nedenlere bağlı mortalitede bir artış gözlenmiştir. Bu verilere göre, Amerika Diyabetoloji Derneği, EASD⁶⁷⁰ ve ESC ortak şekilde benzer bir ihtiyatlı tavrı benimseyerek hekimlerin daha sıkı hiperglisemi kontrolünü yalnızca yakın zamanda diyabet yaşayan, vasküler komplikasyonları olmayan veya minör olan ve uzun yaşam beklentisi (HbA1c hedefi <7,0) olan daha genç hastalarla kısıtlarken, bilişsel sorunları olan ve kendi bakımlarını yeterince yapamayan özellikle yaşlı hastalar olmak üzere daha komplikasyonlu ve zayıf hastalarda HbA1c %7,5-%8,0 düzeyinde veya daha yüksek değerlerde daha az sıkı kontrolü düşünmelerini önermektedir.^{670,671} Daha ayrıntılı bilgi için ESC/EASD Diyabet Tedavi Kılavuzuna başvurulmalıdır.⁶⁷²

7.4. Hipertansiyon ile ilişkili risk faktörlerinin tedavi önerilerinin özeti

Hipertansiyon ile ilişkili risk faktörlerinin tedavisi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Orta-yüksek düzeyde KV risk altındaki hipertansif hastalarda, statin tedavisinin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol <3,0 mmol/L (115 mg/dl) değerini hedef alacak şekilde kullanılması önerilir.	I	A	649,652
Aşık KAH mevcutsa, statin tedavisinin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol <1,8 mmol/L (70 mg/dl) değerine ulaşacak şekilde uygulanması önerilir.	I	A	654
Antitrombositler tedavi, özellikle düşük doz aspirin, KV olay yüküsü olan hipertansif hastalarda önerilir.	I	A	657
Aspirin, KB'nin yeterli kontrol edilmesi koşuluyla, böbrek işlevleri azalmış veya yüksek KV risk altındaki hipertansif hastalarda da düşünülmelidir.	IIa	B	658
Aspirin, düşük-orta düzeyde riskli hipertansif hastalarda, mutlak yarar ve zararı eşdeğer olduğu için, KV korunma amacıyla önerilmez.	III	A	657
Diyabeti olan hipertansif hastalarda, antidiyabetik tedavi ile HbA1c <7,0 hedef değeri önerilir.	I	B	670
Diyabet süresi daha uzun, eşlik eden hastalıkları daha fazla ve yüksek risk altındaki daha kırılğan yaşlı hastalarda, hedef HbA1c <7,5-8,0 olacak şekilde tedavi düşünülmelidir.	IIa	C	-

HbA1c = glikozile hemoglobin; KB = kan basıncı; KKH = koroner kalp hastalığı; KV = kardiyovasküler

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cÖnerileri destekleyen kanıtlar.

8. İzlem

8.1. Hipertansif hastalarda izlem

Antihipertansif ilaç tedavisine başlandıktan sonra KB'deki etkilerin ve olası yan etkilerin değerlendirilmesi için 2-4 haftalık aralıklarda hastanın incelenmesi önemlidir. Bazı ilaçlar birkaç günde veya haftada etkisini gösterecektir ancak ilk 2 ayda gecikmeli yanıt devam edebilir. Hedefe erişildiğinde birkaç aylık ziyaret aralığı makuldür ve 3-6 aylık aralıklar arasında KB kontrolünde fark bulunmadığını gösteren kanıtlar elde edilmiş sayılır.⁶⁷³ Sağlık personelinin yerel organizasyonundaki uygunluğuna bağlı olarak sonraki ziyaretlerin çoğunda hemşire gibi hekim dışındaki sağlık çalışanları hastayla ilgilenebilir.⁶⁷⁴ Stabil hastalar için EKBÖ ve hekim ile elektronik yazışma da (SMS, e-posta, sosyal medya veya evde KB bulgularının otomatik olarak iletilmesi) kabul edilebilir bir alternatif yöntemdir.^{675,676,677}

Bununla birlikte en az 2 yılda bir risk faktörlerinin ve klinik belirti göstermeyen organ hasarının değerlendirilmesi önerilir.

8.2. Yüksek normal KB ve beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde izlem

Yüksek-normal KB veya beyaz önlük hipertansiyonlu kişilerde sıklıkla klinik belirti göstermeyen organ hasarı dahil ek risk faktörleriyle sırasıyla ofis HT veya uzun süreli hipertansiyon gelişme riski yüksektir^{285,351,678,679,680,681} (bkz. Bölüm 3.1.3). Tedavi uygulanmasa bile bu hastalarda, ofis ve ofis dışı KB'nin ölçülmesi ve ayrıca KV risk profilini kontrol etmek için düzenli izlem planlaması yapılmalıdır (en az yılda bir). Ayrıca, bu hastaların bir çoğunda uygun tedavi yaşam tarzı değişiklikleriyle gerçekleştirildiğinden, düzenli yıllık muayeneler bu yöndeki önerileri desteklemek ve kontrol etmek açısından da yararlıdır.

8.3. Kontrol ziyaretlerinde yükselen KB

Hastalar ve hekimlerde bazı nedenlerle belirli bir muayene sırasında kontrol edilmeyen KB'yi yorumlama ve klinik önemini göz ardı etme eğilimi vardır. Bu eğilimden kaçınılmalı ve yüksek KB hekimleri daima, özellikle önerilen tedavi rejimine yetersiz uyum, beyaz önlük etkisinin devam etmesi veya KB'yi artıran veya tedavinin antihipertansif etkisini azaltan ilaçlar ve maddelerin (örn, alkol, nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar) seyrek şekilde veya daha düzenli tüketimi gibi en yaygın neden(ler)i araştırmaya yönlendirmelidir. Bu, KB ölçümü sonuçlarına ilk uyarıcı yanıtın hafifletilmesi için hastanın (ve yakınlarının) planlı ancak sıkı şekilde sorgulanmasını ve tekrarlayan KB ölçümleri yaptırılmalarını gerektirebilir. Yetersiz KB kontrolünün etkisiz tedaviden kaynaklandığı düşünülürse, tedavi rejimi klinik etkisizliği önlemek adına değiştirilmelidir⁶⁸² ki bu durum dünya genelinde yetersiz KB kontrolü artıran önemli bir unsurdur.⁶⁸³ Uzun süreli tedavide elde edilen ortalama KB değerinden bağımsız olarak muayeneler arasındaki KB değişkenliğinin KV riskin belirleyicisi olabildiği ve dolayısıyla KV korumanın muayeneler arasında tutarlı KB kontrolü sağlanan hastalarda daha fazla olabildiği yönünde kanıt olduğuna dikkat edilmelidir.

