



Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi Görev Grubu

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Giuseppe Mancia, Başkan (İtalya), Guy De Backer, Başkan (Belçika), Anna Dominiczak (İngiltere), Renata Cifkova (Çek Cumhuriyeti) Robert Fagard (Belçika), Giuseppe Germano (İtalya), Guido Grassi (İtalya), Anthony M. Heagerty (İngiltere), Sverre E. Kjeldsen (Norveç), Stephane Laurent (Fransa), Krzysztof Narkiewicz (Polonya), Luis Ruilope (İspanya), Andrzej Rynkiewicz (Polonya), Roland E. Schmieder (Almanya), Harry A.J. Struijker Boudier (Hollanda), Alberto Zanchetti (İtalya)

ESC Uygulama Kılavuzu Kurulu (CPG): Alec Vahanian, Başkan (Fransa), John Camm (İngiltere), Raffaele De Caterina (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Kenneth Dickstein (Norveç), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Irene Hellemans (Hollanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Keith McGregor (Fransa), Udo Sechtem (Almanya), Sigmund Silber (Almanya), Michal Tendera (Polonya), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), Jose Luis Zamorano (İspanya)

ESH Bilim Konseyi: Sverre E. Kjeldsen, Başkan (Norveç), Serap Erdine, Başkan Yardımcısı (Türkiye), Krzysztof Narkiewicz, Sekreterlik (Polonya), Wolfgang Kiowski, Mali İşler Sorumlusu (İsviçre), Enrico Agabiti-Rosei (İtalya), Ettore Ambrosioni (İtalya), Renata Cifkova (Çek Cumhuriyeti), Anna Dominiczak (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Anthony M. Heagerty, Stephane Laurent (Fransa), Lars H. Lindholm (İsveç), Giuseppe Mancia (İtalya), Athanasios Manolis (Yunanistan), Peter M. Nilsson (İsveç), Josep Redon (İspanya), Roland E. Schmieder (Almanya), Harry A.J. Struijker-Boudier (Hollanda), Margus Viigimaa (Estonya)

Belgeleri Gözden Geçirenler: Gerasimos Filippatos (CPG İnceleme Koordinatörü) (Yunanistan), Stamatis Adamopoulos (Yunanistan), Enrico Agabiti-Rosei (İtalya), Ettore Ambrosioni (İtalya), Vicente Bertomeu (İspanya), Denis Clement (Belçika), Serap Erdine (Türkiye), Csaba Farsang (Macaristan), Dan Gaita (Romanya), Wolfgang Kiowski (İsviçre), Gregory Lip (İngiltere), Jean-Michel Mallion (Fransa), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), Peter M. Nilsson (İsveç), Eoin O'Brien (İrlanda), Piotr Ponikowski (Polonya), Josep Redon (Spain), Frank Ruschitzka (İsviçre), Juan Tamargo (Spain), Pieter van Zwieten (Hollanda), Margus Viigimaa (Estonya), Bernard Waeber (İsviçre), Bryan Williams (İngiltere), Jose Luis Zamorano (İspanya)

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler: Haldun Müderrisoğlu, Aytaç Öncül

Görev Grubu Üyelerinin çalıştıkları kurumlar Ek'te sunulmuştur. Açıklama formları, ilgili dernek Web sitelerinde bulunmaktadır. Bu kılavuzlar, ayrıca Journal of Hypertension, doi: 10.1097/HUH.0b013e3281fc975a'da yayımlanmaktadır.

*Giuseppe Mancia'nın yazışma adresi: Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Via Pergolesi, 33 – 20052 MONZA (Milano), Italy Tel: +39 039 233 3357; fax: +39 039 32 22 74, e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

*Guy de Backer'in yazışma adresi: Backer, Dept. of Public Health, University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium Tel: +32 9 240 3627; fax: +32 9 240 4994; e-mail: Guy.DeBacker@ugent.be

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. İzin, European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurulabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almalı tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar sağlık çalışanlarının tek tek hastalarla ve uygun durumlarda ve gerekli olduğunda, hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru kararları verme konusunda bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© 2007 European Society of Cardiology (ESC) ve European Society of Hypertension (ESH). Bütün hakları saklıdır.

İçindekiler

1. Giriş ve amaç	2
2. Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması	3
2.1 Sistolik ve diyastolik basınç, nabız basıncı	3
2.2 Hipertansiyon sınıflandırması	4
2.3 Toplam kardiyovasküler risk	4
2.3.1 Kavram	4
2.3.2 Değerlendirme	5
2.3.3 Sınırlılıklar	7
3. Tanıya yönelik değerlendirme	8
3.1 Kan basıncı ölçümü	8
3.1.1 Muayenehanede veya klinikte ölçülen kan basıncı	8
3.1.2 Ambulatuvar kan basıncı	8
3.1.3 Evde ölçülen kan basıncı	10
3.1.4 İzole muayenehane veya beyaz gömlek hipertansiyonu	10
3.1.5 İzole ambulatuvar veya maskeli hipertansiyon	11
3.1.6 Egzersiz ve laboratuvar stresi sırasında kan basıncı	11
3.1.7 Santral kan basıncı	12
3.2 Aile öyküsü ve klinik öykü	12
3.3 Fizik muayene	12
3.4 Laboratuvar incelemeleri	12
3.5 Genetik analiz	13
3.6 Subklinik organ hasarının araştırılması	14
3.6.1 Kalp	15
3.6.2 Kan damarları	15
3.6.3 Böbrek	16
3.6.4 Fundoskopi	17
3.6.5 Beyin	17
4. Hipertansiyonda ilaçla tedavisine ilişkin kanıt	17
4.1 Giriş	17
4.2 Aktif tedaviyle plaseboyu karşılaştıran olaya dayalı araştırmalar	18
4.3 Kan basıncının daha yoğun ve daha az yoğun şekilde düşürülmesinin karşılaştırıldığı olaya dayalı araştırmalar	19
4.4 Farklı aktif tedavileri karşılaştıran olaya dayalı araştırmalar	19
4.4.1 Kalsiyum antagonistleri ile tiazid diüretikleri ve -blokerlerin karşılaştırılması	19
4.4.2 ACE inhibitörleri ile tiazid diüretikleri ve -blokerlerin karşılaştırılması	19
4.4.3 ACE inhibitörleri ile kalsiyum antagonistlerinin karşılaştırılması	19
4.4.4 Anjiyotensin reseptör antagonistleri ile diğer ilaçların karşılaştırılması	20
4.4.5 -blokerlerle yürütülen çalışmalar	20
4.4.6 Sonuçlar	21
4.5 Ara son noktalara dayalı randomize çalışmalar	21
4.5.1 Kalp	21
4.5.2 Arter duvarı ve ateroskleroz	22
4.5.3 Beyin ve bilişsel işlev	23
4.5.4 Böbrek işlevi ve hastalığı	23
4.5.5 Yeni ortaya çıkan diyabet	24
5. Tedavi yaklaşımı	25
5.1 Antihipertansif tedavi ne zaman başlatılmalı	25
5.2 Tedavi hedefleri	26
5.2.1 Genel hipertansif hasta topluluğunda kan basıncı hedefi	26

5.2.2 Diyabetik ve çok yüksek veya yüksek riskli hastalarda kan basıncı hedefleri	27
5.2.3 Evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncı hedefleri	28
5.2.4 Sonuçlar	28
5.3 Antihipertansif tedavinin maliyet-etkinliği	28
6. Tedavi stratejileri	29
6.1 Yaşam tarzı stratejileri	29
6.1.1 Sigarayı bırakma	29
6.1.2 Orta düzeyde alkol tüketimi	30
6.1.3 Sodyum kısıtlaması	30
6.1.4 Diyetle ilgili diğer değişiklikler	30
6.1.5 Kilo verme	30
6.1.6 Fiziksel egzersiz	30
6.2 Farmakolojik tedavi	31
6.2.1 Antihipertansif ilaç seçimi	31
6.2.2 Tekli tedavi	34
6.2.3 Kombinasyon tedavisi	34
7. Özel durumlarda tedavi yaklaşımı	36
7.1 İleri yaştaki hastalar	36
7.2 Diabetes mellitus	37
7.3 Serebrovasküler hastalık	38
7.3.1 İnme ve geçici iskemik ataklar	38
7.3.2 Bilişsel işlev bozukluğu ve demans	39
7.4 Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği	39
7.5 Atriyal fibrilasyon	40
7.6 Diyabet dışı böbrek hastalığı	40
7.7 Kadınlarda hipertansiyon	41
7.7.1 Oral kontraseptifler	41
7.7.2 Hormon replasman tedavisi	42
7.7.3 Gebelikte hipertansiyon	42
7.8 Metabolik sendrom	43
7.9 Dirençli hipertansiyon	45
7.10 Hipertansif acil durumlar	46
7.11 Kötü huylu hipertansiyon	46
8. İlişkili risk faktörlerinin tedavisi	47
8.1 Lipid düşürücü ilaçlar	47
8.2 Antitrombotik tedavi	48
8.3 Glisemik kontrol	48
9. İkincil hipertansiyon formlarına yönelik tarama ve tedavi	49
9.1 Renal parankimal hastalık	49
9.2 Renovasküler hipertansiyon	49
9.3 Feokromositoma	50
9.4 Primer aldosteronizm	50
9.5 Cushing sendromu	51
9.6 Obstrüktif uyku apnesi	51
9.7 Aort koarktasyonu	51
9.8 İlaça bağlı hipertansiyon	51
10. İzlem	51
11. Kılavuzların uygulanması	52
EK	53
Kaynaklar	54

1. Giriş ve amaç

Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Hypertension: ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology: ESC) birkaç yıl için, hipertansiyon tanı ve tedavisine ilgili olarak kendi kılavuzlarını oluşturmamaya ama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin (International Society of Hypertension: ISH)^{1,2} yayımla-

dığı hipertansiyon kılavuzlarını, Avrupa'daki durumu yansıta-
cak bazı uyarlamalarla birlikte desteklemeye karar vermişti.
Bununla birlikte, WHO/ISH Kılavuzları sağlık hizmetleri ve eko-
nomik kaynaklar yönünden birbirinden oldukça farklı ülkeleri
ele aldığından, Avrupa ülkeleri için tam olarak uygun olmaya-
bilecek tanı ve tedaviye yönelik tavsiyeler içermesi olgusuna
dayanarak, 2003 yılında, ESH/ESC özgül kılavuzlarını yayımla-
ma kararı alındı.³ Avrupa'da sağlık bakımı koşulları sıklıkla, hi-
pertansif bireylerde kardiyovasküler risk ve organ hasarına yö-
nelik tanı amaçlı daha derinlemesine değerlendirmeye ve daha
geniş bir antihipertansif tedavi seçeneğine olanak sağlayabil-
mektedir.

2003 ESH/ESC Kılavuzları³ klinik dünyasında iyi karşılandı
ve son iki yılda, tıp literatüründe en fazla alıntı yapılan belge
halini aldı.⁴ Bununla birlikte, 2003 yılından bu yana, hipertan-
siyonda tanı ve tedavi amaçlı yaklaşımlarla ilişkili önemli konu-
larda ek kanıtlar ortaya çıktı ve bu nedenle, önceki kılavuzların
güncellenmesi önerilir duruma geldi.