8.4. Klinik belirti göstermeyen organ hasarı için sürekli araştırma

Birçok çalışma, tedavi sırasında meydana gelen klinik belirti göstermeyen organ hasarındaki gerilemenin morbid ve ölümcül KV olaylarda tedavi kaynaklı azalmayı göstermekte olup, hastaların uygulanan tedavi stratejileriyle yaklaşık olarak etkin şekilde korunup korunmadığı konusunda yararlı bilgiler sağlar. Bu durum elektrokardiyografik SVH (voltaj veya zorlanma kriterleri), ekokardiyografik SVH ve ekokardiyografi ile elde edilen SVM ve sol atriyum boyutu ölçümlerinde tedavi kaynaklı gerileme için gösterilmiştir.^{150,151,261,684,685,686} KV olayların daha düşük insidansı ve böbrek hastalığında daha yavaş ilerleme ayrıca diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda üriner protein atılımında tedavi kaynaklı azalma pek çok araştırmada saptanmıştır.^{227,262,535,536,687,688} ancak özellikle mikroalbuminüri için uyumsuz sonuçların da görüldüğü bildirilmiştir.^{329,331} Bu durum ayrıca, ACCOMPLISH çalışmasının güncel bir alt analizinde, ACE inhibitörü ve kalsiyum antagonisti kombinasyonunun proteinüriyi azaltırken serum kreatininin iki katına çıkmasını veya SDBH'ni önleme konusunda ACE inhibitörü-diüretik kombinasyonundan daha etkin olduğu bulgusuyla da görülmüştür.⁵³⁹ Diğer yandan ELSA çalışmasının güncel bir analizi¹⁸⁸ karotis intima-media kalınlığında tedavi kaynaklı azalmanın KV olaylar için prediktif değerini tutarlı şekilde gösterememiştir (bunun nedeni, değişikliklerin minimum olması ve etkilerinin hastalar arasındaki büyük

farklarla maskelenmesi olabilir¹⁸⁸). Bu sonuç iki meta-analizle desteklenmiş^{689,690,691} ancak her ikisi de tartışılmalara hedef olmuştur.⁶⁹² Organ hasarının diğer ölçümlerinde (hGFR, PWV ve ABl) tedavi kaynaklı değişikliklerin prediktif gücüne dair kanıtlar sınırlıdır veya hiç yoktur.^{617a} Bir bütün olarak sadece KV riskin ilk basamaklandırılmasının değil ayrıca izlem sırasında en azından bazı klinik belirti göstermeyen organ hasarı için araştırma yapılmasının da mantıklı olduğu düşünülmektedir. Hipertansif hastaların izleminde organ hasarı belirtilerinin değerlendirilmesi gereken bir maliyet etkinliği analizi hiç yapılmamıştır. Üriner protein atılımının değerlendirilmesi bir sabah idrar numunesinde güvenilir şekilde ölçülebilir ve düşük maliyete, yaygın erişilebilirliğe ve birkaç ay içinde tedavi kaynaklı etki gösterme özelliğine sahiptir. Ayrıca, düşük maliyet ve yaygın mevcudluk bir elektrokardiyogramın düzenli olarak tekrarlanması gerektiğini düşündürür ancak SVH'ye bağlı değişikliğin tespiti daha az duyarlıdır. Ayrıca daha düşük erişilebilirlik, daha yüksek maliyet, ekstra süre ve uygun değerlendirme için daha iyi uzmanlık ihtiyacı dezavantajını taşıyan SVK'nin ekokardiyografik ölçümleri için ayrıca tedavi kaynaklı değişiklikler de vardır. Antihipertansif tedavi sırasında organ hasarının değerlendirmesine dayalı bilgiler şekil 5' te özetlenmektedir. Ayrıca, izlem ölçümleri lipid profili, kan glukozu, serum kreatinin ve serum potasyumu içermelidir ve tedavi ile gerilemenin doğru ve hızlı bir şekilde tespiti için bu yöntemin daha yüksek veya daha düşük faydasına bakılmaksızın tüm OH ölçümleri hipertansiyona bağlı anomalilerin ilerlemesinde ve bunun yanı sıra aritmi, miyokard iskemisi, stenotik plaklar ve kalp yetmezliği gibi ek terapötik girişimleri gerektiren koşulların görülmesi açısından yararlı bilgiler sağlar.

8.5. Antihipertansif ilaçlar azaltılabilir mi veya kesilebilir mi?

Tedaviye uzun bir periyotta etkin KB kontrolünün eşlik ettiği bazı hastalarda ilaçların sayısının ve dozunun azaltılması mümkün olabilir. Bu özellikle, çevresel baskı unsurlarının etkilerini ortadan kaldıran kilo verme, egzersiz alışkanlığı ve düşük yağ ve düşük tuz diyeti gibi sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin KB kontrolüne eşlik ettiği durumlarda geçerlidir. İlaçlardaki azalma kademeli olarak gerçekleştirilmeli ve hasta hipertansiyon nüksü riski nedeniyle sık sık kontrol edilmelidir.

9. Hipertansiyonda kan basıncı kontrolünün iyileştirilmesi

Hipertansiyonun önemli bir KV risk faktörü olduğu ve KB düşürme stratejilerinin bu riski ciddi şekilde azalttığı yönünde güçlü kanıtlar olmasına karşın, Avrupa dışında ve çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda^{16,683} tutarlı şekilde şu hususlar gösterilmiştir: 1) hipertansif kişilerin büyük bir bölümü bu durumdan haberdar değildir veya haberdar olsa bile tedavi görmemektedir;^{693,694} 2) hedef KB düzeylerine tedavi önerilmesinden ve hastaların uzmanlar veya pratisyen hekimler tarafından takip edilmesinden bağımsız olarak nadiren ulaşılmaktadır;^{695,696} 3) KB kontrolünün sağlanamaması artmış KV riskin devam etmesiyle ilişkilidir;^{697,698} ve 4) hipertansiyon ve KB kontrolünde farkındalık ya hiç artmamakta veya düzeyi yavaş artmaktadır ve bu durum ikincil önleme için de geçerlidir.^{699,700} Klinik çalışmalarda antihipertansif tedavinin hastaların çoğunda KB kontrolü sağlayabilmesi

Organ hasarı belirtici	Değişiklikler için duyarlılığı	Değişikliğe kadar geçen zaman	Değişikliklerin prognostik değeri
SVH/EKG	Düşük	Orta (>6 ay)	Evet
SVH/Eko	Orta	Orta (>6 ay)	Evet
SVH/kardiyak manyetik rezonans	Yüksek	Orta (>6 ay)	Veri yok
hGFH	Orta	Çok yavaş (yıllar)	Evet
İdrar albümin atılımı	Yüksek	Hızlı (haftalar-aylar)	Orta
Karotis duvar kalınlığı	Çok düşük	Yavaş (>12 ay)	Hayır
Nabız dalga hızı	Yüksek	Hızlı (haftalar-aylar)	Sınırlı veri
Ayak bileği-kol indeksi	Düşük	Veri yok	Veri yok

EKG = elektrokardiyogram; Eko = ekokardiyografi; hGFH = hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı; OH = organ hasarı; SVH = sol ventrikül hipertrofisi

Şekil 5 Tedaviye bağlı değişikliklerin, değişikliğe kadar geçen sürenin ve değişimin prognostik değerinin asemptomatik OH belirteçleriyle tespitinin duyarlılığı

nedeniyle⁷⁰¹ bu veriler antihipertansif tedavi potansiyeli ve gerçek yaşam uygulamaları arasında büyük fark olduğunu göstermektedir. Bunun sonucunda yüksek KB dünyanın diğer bölgelerinde olduğu gibi Avrupa'da da ölüm ve KV morbiditenin⁷⁰² önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Dolayısıyla hipertansif hastalarda tespit ve tedavinin artırılması ve ayrıca devam eden tedavinin etkinliğinin artırılması için güçlü bir gereklilik söz konusudur.