ESH ve ESC tarafından oluşturulan Kurul, yeni kılavuzları ha-
zırlarken, 2003 Kılavuzlarının hazırlanması sırasında geçerli olan
ilkelere bağlı kalmayı kabul etti. Bu ilkeler; 1) hipertansiyon te-
davisinde rol oynayan bütün sağlık çalışanlarına mevcut en iyi
ve en dengeli tavsiyeleri sunmak; 2) yine özgül tavsiyeler içeren
bir dizi kutu eşliğinde, veriler yoğun ve eleştirel şekilde gözden
geçirilerek ve daha önce 2003'te yapıldığı gibi, hemen sonrasında
yayımlanacak kısa bir dizi uygulama tavsiyesiyle bu amacı
gerçekleştirmek;⁵ 3) öncelikli olarak büyük ölçekli randomize
çalışma verilerini dikkate almak; ancak yüksek bilimsel standart-
lara uygun olması koşuluyla, gerektiğinde gözlemsel çalışmaları
ve diğer veri kaynaklarını kullanmak; 4) kılavuzların, genel ola-
rak tıbbi durumlara yönelik olduğunu ve bu nedenle, oynadığı
rolün eğitim amaçlı olması ve bireysel, tıbbi ve kültürel özellik-
leri birbirinden çok farklı, dolayısıyla kılavuzlarda tavsiye edilen
ortalama kararlardan farklı karar gerektiren bireylerin tedavisin-
de belirli bir reçeteyi dayatıcı veya zorlayıcı nitelikte olmaması
gerektiğini vurgulamak; 5) bilimsel kanıt düzeyine veya gücüne
göre tavsiyelerin katı bir sınıflandırmasından kaçınmak.⁶ Kurul
bunun genellikle zor olduğuna, yalnızca terapötik yönlere uy-
gulanabileceğine ve bir tavsiyenin gücü hakkında, formüle edi-
liş şekilden ve ilgili çalışmaları referans göstermesinden bir yar-
gıya varmanın mümkün olduğuna karar verdi. Bununla birlikte,
rastgele yöntemli çalışmaların, gözlemsel çalışmaların, meta-
analizlerin ve eleştirel derleme veya uzman görüşlerinin katkısı
metinde ve kaynak listesinde belirlenmiştir.

ESH ve ESC tarafından oluşturulan Kılavuz Kurulu'nun üye-
leri bağımsız bir şekilde, akademik ve klinik deneyimlerine da-
yanarak ve mevcut literatürü objektif ve eleştirel bir şekilde in-
celeyerek bu belgenin hazırlık sürecine katılmışlardır. Çoğu, en-
düstri ve kamusal veya özel sağlık hizmeti kuruluşlarıyla işbirli-
ği içinde görevler üstlenmiştir ve halen üstlenmektedir (araştır-
ma çalışmaları, eğitim amaçlı konferanslar, konsültasyon); an-
cak hepsi de bu tür aktivitelerin kendi yargılarını etkilemediği-
ni düşünmektedir. Geçmişteki ve mevcut bilimsel çalışmalarının
kalite düzeyi, bağımsızlıklarının garantisidir. Ancak şeffaflığı
sağlamak için, endüstri, kamusal veya özel sağlık hizmeti kuru-
şlarıyla ilişkileri ESH ve ESC web sitelerinde (www.eshonli-
ne.org ve www.escardio.org) bildirilmiştir. Yazım Kurulu ve bu
kılavuzların hazırlanması için gereken harcamalar tamamen
ESH ve ESC tarafından karşılanmıştır.

2. Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması

Eskiden, kardiyovasküler morbid ve ölümcül olayların tahmin
etmeni olarak diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncına gö-
re daha fazla vurgulanmıştır.⁷ Bu durum, Birleşik Ulusal Ku-
rul'un daha erken tarihli ve sistolik kan basıncını ve izole sisto-
lik hipertansiyonu hipertansiyon sınıflandırmasına dahil etme-
yen kılavuzlarında görülmektedir.^{8,9} Ayrıca hasta kabul ölçüt-
lerinin, neredeyse değişmez şekilde diyastolik kan basıncı değer-
lerine dayandırıldığı erken dönem randomize klinik çalışmaların
tasarımında da bu yansımaktadır.¹⁰ Bununla birlikte, çok sayı-
da gözlemsel çalışma kardiyovasküler morbidite ve mortalite-
nin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla sürekli bir iliş-
ki içinde olduğunu göstermiştir.^{7,11} Bu ilişkinin inmeye göre ko-
roner olaylar için daha az dik olduğu bildirilmiştir; bu nedenle
inme, hipertansiyonla ilişkili en önemli komplikasyon olarak ta-
nımlanmıştır.⁷ Ancak Avrupa'nın her bölgesinde olmasa da,
birçok bölgesinde atfedilen risk, yani yüksek kan basıncına
bağlı olarak fazladan meydana gelen ölüm vakaları, inmeye
göre koroner olaylarda daha fazladır, çünkü bu bölgelerde kalp
hastalığı halen en sık rastlanan kardiyovasküler bozukluktur.¹²
Ayrıca, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı kalp yetersiz-
liği, periferik arter hastalığı ve son evre böbrek hastalığıyla ka-
demeli ve bağımsız bir ilişki göstermektedir.¹³⁻¹⁶ Buna göre, hi-
pertansiyon, bir dizi kardiyovasküler ve ilişkili hastalıklar için ol-
duğu kadar kardiyovasküler riskte belirgin bir artışa neden olan
hastalıklar için de başlıca bir risk faktörü olarak kabul edilmeli-
dir. Bu durum ve toplumda yüksek kan basıncı prevalansının
yaygınlığı,¹⁸⁻¹⁹ bir WHO raporunda yüksek kan basıncının dün-
yada neden en önde gelen ölüm nedeni olarak yer aldığını
açıklamaktadır.²⁰