Genel anlamda, gerçek yaşamda KB kontrolünün düşük olmasının üç temel nedeni saptanmıştır: doktorun ataleti,⁷⁰³ hastanın tedaviye düşük uyumu^{704,705} ve kronik hastalıklara yaklaşımda sağlık sistemlerindeki eksiklikler; bununla birlikte organ hasarı geri dönüştürülemez veya nadiren geri dönüştürülebilir olduğunda tedaviye başlanmasındaki gecikme²⁷² olasılıkla önemli bir faktör olacaktır. Doktor ataleti (başka bir deyişle, hastanın KB'si kontrol edilemediğinde farklı bir tedavi adımı atılmaması) çeşitli faktörlerle oluşur: özellikle yaşlılarda olmak üzere yüksek KB'nin işaret ettiği riske dair şüpheler; KB azaldığında yaşamsal organ perfüzyonunda azalma endişesi (J-egrisi fenomeni) ve yan etkilere dair endişeler. Bazı hekimler ayrıca, önerilerini bazen tutarsız hale getirecek şekilde birçok kılavuzun bulunması ve bu kılavuzların farklı kaynaklardan gelmesi (örn, uluslararası ve ulusal bilim toplulukları, devlet kurumları, yerel hastaneler, vs.) nedeniyle bu kılavuzlara karşı şüpheci bir tavır sergilemektedir. Ayrıca, hekimler çoğunlukla önerilerin kendi çalıştıkları ortam için gerçekçi olmadığını da düşünmektedir.⁷⁰⁶ Tedaviye düşük uyum⁷⁰⁷ çok sayıda hastada görülmesi sebebiyle yetersiz KB kontrolü için daha da önemli bir nedendir.^{704,705} ve yüksek KB değerlerinin sürmesi ve yüksek KV risk ile ilişkisi tamamen gösterilmiştir.^{706,707,708,709,710} Tedaviye uyumsuzluk denilince, tedaviyi kesen hastalar ile "kötü kullanıcılar" olarak tabir edilen (yani, ilacın/ilaçların geç alınması veya önerilen tedavi stratejisini sık sık kesintiye uğratma gibi nedenlerle düzensiz tedavi görenler) hastalar arasındaki fark ayırt edilmiştir. "Tedaviyi kesenler" daha sorunlu bir gruptur çünkü davranışları normalde kastidir ve tedavi bir kez kesildikten sonra tekrar başlanması daha zordur. Öte yandan, kötü kullanıcıların "tedaviyi kesen kullanıcılar" haline gelme riski daha yüksektir ve dolayısıyla zamanında saptanmaları önemlidir. Tedaviye düşük uyum yaşam tarzı değişiklikleri konusunda son derece yaygın olmakla beraber, daha önemlisi çok hızlı şekilde ilaç kullanımını da etkileyebilir: 6 ay sonra hastaların yaklaşık üçte biri ve 1 yıl sonra yaklaşık yarısı ilk tedaviyi kesebilir; ayrıca günlük bazda hastaların %10'u ilaçlarını almayı unutmaktadır.^{704,705} Hipertansiyon (ve diğer kronik hastalıklar) için tedaviye uyumun araştırılması günümüzde tedaviye uyumun ölçümünde kullanılan elektronik yöntemlerle⁷¹¹ ve tüm popülasyon için bilgi sağlayan idari veri tabanlarına erişim sayesinde kolaylaşmaktadır.⁷⁰⁹ Doktor ataleti, hipertansiyon konusunda bilinçsizliği ve tedaviye uyumsuzluğu azaltmak adına çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Hekim eğitim programları açık bir şekilde bu ataleti azaltır⁷¹² ancak beklenenden daha düşük yarar sağlaması olasıdır.^{713,714} ve basit bilgilendirici materyalin tıbbi olmayan yayınlarında, hekim muayenehanesi, eczaneler, okullar ve diğer kamu alanlarında sunulmasının⁷¹⁵ ilgili kişilerdeki bilgi ve motivasyonda olumlu bir etkiye sahip olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Yıllar boyunca KB'nin seyri hakkında bilgi toplamak amacıyla hipertansiyon veya KB yapısı ile bağlantılı olmayan muayenelerde de KB değerlerinin ölçülmesi ve bildirilmesinin önemine vurgu yapılmalıdır. Tedaviye uyum ayrıca tedavinin basitleştirilmesi⁷¹⁶ ve evde hastanın kendi KB ölçümünü yapmasıyla

da artırılabilir;⁶⁶ kaydedilen evde KB değerlerinin aktarılması için telemetri kullanımının ek olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir.^{98,99}

Sağlık kurumları, bu kılavuzun uygulanmasını kolaylaştırarak öncelikle hekimleri güncel bilimsel veriler konusunda eğitmeyi amaçlamalı, sadece maliyeti sınırlandırma aracı olarak değerlendirmemelidir. Sağlık kurumları ayrıca KV önleme konusunda çok disiplinli bir yaklaşım sergilemelidir. Bu yaklaşım hekimlerin farklı açılardan aynı motive edici mesajı almasını sağlayacaktır. Sağlık sisteminin hipertansiyon tanı ve tedavi bulgularını iyileştirmeye yönelik en ciddi çalışma İngiltere'de performansa dayalı ödeme sistemiyle (yani, hipertansiyon dahil kronik hastalıkların doğru tanısı ve tedavisi için hekimlerin teşvik edilmesi) gerçekleştirilmiştir. Yöntemin hipertansiyon tedavisinde kalite ve sonuçlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Daha önceki bir rapor⁷¹⁷ bu uygulamanın pratisyen hekimler arasında KB izlem ve kontrolünde artış sağladığını göstermiş, sonraki raporlarda bu eğilimin devam etmediği bildirilmiştir. Ayrıca, tedavi görmüş olan ve yeni tedavi görmeye başlayan hastaların alt grupları için performansa dayalı ödeme yaklaşımı uygulandıktan sonra hipertansiyonla ilişkili advers sonuçlar veya mortalitenin kümülatif insidansında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmiştir.^{718,719} Hastaların tedaviye daha iyi uyum sağlamasıyla ilişkilendirilen girişimlerin listesi Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17 Hekimin önerilerine uyumu artırmak için yöntemler

Hasta düzeyinde
Motivasyon stratejileri ile birlikte bilgilendirme
Grup tedavisi
Kan basıncının kendisi tarafından izlemi
Basit hasta yönlendirmeli sistemlerle hastanın tedaviyi kendisinin yönetmesi
Kompleks girişimler ^a
İlaç tedavisi düzeyinde
Tedavi kürünün basitleştirilmesi
Hatırlatıcı ambalajlar
Sağlık sistemi düzeyinde
Yoğunlaştırılmış bakım (izlem, telefonla izlem, hatırlatıcılar, ev ziyaretleri, ev kan basıncının telemonitörizasyonu, sosyal destek, bilgisayar destekli danışmanlık ve ambalajlama)
Doğrudan eczacılara yönelik girişimler
Hipertansiyonun değerlendirilmesi ve tedavisine pratisyen hekimlerin katılımını artırmak için geri ödeme stratejileri

^aUzun dönem bakımda etkin olan girişimlerin hemen tümü kompleks olup, daha kolay kullanılabilen tedaviler, bilgilendirme, hatırlatıcılar, hastanın kendi kendisini izlemesi, teşvik, danışmanlık, aile tedavisi, psikolojik tedavi, kriz girişimi, manuel telefon izlemi, destekleyici bakım, iş yeri ve eczane temelli programların birleşimini kapsar.

10. Hipertansiyon hastalığının yönetimi

Antihipertansif tedavinin koruyucu bir etkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar varken (bkz Bölüm 4.1) hipertansif hastalarda tedavi

nin toplumda nasıl organize edileceği ve uygulanacağı konusunda daha az netlik vardır.⁷²⁰ Bununla birlikte etkin hastalık yönetiminin çok disiplinli bir yaklaşım gerektirdiği konusunda şüpheler çok azdır. Bu yaklaşım çeşitli sağlık çalışanlarının sürece katılımı anlamına gelir.^{720,721,722} hipertansif hastaların çoğunda tedaviyi uygulayan pratisyen hekimdir, hipertansiyona ve tedavisinin neden olduğu zorluğun yapısına göre bazı alanlarda uzman hekimler; yaşamı boyunca hastayı yakından takip edecek özel eğitilmiş hemşireler ve hekim reçetelerine göre ilaçları veren ve sıklıkla hastaların sorunlarıyla doğrudan ilgilenen ve sorularını yanıtlayan eczacılar gerekir. İdeal bir koşulda tüm sağlık çalışanları bu duruma karşı yaşam boyu başarılı bir girişim için işbirliğinde bulunmalıdır. 13 çalışmanın sonuçları üzerinde yapılan bir incelemede hastalık yönetimi programlarının yorumlanması, kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek SKB ve DKB düşüşü sağlamıştır. Bu etki SKB ve DKB' de sırasıyla 5 mmHg ve >4 mmHg daha yüksek etkiye eşdeğerdir.⁷²³

10.1. Hastalık yönetiminde ekip yaklaşımı

Avrupa'da sağlık hizmetleri sistemlerinin organizasyonunda büyük değişkenlikler mevcut olmakla birlikte çoğu ülkede hipertansiyon için genelde birincil tedavide (yani, pratisyen hekimler tarafından) tanı konulur ve tedavi uygulanır. Bazı ülkelerde pratiğe dayalı uzmanlar daha kompleks incelemeleri (ultrason gibi) gerçekleştirir ve tedavisi daha zor vakalar diğer pek çok ülkede yalnızca hastanelerde çalışan uzmanlara ve hipertansiyon birimlerine sevk edilir. Az sayıda ülkede özellikle eğitilmiş ve deneyimli hemşireler yüksek KB'li kişilerde reçete yazma, danışmanlık, sevk ve hatta hastaneye yatma konularında hekimlere destek verir. Ancak çoğu ülkede hemşirelerin hekimlerle paylaştığı bir görevleri yoktur veya sınırlıdır. Ekibe dayalı tedavinin normal tedaviye kıyasla KB' yi birkaç mmHg düşürebildiğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcut olup⁷²⁴ ekibe dayalı ve normal tedavi gören gruplar arasında yapılan 37 karşılaştırmalı çalışmanın bir meta-analizinde SKB için 10 mmHg (medyan değer) daha fazla düşüş ve KB kontrolünde yaklaşık %22 daha yüksek artış gözlenmiştir.⁷²⁵ Normal tedaviye kıyasla ekibe dayalı tedavinin bir klinik veya topluluk içinde hemşireleri ve/veya eczacıları kapsadığında daha etkin olduğu belirlenmiştir.⁷²⁴

Hipertansiyon tedavisine eczacıların ve hemşirelerin dahil olmasının yararlı etkisi, görevleri hasta eğitimi, davranışsal ve tıbbi danışmanlık, tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve eczacılar için kılavuza dayalı tedavi alanında hekimlerle etkileşimi içerdiğinde elde edilmiştir.^{724,726,727} 2005 ve 2009 arasında yayınlanan 33 RKÇ'nin incelemesinde, etkileşimler hemşireler tarafından aşamalı bir tedavi algoritmasını içerdiğinde ve ayrıca hasta izlemine hemşireler telefonla dahil olduğunda, KB hedeflerine daha yaygın şekilde ulaşılmıştır.^{726,728,729} Açıkça görülmektedir ki, ekibe dayalı stratejiler tek başına hekimleri içeren stratejilere kıyasla antihipertansif tedavinin iyileştirilmesi açısından önemli bir potansiyel yöntem sunmaktadır. Hekimler, hemşireler ve eczacıların tümü bu ekipte yer almalı ve gerektiğinde dahiliye uzmanı, kardiyolog, nefrolog, endokrinolog ve diyetisyenler gibi çeşitli alanlardan uzmanlarla iletişim halinde olmalıdır. Hemşirelerin katkısı, özellikle uzun dönem tedaviye uyumun genellikle son derece düşük oldu-

ğu yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması açısından önemli olabilir. Hipertansiyon tedavisinin nasıl organize edilebileceğine dair ayrıntılar ESH' nin yakın zamanda sunduğu Mükemmel Merkezler ile ilgili yayında mevcuttur.⁷³⁰

10.2. Tedavi sağlama şekli

Tedavi normalde yüz yüze uygulanır (yani, birincil tedavi koşullarında ofis ziyaretinde, uzman ofisinde veya hastanede). Bununla birlikte tedavinin sağlanmasına yönelik diğer yöntemler telefonla görüşmeler ve ileri teletıp stratejilerini içerir (video-konferans gibi). Telefonla görüşme hasta davranışlarının değiştirilmesinde etkin olup yüz yüze görüşmeye kıyasla ek avantaj sağlama potansiyeli vardır:⁷²⁶ 1) daha fazla hastaya erişilebilir; 2) çalışma saatinde kayıp olmaz veya düşük düzeyde olur ve 3) görüşmeler daha sık yapılabilir, hastanın endişelerinin zamanında giderilmesi daha olasıdır, tedavi bireyselleştirilir ve sonuçta tedaviye uyumda iyileşme sağlar. Ancak, bu yeni modellerin tedavinin sağlanması açısından ofis ziyaretlerinin yerini tutmadığı, daha çok hasta ve sağlık çalışanları arasında iyi bir ilişkinin oluşturulması stratejisine ek yarar sağlama potansiyeli olduğu vurgulanmalıdır.

10.3. Bilgi ve iletişim teknolojilerinin rolü

İletişim teknolojilerinin kullanıldığı çalışmalar sağlık ekiplerinin teorik olarak tedavi planlarını etkin ve zamanında uygulamalarını sağlayarak hastalarıyla iletişim kurabileceği birçok yeni yollar göstermiştir. Evde KB'nin uzaktan takibi uygun bir örnektir: birçok çalışma hastanın kendi ölçtüğü KB değerlerinin elektronik olarak aktarılmasının hastada tedaviye daha iyi uyum ve daha etkin KB kontrolü sağlayabildiğini göstermiştir.^{677,728,731,732} Diğer örnekler, tüm tedavi etkinliğinin hastanın kendisi tarafından takibi, önerilen tedaviye uyumu ve sağlık personeline geri bildirim desteikleme amacıyla akıllı telefonlar, cep telefonları, Bluetooth, kısa mesaj, kişisel elektronik sağlık kayıtları ve hasta portallarının kullanımını içerir. Bununla birlikte bu gibi cihazların etkinliğinin bir RKÇ ile kanıtlanmadığını belirtmek gerekir; dolayısıyla klasik medikal yaklaşımlara göre avantajları henüz gösterilmemiştir.^{723,724,731,732,733,734} Genel anlamda bilgi ve iletişim teknolojilerinin ve özellikle bilgisayarlı karar destek sistemlerinin hasta risk yönetimi ve güvenilirlikteki etkisi Avrupa Komisyonu tarafından 2007 yılında yayınlanan güvenilirlik için e-Sağlık raporunda ayrıntılı şekilde analiz edilmektedir (review.epractice/en/library/302671). Bu raporda bu sistemlerin 1) medikal hatalar ve advers olayları önleyebildiği; 2) bir olaya hızlı yanıtı başlatabildiği, takibini ve bilgilendirici geri bildirim alınmasını sağlayabildiği; 3) tanı ve tedavi kararlarını kolaylaştırabilecek bilgiler sağlayabildiği ve 4) hastayı karar sürecine dahil ederek işbirliğini ve uyumunu artırabildiği görüşünü tekrarlamaktadır.⁷³⁵ Hastanın sağlık kayıtlarının elektronik sağlık kayıtlarına bağlanması (farklı kişilerden, eczacılardan, laboratuvarlardan, hastanelerden ve sigortacıardan) bireysel hasta için özel olarak geliştirilmiş araçların daha da geliştirilmesini destekleyerek hastanın tedaviye ve hastalığın önlenmesine katılımını artırabilir; sağlık sonuçlarını ve hasta memnuniyetini iyileştirebilir. Diğer bir ilerleme ise yüksek KB tedavisi için karar verme sürecini kolaylaştırabilen bilgisayar teknolojisinin kullanılmasıdır.