2.1 Sistolik ve diyastolik basınç, nabız basıncı

Son yıllarda, kardiyovasküler riskle sistolik ve diyastolik kan ba-
sıncı arasındaki basit doğrudan ilişki, gözlemsel çalışmalarda,
ileri yaştaki bireylerde riskin doğrudan sistolik kan basıncıyla
orantılı olduğuna ve nabız basıncının (sistolik eksi diyastolik)
güçlü tahmin değeriyle birlikte,²⁴⁻²⁷ herhangi bir sistolik düzey
için sonlanımın diyastolik kan basıncıyla ters orantılı olduğuna
ilişkin elde edilen bulgularla²¹⁻²³ daha da karmaşık hale gelmiş-
tir. Nabız basıncının tahmin değeri, bireylerin klinik özellikleri-
ne göre farklılıklar gösterebilir. Günümüzde mevcut gözlemsel
verilerin en kapsamlı meta-analizinde (bilinen kardiyovasküler
hastalığı olmayan ve %70'i Avrupa'dan yaklaşık 1 milyon
kişinin dahil olduğu 61 çalışma),¹¹ hem sistolik hem de diyas-
tolik kan basıncı, birbirinden bağımsız olarak ve benzer şekilde
inme ve koroner mortalite açısından tahmin etmeniydi ve na-
bız basıncının katkısı, özellikle 55 yaşın altındaki bireylerde kü-
çüktü. Buna karşılık, kardiyovasküler risk faktörleri veya ilişkili
klinik durumların bulunduğu orta yaş^{24,25} ve ileri yaştaki^{26,27} hi-
pertansif hastalarda nabız basıncı, kardiyovasküler olaylar için
güçlü bir tahmin değeri olarak görünmüştür.²⁴⁻²⁷

Nabız basıncının, başlangıçtaki ölçümlerin kusurlarını birleş-
tiren türetilmiş bir ölçüm olduğu bilinmelidir. Ayrıca, 50 veya
55 mmHg gibi değerler önerilmiş olmakla birlikte,²⁸ nabız ba-
sıncında farklı yaşlarda normal olanı anormal olandan ayıran
pratik sınır değerler henüz belirlenmemiştir. Bölüm 3.1.7'de
tartışıldığı üzere, periferik arterlerle aort arasında "amplifikas-
yon fenomeni"ni dikkate alan santral nabız basıncı daha doğ-

ru bir değerlendirmedir ve bu sınırlılıkları aşmaya yardımcı olabilir.

Pratikte, hipertansiyon sınıflandırması ve risk değerlendirilmesi (bkz. bölüm 2.2 ve 2.3) sistolik ve diyastolik kan basıncına dayanmaya devam etmelidir. Kan basıncı eşiği ve tedavi hedefleriyle ilgili kararlar için bu kesinlikle böyle olmalıdır, çünkü izole sistolik ve sistolik-diyastolik hipertansiyonla ilgili randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan ölçütler bunlardır. Bununla birlikte, nabız basıncı, özellikle yüksek risk taşıyan, ileri yaştaki sistolik hipertansiyon hastalarını belirlemek için kullanılabilir. Bu hastalarda yüksek bir nabız basıncı, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir.²⁸ (bkz. bölüm 3.6).

2.2 Hipertansiyon sınıflandırması

Kan basıncı, toplumda ünimodal dağılım gösterir²⁹ ve kardiyovasküler riskle sistolik ve diyastolik basınç için, sırasıyla 115-110 mmHg ve 75-70 mmHg'ya kadar sürekli bir ilişkisi bulunmaktadır.^{7,11} Bu olgu, hipertansiyon sözcüğünü bilimsel olarak sorgulanabilir hale getirmekte ve sınır değerlere dayalı sınıflandırmasını keyfi kılmaktadır. Bununla birlikte, yaygın olarak bilinen ve benimsenmiş bir terminolojideki değişiklikler kafa karışıklığı yaratabilir, sınır değerlerin kullanımı ise günlük pratikte tanı ve tedavi yaklaşımlarını basitleştirir. Bu nedenle, 2003 ESH/ESC kılavuzlarında kullanılan hipertansiyon sınıflandırması aşağıdaki koşullar dahilinde korunmuştur (Tablo 1):

1. bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı farklı kategorilere düştüğünde, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır;
2. izole sistolik hipertansiyon, sistolik-diyastolik hipertansiyon için endike olan aynı sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1., 2. ve 3. derece). Bununla birlikte, yukarıda bahsedildiği üzere, düşük diyastolik kan basıncıyla ilişki (örn. 60-70 mmHg) ek risk olarak kabul edilmelidir;
3. hipertansiyon eşiği (ve ilaç tedavisi gereksinimi), toplam kardiyovasküler risk profili ve düzeyi temelinde aynı şekilde esnek kabul edilmelidir. Örneğin, bir kan basıncı değeri, yüksek riskli durumlarda, kabul edilemez derecede yüksek ve

tedavisi gerekli kabul edilebilirken, düşük riskli hastalarda hâlâ kabul edilebilir olabilir. Bu ifadeyi destekleyici kanıt, terapötik yaklaşım bölümünde sunulacaktır (Bölüm 5).

2003 yılında yayımlanan hipertansiyonla ilgili ABD Birleşik Ulusal Kurul Kılavuzları (JNC 7),³⁰ normal ve yüksek normal kan basıncı kategorilerini "prehipertansiyon" terimiyle tek bir kategoride toplamıştır. Bunun dayanağı, Framingham çalışmasında^{31,32} elde edilen ve bu bireylerde hipertansiyon gelişmesi olasılığının, kan basıncı <120/80 mmHg ("normal" kan basıncı) olanlara göre her yaşta daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlardır. ESH/ESC Kurulu aşağıdaki nedenlerle bu terminolojiyi kullanmamaya karar vermiştir: 1) Framingham çalışmasında dahi hipertansiyon gelişmesi riski kan basıncı yüksek normal (130-139/85-89 mmHg) olan bireylerde, normal olanlara göre (120-129/80-84 mmHg) kesin olarak daha yüksekti^{32,33} ve bu nedenle iki grubu birleştirmek için çok az neden vardır; 2) sıradan bireyler için hipertansiyon kelimesinin olumsuz çağrışımları bilindiğinden, "prehipertansiyon" terimi anksiyete yaratabilir ve birçok bireyin gereksiz tıbbi kontrol ve muayene için başvurmasına neden olabilir;³⁴ 3) en önemlisi de, 2003 JNC 7 Kılavuzları'nda, bütün prehipertansif bireylere önerilen yaşam tarzı değişiklikleri değerli bir toplum stratejisi olabilirse de,³⁰ pratikte bu kategori son derece farklılaşmış bir kategoridir ve aşırı uçlarında, herhangi bir girişim gerektirmeyen bireyler (örn. kan basıncı 120/80 mmHg olan ileri yaştaki bireyler) ile ilaç tedavisi gereken çok yüksek veya yüksek risk profili olan bireyler (örn. inme geçirmiş veya diyabetli) yer almaktadır.

Sonuçta, "hipertansiyon" teriminin yer almadığı bir kan basıncı sınıflandırması kullanmak uygun olabilir. Bununla birlikte, bu terim Tablo 1'de pratik nedenlerle ve hipertansiyon için gerçek eşik, her bireyin taşıdığı toplam kardiyovasküler risk temelinde daha yüksek ve daha düşük olduğundan, o ölçüde esnek kabul edilmesi kaydıyla korunmuştur. Bu konu Bölüm 2.3'te ve Şekil 1'de daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.3 Toplam kardiyovasküler risk (Kutu 1)

2.3.1 Kavram

Uzun bir süre, hipertansiyon kılavuzları kan basıncı değerlerine, tedavi gereksinimini ve tipini belirlemede tek değişken veya ana değişkenler olarak odaklanmıştır. Bu yaklaşım 2003 JNC Kılavuzlarında sürdürülmüş olmakla birlikte,³⁰ 2003 ESH-ESC Kılavuzlarında,³ hipertansiyon tanı ve tedavisinin toplam (veya genel) kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle ilişkili olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu kavram, hipertansif topluluğun yalnızca küçük bir bölümünde tek başına kan basıncı artışı olmasına ve büyük çoğunlukla, kan basıncındaki artışın şiddeti ile glukoz ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler arasındaki ilişkiyle birlikte ek kardiyovasküler risk faktörleri³⁵⁻³⁹ bulunmasına dayanmaktadır.⁴⁰ Ayrıca, eşzamanlı bulunduğu, kan basıncı ve metabolik risk faktörleri sinerjistik etki oluşturmakta, bu da tek tek bileşenlerin toplamından daha büyük bir toplam kardiyovasküler riske yol açmaktadır.^{35,41,42} Son olarak, yüksek riskli bireylerde antihipertansif tedavi eşik ve hedeflerinin ve diğer tedavi stratejilerinin, daha düşük riskli bireylere uygulanacak olandan farklı olması gerektiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.³ Hipertansiyon tedavisinin maliyet-etkinliğini en yüksek düzeye çıkarmak için terapötik yaklaşımın yoğunluğu, toplam kardiyovasküler riskin bir işlevi olarak derecelendirilmelidir.^{43,44}

Tablo 1 Kan basıncı (KB) düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması

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

İzole sistolik hipertansiyon, diyastolik değerlerin <90 mmHg olması kaydıyla, belirlenen aralıktaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1, 2, 3). 1., 2. ve 3. dereceler sırasıyla, hafif, orta şiddette ve şiddetli sınıflarına karşılık gelmektedir. Bu terimler, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle oluşacak kafa karışıklığını engellemek için burada kullanılmamıştır.

Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Kan basıncı (mmHg)				
	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş KV veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Şekil 1 KV riskin dört kategoride katmanlandırılması. SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı; KV: kardiyovasküler; HT: hipertansiyon. Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek; ölümcül veya ölümcül olmayan olaya ilişkin 10 yıllık riske atıfta bulunmaktadır. "Ek" terimi, bütün kategorilerde riskin ortalamasının üzerinde olduğuna işaret etmektedir. OH: subklinik organ hasarı; MS: metabolik sendrom. Kesik çizgili eğri, hipertansiyon tanısının toplam KV risk düzeyine bağlı olarak nasıl değişebileceğine işaret etmektedir.