I. Kanıtlardaki eksiklikler ve gelecekte yeni çalışmaların gerekliliği

2013 hipertansiyon kılavuzları hazırlanırken ulaşılabilen kanıtlar üzerindeki incelemelere göre, çeşitli terapötik konuların hala tartışmaya açık olduğu ve bu alanlarda daha fazla araştırma yapılmasının yarar sağlayacağı düşünülmektedir:

- 1) Antihipertansif ilaç tedavisi KV riski düşük-orta düzeyde olan birinci derece hipertansiyonlu hastalara verilmeli midir?
- 2) SKB değeri 140 mmHg ve 160 mmHg arasında olan yaşlı hastalara antihipertansif ilaç tedavileri verilmeli midir?
- 3) İlaç tedavisi beyaz önlük hipertansiyonlu kişilere verilmeli midir? Bu koşul tedavinin gerektiği veya gerekmediği hastalar şeklinde ayrılabilir mi?
- 4) Antihipertansif ilaç tedavisi yüksek-normal KB aralığında başlanmalı mıdır? Başlanması gerekiyorsa hangi hastalarda başlatılmalıdır?
- 5) Farklı demografik ve klinik koşullarda hastalar için tedavi ile elde edilecek optimum klinik KB değerleri (en koruyucu ve güvenli gibi) nelerdir?
- 6) Ofis dışı KB kontrolüne dayalı tedavi stratejileri geleneksel (ofis) KB kontrolüne dayalı stratejilere kıyasla bir avantaj (klinik morbidite ve mortalitede azalma, daha az ilaç, daha az yan etki) sağlar mı?
- 7) Tedavi ile erişilecek optimum ofis dışı KB (evde ve ambulatuvar) değerleri nelerdir ve bu hedeflerin yüksek riskli hipertansif hastalarda daha düşük veya daha yüksek olması gerekir mi?
- 8) Santral KB tedavi görmemiş ve görmüş hipertansif hastalarda KV olayın öngörücüleri arasına eklenmeli midir?
- 9) Dirençli hipertansiyon tedavisi için girişimsel prosedürler en iyi ilaç tedavisine kıyasla avantajlı mıdır; uzun dönem KB kontrolü ve sonuçlarında azalma sağlar mı?
- 10) Klinik belirti göstermeyen organ hasarındaki tedavi kaynaklı değişiklikler sonuçların öngörülmesini sağlar mı? Hangi önlemler veya önlem kombinasyonları en yararlı olanlardır?
- 11) KB'yi düşürdüğü bilinen yaşam tarzı önlemleri hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir mi?
- 12) 24 saatlik KB değişkenliğinin tedavi yoluyla azaltılması hipertansiyonda KV korumada ek yarar sağlar mı?
- 13) KB' deki azalma dirençli hipertansiyonda KV riski ciddi şekilde düşürür mü?

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) terapötik sorunların çözümünde altın standart olmaya devam etmekle birlikte, bu soruların tümünün öngörülebilir bir gelecekte RKÇ'ler tarafından yanıtlanmasını beklemenin mantıklı olmadığı da aynı derecede açıktır. I. derece hipertansif kişileri KVH için düşük riskli olarak değerlendirip tedavi uygulanmasıyla sonuçlarda azalma sağlamak veya yaşam tarzı önlemleriyle sonuçlarda azalma sağlamak gibi bu soruların bazılarında sergilenen yaklaşım, binlerce kişinin yer aldığı çok uzun süreli çalışmaların yapılmasını gerektirdiği gibi, bazı etik sorunlara da neden olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişiler için yarar veya periferik KB'ye karşı santral KB'nin ek prediktif gücü gibi diğer konular küçük prospektif yararlar uğ-

runa devasa büyük araştırma çabası gösterilmesini gerektirir. En azından önümüzdeki birkaç yıl için RKÇ'lerde, tedavi ile elde edilecek optimum KB hedefleri, tedavi uygulanacak ve yaşlı hipertansif kişilerde erişilen KB değerleri, dirençli hipertansiyon tedavisi için yeni yaklaşımlarla sonuçlarda azalma ve yüksek-normal KB bulunan yüksek riskli kişilerin tedavi edilmesinin olası yararları gibi önemli ve daha kolay değerlendirilebilen konulara odaklanmanın mantıklı olduğu düşünülmektedir. Ofis dışı KB'nin ve organ hasarının prediktif değeri gibi diğer önemli konular, bu ölçümlerin yakın gelecekte planlanan RKÇ'lerin bazılarının tasarım süresine eklenmesiyle daha gerçekçi şekilde değerlendirilebilir.

EK Görev Grubu üyeleri bağlantıları

Giuseppe Mancia (Başkan)¹, Robert Fagard (Başkan)², Krzysztof Narkiewicz (Bölüm koordinatörü)³, Josep Redon (Bölüm Koordinatörü)⁴, Alberto Zanchetti (Section Co-ordinator)⁵, Michael Böhm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen¹⁵, Stéphane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ruilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes²¹, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waeber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-icocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgium; ³Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ⁷General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic Centre; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹¹Cardioangiologie with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Naples, Italy; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; ¹³Department of Social- and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Sweden; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, UK and Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Germany; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmö, Sweden; ¹⁹Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Germany; ²¹Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norway; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Université de Lorraine and CHU, Nancy, France.



"2013 ESH/ESC Arteriyel hipertansiyon kılavuzu" STE metni Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kuruluşu (EBAC) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyinin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME Kılavuzlarına uygun olarak, bütün yazarlar, makalede yanlılığa yol açabilecek olası çıkar çatışmalarını açıklamıştır. STE etkinliklerinden önce bütün katılımcılara çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından organizasyon komitesi sorumludur.



Bu makale için STE soruları şu adreste mevcuttur: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> ve Avrupa Kardiyoloji Derneği <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, 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). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129-1134.
- Kalaizidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010;77:194-200.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707-716.
- BrownDW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;20:338-341.
- Franklin SS, Gustin WJ, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, OlsenMH: on behalf of theMORGAMProject. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONICA, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60:1117-1123.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225-1229.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:35-105.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-583.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719-1742.
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963-975.
- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Moser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:66-72.
- Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-1823.
- Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002;10: 394-401.
- Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisistas FA, Kirilas DE, Kontoyannis JT, Sakellariou JG, Triantaphyllou GB, Alokrios GA, Lianas DN, Vasilakis EA, Fotiadis KN, Kastritsea EE. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas. Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006;19:53-60.
- Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005;23:1661-1666.
- Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004;33: 1345-1352.
- Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004;18:623-629.
- Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzias PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483-1489.
- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Le'on-Munoz LM, Guallar-Castillo'n P, Coca A, Ruilope LM, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60:898-905.
- Primates P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006;24:1187-1192.
- Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitisch R, HenseHW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006;24:293-299.
- Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006;24:2169-2176.
- Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005;23:1971-1977.
- Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:99-106.
- Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004;18:557-562.
- Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, Plaskova M, Hejl Z, Petrziikova Z, Galovcova M, Palous D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:571-579.
- Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, Piras MG, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:532-541.
- Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Nissinen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982-2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552-1559.
- Falaszchetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009;53:480-486.
- Erem C, Hachisanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009;31:47-58.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Armut J, Cappuccio FP, Miller MA, van Dongen M, de Lorgeril M, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008;26:2303-2311.
- Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007;49:773-774.

39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
42. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
43. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251, 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928–1936.
53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancia G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;30:1056–1064.
54. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–1992.
56. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001;322:531–536.
57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010;31:85–91.
59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56:56–61.
60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115–119.
61. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200.
62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauser B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–692.
63. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.
66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–785.
67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505–1526.
68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992;10:1531–1535.
69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983;5:264–269.
70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamourian D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2074–2082.
71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996;14:557–563.
72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, Omboni S, Gropelli A, Bilo G, Mancia G, Parati G. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010;28:459–464.
73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733–738.
74. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214–224.
75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60:512–517.
76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–1406.
77. Head GA, Chatzivilastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010;23:1074–1081. 2214 ESH and ESC Guidelines.

78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 8):S39–41.
79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006;47:359–364.
80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012;30:472–476.
81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, Ambrosio G, Reboldi G. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012;60:34–42.
82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–1299.
84. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539–546.
85. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
86. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156–161.
87. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–1098.
93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713–719.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;15:285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011;7:493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045–1050.
101. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010;55:1301–1303.
103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.
104. Fagard RH, VanDenBroeke C, DeCort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801–807.
105. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
106. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695–698.
107. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, Degaute JR, Dolenc P, De Gaudemaris R, Enstrom I et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9:307–309.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Krzypiek K, Tikhonoff V, Maljutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawacka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012;59:564–571.
114. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385–1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672–1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;54:226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010;12:349–355.
119. Lurbe E, Torrol, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493–498.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797–805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258–1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621. ESH and ESC Guidelines 2215.

123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE (editors). *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, London, UK; 2008. p184-189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:135-160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper* 2009;3:366-373. 126. Huot M, Arsenalet BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP, Rheume C. Insulin resistance, low cardiorespiratory fitness, and increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011;58:1036-1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012;30:587-591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012;26: 691-695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31-36.
130. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001;19:1343-1348.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011;24:898-903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009;95:1072-1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007;100:1609-1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:32-40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year followup of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011;73:737-742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010;55:1026-1032.
137. Nichols VVV, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649-654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986;39:809-821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988;17:387-402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;37:350-356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995;26:919-924.
147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, Tobin MD, Verwoert GC, Hwang SJ, Pihur V, Vollenweider P, O'Reilly PF, Amin N, Bragg-Gresham JL, Teumer A, Glazer NL, Launer L, Zhao JH, Aulchenko Y, Heath S, Sober S, Parsa A, Luan J, Arora P, DeGhan A, Zhang F, Lucas G, Hicks AA, Jackson AU, Peden JF, Tanaka T, Wild SH, Rudan I, Igl W, Milaneschi Y, Parker AN, Fava C, Chambers JC, Fox ER, Kumari M, Go MJ, van der Harst P, Kao WH, Sjogren M, Vinay DG, Alexander M, Tabara Y, Shaw-Hawkins S, Whincup PH, Liu Y, Shi G, Kuusisto J, Tayo B, Seielstad M, Sim X, Nguyen KD, Lehtimäki T, Matullo G, Wu Y, Gaunt TR, Onland-Moret NC, Cooper MN, Platou CG, Org E, Hardy R, Dahgam S, Palmen J, Vitart V, Braund PS, Kuznetsova T, Uiterwaal CS, Adeyemo A, Palmas W, Campbell H, Ludwig B, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Palmer ND, Aspelund T, Garcia M, Chang YP, O'Connell JR, Steinle NI, Grobbee DE, Arking DE, Kardia SL, Morrison AC, Hernandez D, Najjar S, McArdle WL, Hadley D, Brown MJ, Connell JM, Hingorani AD, Day IN, Lawlor DA, Beilby JP, Lawrence RW, Clarke R, Hopewell JC, Ongen H, Dreisbach AW, Li Y, Young JH, Bis JC, Kahonen M, Viikari J, Adair LS, Lee NR, Chen MH, Olden M, Pattaro C, Bolton JA, Kottgen A, Bergmann S, Mooser V, Chaturvedi N, Frayling TM, Islam M, Jafar TH, Erdmann J, Kulkarni SR, Bornstein SR, Grasser J, Groop L, Voight BF, Kettenen J, Howard P, Taylor A, Guarrera S, Ricceri F, Emilsson V, Plump A, Barroso I, Khaw KT, Weder AB, Hunt SC, Sun YV, Bergmann RN, Collins FS, Bonnycastle LL, Scott LJ, Stringham HM, Peltonen L, Perola M, Vartiainen E, Brand SM, Staessen JA, Wang TJ, Burton PR, Artigas MS, Dong Y, Snieder H, Wang X, Zhu H, Lohman KK, Rudock ME, Heckbert SR, Smith NL, Wiggins KL, Doumatey A, Shriner D, Veldre G, Viigimaa M, Kinra S, Prabhakaran D, Tripathy V, Langefeld CD, Rosengren A, Thelle DS, Corsi AM, Singleton A, Forrester T, Hilton G, McKenzie CA, Salako T, Iwai N, Kita Y, Ogihara T, Ohkubo T, Okamura T, Ueshima H, Umemura S, Eyheramendy S, Meitinger T, Wichmann HE, Cho YS, Kim HL, Lee JY, Scott J, Sehmi JS, Zhang W, Hedblad B, Nilsson P, Smith GD, Wong A, Narisu N, Stanekova A, Raffel LJ, Yao J, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Schwartz SM, Ikram MA, Longstreth WT Jr, Mosley TH, Seshadri S, Shrine NR, Wain LY, Morken MA, Swift AJ, Laitinen J, Prokopenko I, Zitting P, Cooper JA, Humphries SE, Danesh J, Rasheed A, Goel A, Hamsten A, Watkins H, Bakker SJ, van Gilst WH, Janipalli CS, Mani KR, Yajnik CS, Hofman A, Mattace-Raso FU, Oostra BA, Demirkan A, Isaacs A, Rivadeneira F, Lakatta EG, Orru M, Scuteri A, Ala-Korpela M, Kangas AJ, Lytikainen LP, Soininen P, Tukiainen T, Wurtz P, Ong RT, Dorr M, Kroemer HK, Volker U, Volzke H, Galan P, Hercberg S, Lathrop M, Zelenika D, Deloukas P, Mangino M, Spector TD, Zhai G, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Terzic J, Kumar MV, Denniff M, Zukowska-Szczekowska E, Wagenknecht LE, Fowkes FG, Charchar FJ, Schwarz PE, Hayward C, Guo X, Rotimi C, Bots ML, Brand E, Samani NJ, Polasek O, Talmud PJ, Nyberg F, Kuh D, Laan M, Hveem K, Palmer LJ, van der Schouw YT, Casas JP, Mohlke KL, Vineis P, Raitakari O, Ganesh SK, Wong TY, Tai ES, Cooper RS, Laakso M, Rao DC, Harris TB, Morris RW, Dominiczak AF, Kivimäki M, Marmot MG, Miki T, Saleheen D, Chandak GR, Coresh J, Navis G, Salomaa V, Han BG, Zhu X, Kooner JS, Melander O, Ridker PM, Bandinelli S, Gyllenstein UB, Wright AF, Wilson JF, Ferrucci L, Farrall M, Tuomilehto J, Pramstaller PP, Elosua R, Soranzo N, Sijbrands EJ, Altschuler D, Loos RJ, Shuldiner AR, Gieger C, Meneton P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Gudnason V, Rotter JJ, Rettig R, Uda M, Strachan DP, Wittmann JC, Hartikainen AL, Beckmann JS, Boerwinkle E, Vasan RS, Boehnke M, Larson MG, Jarvelin MR, Psaty BM, Abecasis GR, Chakravarti A, Elliott P, van Duijn CM, Newton-Cheh C, Levy D, Caulfield MJ, Johnson T. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-109.
149. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-1793.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodanis Y. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459-464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlöf B, Devereux RB. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119: 1883-1891. 2216 ESH and ESC Guidelines.