Kutu 1 Durum değerlendirme:

Toplam kardiyovasküler risk

- Hipertansif hastalarda dismetabolik risk faktörlerine ve subklinik organ hasarına sık rastlanır.
- Tüm hastalar, yalnızca hipertansiyon derecesiyle ilişkili olarak değil, farklı risk faktörleri, organ hasarı ve hastalığın birlikte bulunmasından kaynaklanan toplam kardiyovasküler risk yönünden de sınıflandırılmalıdır.
- Tedavi stratejilerine ilişkin kararların (ilaç tedavisine başlanması, KB eşliği ve tedavi hedefi, kombinasyon tedavisinin kullanılması, statin ve antihipertansif olmayan diğer ilaç gereksinimi) hepsinin başlangıçtaki risk düzeyine bağlı olması önemlidir.
- Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilebileceği birkaç yöntem bulunmaktadır; bunların hepsinin avantajları ve sınırlılıkları vardır. Toplam riskin düşük, orta derecede, yüksek ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar ve bu nedenle tavsiye edilebilir. "Ek risk" terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir.
- Toplam risk, genellikle 10 yıl içinde bir kardiyovasküler olay meydana gelmesine ilişkin mutlak risk olarak ifade edilir. Büyük ölçüde yaşa bağlı olması nedeniyle, genç hastalarda mutlak toplam kardiyovasküler risk, ek risk faktörleriyle birlikte yüksek KB'nin bulunması durumunda bile düşük olabilir. Ancak yeterli tedavi uygulanmazsa, bu durum yıllar sonra, kısmen geri dönüşsüz yüksek riskli duruma yol açabilir. Daha genç bireylerde tedavi kararına, görece riskin ölçülmesinin, yani riskte, toplumdaki ortalama riskle ilişkili artışın yol gösterici olması daha iyidir.

2.3.2 Değerlendirme

Toplam kardiyovasküler riskin hesaplanması, aşağıdaki gibi özel hasta altgruplarında basittir: 1) önceden kardiyovasküler hastalık tanısı olanlar, 2) tip 2 diyabetliler, 3) tip 1 diyabetliler ve 4) tek bir risk faktörü şiddetli şekilde artmış bireyler. Bütün

bu durumlarda toplam kardiyovasküler risk yüksektir ve sonraki bölümlerde açıklanacak olan, kardiyovasküler riskin yoğun şekilde düşürülmesine ilişkin önlemlerin alınması gerektirir. Bununla birlikte, çok sayıda hipertansif hasta yukarıdaki kategorilerden herhangi birine girmez ve yüksek risk altındakilerin belirlenmesi, terapötik yaklaşımın yoğunluğunu gereken şekilde ayarlayabilmek için toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasında modellerin kullanımını gerektirir.

Toplam kardiyovasküler riskin (genellikle 10 yıl içinde bir kardiyovasküler olay meydana gelmesi mutlak olasılığını) hesaplanabilmesi için birkaç bilgisayar modeli geliştirilmiştir. Ancak bunlardan bazıları Framingham verilerine⁴⁵ dayanmaktadır ve bu veriler, koroner olaylar ve inme olayları insidansındaki önemli farklılıklar nedeniyle yalnızca bazı Avrupa topluluklarına uygulanabilir.¹² Daha yakın tarihte, SCORE projesinin sağladığı geniş bir veritabanına dayalı bir Avrupa modeli oluşturulmuştur.⁴⁶ Avrupa'daki yüksek ve düşük riskli ülkeler için SCORE şemaları bulunmaktadır. Bu şemalarla, 10 yıl içinde kardiyovasküler (yalnızca koroner değil) hastalık nedeniyle ölüm riski tahmin edilmektedir. Ayrıca, ulusal mortalite istatistiklerinin ve majör kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansına ilişkin tahminlerin bulunması durumunda tek tek ülkeler için şemaların kalibrasyonu yapılabilmektedir. SCORE modeli, klinik pratikte kardiyovasküler hastalığın önlenmesine yönelik ESC'nin resmi yaklaşım araçlarından olan Kalp-Puanı'nda da (Heart-Score) kullanılmıştır. Buna, ESC web sitesinden erişilebilir (www.escardio.org).

2003 ESH/ESC Kılavuzları³ toplam kardiyovasküler riski, kan basıncı düzeyleri "normal" veya "yüksek normal" hastaların eklenmesiyle 1999 yılında WHO/ISH Hipertansiyon Kılavuzları'nda² önerilen şemaya dayanarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma güncel Kılavuzlar'da korunmuştur (Şekil 1). Gelecek 10 yıl içindeki kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yaklaşık riskini göstermek üzere "düşük", "orta derece", "yüksek" ve "çok yüksek" terimleri kullanılmıştır ve bu, Framingham⁴⁵ veya SCORE⁴⁶ modelleriyle hesaplanan toplam kardiyovasküler riskin artan düzeyine bir dereceye kadar benzer. "Ek" terimi, bütün kategorilerde, görece riskin ortalama riskten daha yüksek olduğunu vurgulamak için kullanılmıştır. Kategorik bir sınıflandırmanın kullanılması, ilke olarak, sürekli değişkenlere dayanan denklemler

lerle elde edilenden daha az kesin veriler sunmakla birlikte, bu yaklaşım basittir. 2003 WHO/ISH Kılavuzları,⁴⁷ tedavi kararları verilmesinde, benzer kabul edilen yüksek risk ve çok yüksek risk kategorilerini birleştirerek yaklaşımı daha da kolaylaştırmıştır. Güncel kılavuzlarda yüksek risk ve çok yüksek risk kategorileri ayrımı sürdürülerek, ikincil önleme, yani yerleşik kardiyovasküler hastalığı olanlarda önleme için ayrı bir yer korunmuştur. Bu hastalarda, yüksek risk kategorisiyle karşılaştırıldığında, yalnızca toplam risk çok daha yüksek olabilmekle kalmaz, normal-yüksek aralığındaki kan basıncı düzeylerinde çoklu ilaç tedavisi de gerekli olabilir. Şekli 1'deki kesik çizgili eğri, hipertansiyon tanımı doğru şekilde, çizginin üzerindeki düzeylerde tedavinin zarardan çok yarar sağladığı kan basıncı değerleri olarak kabul edildiğinde, toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinin bu tanımı nasıl etkilediğini göstermektedir.⁴⁸