153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Ezekowitz M, Diener H, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Vardas P, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemostasis* 2011;106:1012–1019.
155. Reichel N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–1398.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, Stefanadis C, Papademetriou V. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010;28:2299–2308.
158. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307–1314.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, Claessens T, Gillebert TC, St John-Sutton M, Rietzschel ER. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010;56:91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:837–848.
162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345–352.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartocchini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871–878.
164. Muijsan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment diversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–738.
165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.
166. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042–1048.
167. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928–1933.
168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
169. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
170. De Sutter J, DeBacker J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E'/E'). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020–1023.
171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E'/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010;31:747–752.
172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–2363.
173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.
174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1190–1198.
175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kocher M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:137–146.
176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:54.
177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1177–1183.
178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens* 2012;25:1226–1235.
179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1987;10:16–21.
180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453–460.
182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011;97:1758–1765.
183. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.
184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600–1607.
186. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Mannheim Intimamedia thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.
188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084–1090.
189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184.
190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864–2869.

191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–448.
192. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
195. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657–663.
196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
197. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The longterm prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knotnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:238–263.
200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:921–930.
201. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037–3043.
202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584–e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mo'hlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van derWall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986–1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363–368.
206. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S314–321.
207. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
208. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen L. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44:84–93.
209. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, Polkinghorne KR, Skankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort DG, Emmaljam BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–1951.
210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
211. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
212. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246.
213. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219.
214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683.
215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355.
217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903.
218. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagnere G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459–2464.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.
220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.
221. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906.
222. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617–624.
223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004;43 (Suppl 1):S16–S33.
225. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McClines GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *HOT Study Group. J Hypertens* 2001;19:1149–1159. 2218 ESH and ESC Guidelines

230. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;22:1635–1639.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;85:727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351: 2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011;124: 2502–2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. non-mydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *S Afr Med J* 1990;78:248–250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;1:1103–1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, Wang JJ, Mitchell P, Vingerling JR, de Jong PT, Wittman JC, Breteler MM, Shaw J, Zimmet P, Wong TY. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009;170:1323–1332.
242. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34:655–658.
243. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997;99:1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:2095–2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Arterial arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2129–2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004;111:1183–1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, Tai ES, Wong TY. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1784–1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:1267–1273.
250. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765–772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007;6:611–619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, Bousser MG, Kurth T, Tzourio C. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009;40:2327–2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;40:1229–1236.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:846–853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009;54:233–240.
258. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
259. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780–786.
260. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease *Br Med Bull.* 1994; 50:272–298.
261. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996;93:697–703.
264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones-DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
266. Medical Research Council/Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97–104.
267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261–1267.
268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976–980.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target of 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500–1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): guidance of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27:1509–1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037–2114.

274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008;31:1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, MacMahon S, Neal B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, Patel A, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, Neal B. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:4–16.
282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913–922.
283. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:432–440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, Black HR, Grimm RHJ, Messerli EH, Oparil S, Schork MA. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, Middeke M, Motz W, Lubcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31: 2115–2127.
289. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010;56: 196–202.
290. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996;276: 1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–713.
294. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–1237.
298. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.
300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503–1510.
301. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.
302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.
303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1086–1092.
304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
305. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
308. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860.
310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639–1650.
312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004349. 2219a ESH and ESC Guidelines.

313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;154:541–548.
314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010;31:2837–2840.
315. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419.
316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170–2179.
317. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–893.
318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360–1369.
319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30:802–810.
320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438–448.
321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Tuomilehto J, Yodanis Y. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007;167:1884–1891.
322. Bangalore S, Messerli FH, Wu C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: A217.
323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatinOR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142–2151.
324. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;124:1727–1736.
325. Oviagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74–83.
327. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123: 2799–2810.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108: 684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012;30:660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czurgiga I, Pola'k M, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012;60:1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. *JAMA* 1997;278:1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, van der Kuy PH, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, Grobbee DE, Beltman FW, Joore MA, Brunenberg DE, Dirksen C, Thien T, de Leeuw PW. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007;50:1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Prochan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
340. Gropelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35–40.
341. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
342. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012;59:614–620.
344. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475–481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1–15.
346. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
348. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885–888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013;34:1034–1040.
353. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010;96:1920–1925.
354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1: 647–651.
355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicitas JY, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS):

- effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158:1197-1207.
356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-669.
357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aro A, Gozmez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290.
359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900-1902.
360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126-135.
361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, MuradMH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245-2254.
362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007;16:347-353.
363. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096.
365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003817.
367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005270.
368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1047-1055.
369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667-675.
370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453-2460.
371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277-1288.
372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012;30:1310-1312.
373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404-411.
374. Molmen-Hansen HE, Stølen T, Tjønnå AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, Wisloff U, Ingul CB, Støylen A. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151-160.
375. CornelissenVA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950-958.
376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Koudi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Bojarski M, Bjarnason-Vehrens B, Björnstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen Ø, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbüchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksäss A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-1033.
377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756-764.
378. Yarlioglus M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010;15: 251-256.
379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-253.
380. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-534.
381. Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555-1560.
382. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271-274.
383. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;37:187-193.
384. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-911.
385. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313: 1511-1514.
386. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406-1416.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiriacello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27:1136-1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. 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;33:2088-2097.
394. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419.
395. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362: 1527-1535.
396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Nov 14.11:CD002003.doi
397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006;24:2131-2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55: 1314-1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928-1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250-254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207. 2219c ESH and ESC Guidelines.

403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007;25:2463–2470.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601–2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 351–356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr., Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E, Fici F. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591–596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Gragaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012;59:934–942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kobler L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
411. Rutten FH, Zuihthoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880–887.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977;237:255–261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7–56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011;14:249–251.
416. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590–600.
417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110–1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BV, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689–694.
419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012, chapt 22:204–218.
423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, aufield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehsen J, Nemenin M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006;114:838–854.
425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010;11:627–636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623–635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011;32:19–22.
428. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012–1018.
429. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951–959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, Bobillier A, Mann J, McDonagh T. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1120–1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon MD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367,2204–2213.
434. Gheorghide M, Boehm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumon X, Lesogor A, Maggioni AP for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013;309:1125–1135.
435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
436. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;50:299–305.
437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012;126:569–578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469–480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42:2860–2865.
441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012;30:1241–1251.
442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011;42:2722–2724.
443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008;26:164–168.
444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121–1123.
445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669–2680.
446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JW, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.

447. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590.
448. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research 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;288:2981–2997.
449. SHEP Co-operative 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;265:3255–3264.
450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886.
451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollyer CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829.
453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145–1151.
454. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616.
456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schrok A, Smith B, Zanchetti A. VALUE trial group.- Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
457. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparril S, Wedel H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourcière Y, Müller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
460. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–1756.
461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716–723.
465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a poly pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351.
468. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation* 2000;102:1139–1144.
469. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297–1302.
470. Amery A, Birkenhager W, Brixio P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollyer C, Fagard R, Forette F, Handy R, Joossens JV, Lund-Johansen P, Petrie J, Tuomilehto J. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354.
471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405–412.
472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011;342:d643.473.
473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, Dolor RJ, Douglas PS, Mark DB, Newby LK. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:135–142.
474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:166–170.
475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997;126:761–767.
476. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;15:1063–1068.
477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483–489.
478. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:224–231.
479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):19–27.
480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7–29.
481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267–273.
482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579–1583.
483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–1793.
484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007;88:310–316.
485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169–1174.
486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72–78.
487. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741–747.
488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863–3870.

489. Gronich N, SAVI I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:e1319-e1325.
490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venousthrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.doi:10.1136/bmj.
491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-231.
492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed: Geneva:World Health Organization; 2004.
493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451-455.
494. ACOGCommittee on practice bulletin - GynecologyACOGpractice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, SAVI C, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1404-1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007;28:2028-2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smith DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011;42:2564-2570.
502. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-254.
503. Duley L, Henderson-Smith D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329-333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:9-16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 402-414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:918-930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52: 2027-2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebocontrolled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure: Oxford: University Press; 1999. 511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens* 2012;30:2020-2030.
512. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61-68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:188-191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-472.
517. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007;49:40-47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52:1022-1029.
519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633-646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417-423.
523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Avas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185:67-72.
524. Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007;87:1177-1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscarillo A, DeWeerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Toutsoulis D, Papademetriou V, Floras JS, Stefanadis C. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352-360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Teran J, Mayos M, de la Pena M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens* 2012;30:669-670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293-1298.

531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe . Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2012;81:293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1009–1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.
535. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chirchicu C, Rubis N, Gherardi G, Enelordache B, Gaspari F, Perna A, Cravedi P, Bossi A, Trevisan R, Motterlini N, Remuzzi G. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011;29:207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi Y, Chiang YT, Weber MA, ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012;26:502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010;77:273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009;8:48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terent A, Thijs V, Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3: 163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557–2562.
547. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226.
548. Reboli G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282–1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011;58:22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, MaS, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008;7:683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser MG, Anderson C, Mazoyer B, Tzourio C. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009;40:2219–2221.
552. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;123:266–273.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Liu L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373: 1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999;12:665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J* 1998;4:588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J. Hypertens* 2008;26:1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, Mayet J, Francis DP. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95:56–62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Atar A, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;59: 198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012;30:239–252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857–867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–274.
566. Arima H, Anderson C, Omai T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012;43:1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerds T, Olsen MH, Horneastam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen H, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke

- compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
570. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931.
571. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelon EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152: 86–92.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120: 85–91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2012;5: 43–51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457–462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78–84.
580. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–2812.
582. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29:1034–1042.
583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18–33.
584. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Longterm reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010;28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:701–708.
588. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;17:1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, Harnett J, Gaziano JM. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens* 2012;30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254–261.
598. Dela Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:171–174.
602. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712–718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25:891–894.
606. VacSAVik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, VacSAVik T, Husar R, Kocianova E, Taborsky M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42–48.
608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, Laurent S, Menard J, Plouin PF. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012;30:1653–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008;168:1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982;49:1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;56: 824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012;380:591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–773.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant

- hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6: 152–158.
616. Hoppe UC, Brandt MC, Wächter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:270–276.
 617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
 618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–917.
 619. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
 620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, Böhm M, Dunlap M, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Rocha-Singh KJ, Katholi RE, Witkowski A, Kadziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, Walton AS, Sievert H, Id D, Wunderlich N, Whitbourn R, Rump LC, Vonend O, Saleh A, Thambar S, Nanra R, Zeller T, Erglis A, Sagic D, Boskovic S, Brachmann J, Schmidt M, Wenzel UO, Bart BA, Schmieder RE, Scheinert D, Borgel J, Straley C. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13s1):E1704–E1704. doi: 10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
 621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1271–1277.
 622. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989;11(Suppl 1):75–89.
 623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68–72.
 624. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538–542.
 625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71:659–682.
 626. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75–197.
 627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension* 2012;30:874–876.
 628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 901–909.
 629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
 630. Mahfoud F, Cremers B, Janke J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60: 419–424.
 631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837–841.
 632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009;40:47–51.
 633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A: FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens* 2012;30:2202–2212.
 634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, Hua TA, McInnes GT, Schork A, Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens* 2012;30:2213–2222.
 635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;22:1199–1204.
 636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011;29:798–802.
 637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266–3272.
 638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 2005;23:19–22.
 639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2010;11:2.
 640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. *J Vasc Surg* 2006;44:955–962.
 641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442.
 642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002;7:275–279.
 643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
 644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266–3281.
 645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258–261.
 646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E, Pessina AC. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008;51:1366–1371.
 647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29:980–990.
 648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borel J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
 649. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O’Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
 650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288: 2998–3007.
 651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;27:947–954.
 652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
 653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman J, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
 654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
 655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559.

656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011;60:607–613.
662. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837–853.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DJ Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2013;doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004;328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010;42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010;33:905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:913–922.
680. Sacks FM, Svetkey LR, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Physicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Family Med* 2011;24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009;3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–19.
684. Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, Poisa P, Belotti E, Agabiti Rosei C, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti Rosei E. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49:1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlof B, Devereux RB. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:384–391.
686. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311–316.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781.
688. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2006–2020.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010;160: 701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*;379:2053–2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, Balassarre D, Stein JH, O'Leary DH, ReVkin JH, Grobbee DE. Rate of Exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* 2012;30:1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception. knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213:598–603.
695. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21: 1199–1205.
696. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005;23: 1575–1581.

697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635-1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Listerri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension* 2007;49:799-805.
699. Kotseva K, Wood D, DeBacker G, DeBacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PV. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
701. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancía G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1329-1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Tamargo J. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004;43:1338-1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancía G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;26:819-824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2011;12:59.
707. Shanti M, Maribel S. Hypertension World Health Organization; 2003. p. 98-104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;58:804-810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancía G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribe antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, Sanchez-Zamorano MA, Aranda P. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010;28:1770-1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 271-279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:335-344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007;335:542-544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008;337:a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009;361:368-378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2005;55:875-882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr., Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:51-65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hil ton L, Rhodes S, Shekelle P. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427-438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169: 1748-1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, Owens DK, Goldstein MK. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care* 2006;44:646-657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1770-1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012;16:17-23.
729. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team and home BP measurement. *Mayo Clin Proc* 2005;80:31-36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, Mancía G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2010;28:1780-1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing* 2012;9:109-116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, Illyes M, Mancía G. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27:198-203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25:732-738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011;24:989-998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. *International J Integrated Care* 2009;9:e02.