Tablo 2, riski katmanlandırmak için kullanılması gereken en yaygın klinik değişkenleri göstermektedir. Bu değişkenler 2003 Kılavuzları'nda ana hatlarıyla verildiği üzere, risk faktörlerine (demografik özellikler, antropometrik veriler, ailede erken yaşta

kardiyovasküler hastalık öyküsü, kan basıncı, sigara alışkanlığı, glukoz ve lipid değişkenleri), hedef organ hasarı ölçümlerine ve diyabet ve ilişkili klinik durumların tanısına dayanmaktadır.³ Aşağıdaki yeni noktalar üzerinde durulmalıdır:

1. Metabolik sendrom,⁴⁹ kardiyovasküler riski belirgin şekilde artıran yüksek kan basıncıyla sıklıkla ilişkili bir risk faktörü kümesini temsil ettiği için belirtilmiştir. Patojenik bir bütünü temsil ettiği yönünde bir imada bulunulmamıştır.
2. Hedef organ hasarının belirlenmesine ek vurgu yapılmıştır, çünkü çeşitli organlarda hipertansiyonla ilişkili subklinik değişiklikler kardiyovasküler hastalık sürekliliğinde ilerleyişe işaret etmektedir;⁵⁰ bu durum, yalnızca risk faktörlerinin varlığının neden olduğunun ötesinde, riski belirgin şekilde artırmaktadır. Her subklinik değişikliğin ek riskine ait kanıtın tartışıldığı ve önerilen sınır değerlerin doğrulandığı subklinik organ hasarı, aynı bir bölümde (3.6), araştırılmıştır.
3. Organ hasarına ait böbrek göstergelerinin listesi, Cockcroft-Gault formülü⁵¹ yardımıyla kreatinin klirensi veya MDRD

Tablo 2 Prognozu etkileyen faktörler

Risk faktörleri	Subklinik organ hasarı
<ul style="list-style-type: none"> • Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri • Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde) • Yaş (E >55 yaş; K >65 yaş) • Sigara • Dislipidemi <ul style="list-style-type: none"> - TC >5.0 mmol/L (190 mg/dl) veya: - LDL-C >3.0 mmol/L (115 mg/dl) veya: - HDL-C: E <1.0 mmol/L (40 mg/dl), K <1.2 mmol/L (46 mg/dl) veya: - TG >1.7 mmol/L (150 mg/dl) • Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dl) • Anormal glukoz tolerans testi • Abdominal obezite (Bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K)) • Ailede erken yaşta KV hastalık öyküsü (E <55 yaş; K <65 yaş) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiyografik sol VH (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm*msn) veya: • Ekokardiyografik sol VH° (sol VKI E ≥125 g/m², K ≥110 g/m²) • Karotis duvarında kalınlaşma (IMK >0.9 mm) veya plak • Karotis-femoral nabız dalga hızı >12 m/sn • Ayak bileği/brakiyal KB indeksi <0.9 • Plazma kreatininde hafif artış: E: 115-133 mmol/L (1.3-1.5 mg/dl) K: 107-124 mmol/L (1.2-1.4 mg/dl) • Tahmini glomerüler filtrasyon hızının [†](<60 mL/dak./1.73 m²) veya kreatinin klirensinin (<60 mL/dak) [‡]düşük olması • Mikroalbüminüri 30-300 mg/24 saat veya albümin/kreatinin oranı: ≥22 (E); veya ≥31 (K) mg/g kreatinin
Diabetes mellitus	Yerleşik KV veya renal hastalık
<ul style="list-style-type: none"> • Açlık plazma glukozu ≥7.0 mmol/L (126 mg/dl) (tekrarlanan ölçümlerde) veya • Yükleme sonrası plazma glukozu >11.0 mmol/L (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serebrovasküler hastalık: iskemik inme; beyin kanaması; geçici iskemik atak • Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği • Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek bozukluğu (serum kreatinin E >133, K >124 mmol/L); proteinüri (>300 mg/24 sa) • Periferik arter hastalığı • İlerlemiş retinopati: kanama veya eksüda, papilla ödemi
<p>Not: Beş risk faktöründen (abdominal obezite, açlık plazma glukozunda değişme, KB >130/85 mmHg, düşük HDL-K ve yüksek TG [yukarıda tanımlandığı şekilde]) üçünün bir arada bulunması metabolik sendroma işaret eder</p>	

E: erkek; K: kadın; KV: kardiyovasküler hastalık; IMK: intima-media kalınlığı; KB: kan basıncı; TG: trigliserid; K: kolesterol; [‡]Cockcroft Gault formülü; [†]MDRD formülü; [°]Konsantrik sol VH (sol ventrikül hipertrofisi) için risk maksimum: >0.42 düzeyinde bir duvar kalınlığı/yaş oranıyla birlikte artmış sol VKI (sol ventrikül kitle indeksi).

formülü⁵² yardımıyla glomerüler filtrasyon hızı tahminlerini dahil edecek şekilde genişletilmiştir, çünkü tahmin edilen bu değerlerin, böbrek işlev bozukluğuna eşlik eden kardiyovasküler riske ilişkin daha doğru bir gösterge olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.

4. Mikroalbuminürinin belirlenmesi kolay ve görece ucuz olduğundan, organ hasarının değerlendirilmesinde artık temel bileşen olarak kabul edilmektedir.
5. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler riski daha bariz şekilde artıran kalple ilgili yapısal parametre olarak belirlenmiştir.
6. Çoklu organ hasarı daha kötü bir prognozla ilişkili olduğundan, mümkün olan her durumda, farklı dokulardaki (örn. kalp, kan damarları, böbrek ve beyin) organ hasarını ölçmeye yönelik tavsiyede bulunulmuştur.⁵³
7. Nabız dalga hızındaki artış, klinik pratikteki yararının kısıtlı olduğu uyarısıyla birlikte, büyük arterlerdeki sertliğin erken göstergesi olarak prognozu etkileyen faktörler listesine eklenmiştir.^{54,55}
8. Düşük bir ayak bileği/brakiyal kan basıncı oranı (<0.9), aterosklerotik hastalık ve artmış toplam kardiyovasküler riskle ilgili görece kolay elde edilebilir bir gösterge olarak listede yer almıştır.⁵⁶
9. Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi ve proteinürinin azalmasının, tedavinin indüklediği kardiyovasküler korunmaya işaret ettiğine ilişkin kanıtlar bulunduğundan, organ hasarının değerlendirilmesi, yalnızca tedavi öncesinde (riski katmanlandırılmak için) değil, tedavi sırasında da tavsiye edilmektedir.⁵⁷⁻⁶¹
10. Yüksek kalp hızı değerlerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmakta olduğundan, yüksek kalp hızını bir risk faktörü olarak eklemek için neden vardır.⁶²⁻⁶⁵ Yine, yüksek bir kalp hızının yeni ortaya çıkan hipertansiyon riskini artırdığına^{66,67} ve sıklıkla metabolik bozukluklar ve metabolik sendromla ilişkili olduğuna⁶⁷⁻⁶⁹ dair kanıtlar da bulunmaktadır. Ancak istirahat sırasındaki kalp hızının kabul edilen normal değerlerinin geniş bir yayılım (60-90 vuru/dak) oluşturması nedeniyle, toplam kardiyovasküler risk katmanlandırmasının doğruluk düzeyini artırmak için sınır kalp hızı değeri sunulmamaktadır.
11. Hastaları yüksek veya çok yüksek risk kategorilerinde sınıflandırmak açısından tanıya yönelik başlıca unsurlar *Tablo 3*'te özetlenmektedir. Çoklu risk faktörleri, diyabet veya organ hasarının, değişmez şekilde, hipertansiyonu ve hatta yüksek normal kan basıncı olan bir bireyi yüksek risk kategorisine sokuyor olması dikkate değer.

2.3.3 Sınırlamalar

Kardiyovasküler risk değerlendirmesine yönelik halen mevcut bütün modellerin üzerinde durulması gereken sınırlamaları vardır. Toplam kardiyovasküler risk modelleri bir risk faktörüne veya hastalığa maruz kalma süresini göz önüne almaz ve bunların ölçümü, genellikle yalnızca bazı risk faktörlerine dayanır ve kardiyovasküler sonlanımla bağlantılı diğer değişkenlere (örn. fiziksel aktivite ve stres) sınırlı dikkat gösterilir.⁷⁰ Dahası, genel risk hesaplamasının belirlenmesinde hedef organ hasarının önemi, mevcut olanaklara dayanarak hasarın ne kadar dikkatle değer-

Tablo 3 Yüksek/çok yüksek riskli hastalar

- KB \geq 180 mmHg sistolik ve/ya da \geq 110 mmHg diyastolik
- Sistolik KB >160 mmHg düşük diyastolik KB (<70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Metabolik sendrom
- \geq 3 kardiyovasküler risk faktörü
- Aşağıdaki subklinik organ hasarlarından biri ya da daha fazlası:
 - Elektrokardiyografik (özellikle zorlanmayla) ya da ekokardiyografik (özellikle konsantrik) sol ventrikül hipertrofisi
 - Karotis arter duvarında kalınlaşma ya da plak
 - Arteriyel sertlikte artış
 - Serum kreatininde orta düzeyde artış
 - Tahmini glomerüler filtrasyon hızı ya da kreatinin klirensinde azalma
 - Mikroalbuminüri ya da proteinüri
- Yerleşik kardiyovasküler ya da renal hastalık

lendirildiğine bağlıdır. Aynı zamanda, hedef organ hasarına ilişkin birkaç ek gösterge; ölçüm zorluğu, daha az belirlenmiş prognostik önem veya pratik sorunlar (az bulunma, uygulayanın becerisine ileri derecede bağımlılık, standartlaştırma eksikliği, zaman alma, invazif olma, maliyet, vs.) nedeniyle *Tablo 2*'deki listede yer almamıştır. Bununla birlikte, bu ölçümler halen yoğun araştırma konusu olduğundan, yakın gelecekte daha yararlı hale gelebilir ve bu nedenle de, bölüm 3.6'da tartışılmış ve *Tablo 4*'te, klinik değer ve sınırlılıklarıyla birlikte listelenmiştir. Bu konu Bölüm 3.6'da ayrıca tartışılmaktadır.

Kavramsal sınırlılıklar da belirtilmelidir. Toplam kardiyovasküler riski hesaplamının gerekçesinin, kardiyovasküler hastalığı önlemek için kısıtlı kaynakları en iyi şekilde kullanmak, yani artan riskle ilişkili olarak koruyucu önlemleri derecelendirmek olduğu hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır. Bununla birlikte, özel ve kamusal sağlık hizmeti kuruluşları, altındaki düzeylerde tedaviden vazgeçildiği yerleşik bir bariyer oluşturmak için sıklıkla mutlak riskin katmanlandırılmasına başvurmaktadır. On yıl içindeki kardiyovasküler hastalık için %20'lik risk eşiği, keyfi ve basite indirgeyicidir ve bu eşiğin üzerindeki, yoğun girişime ve altındakilere ise, hiçbir şey yapılmamasına yol açan sınır değerlerin kullanılması savunulamaz. Toplam kardiyovasküler risk modelleri üzerinde yaşın güçlü etkisi olduğu unutulmamalıdır. Bu öylesine güçlü bir etkidir ki, genç erişkinlerde (özellikle kadınlarda), birden fazla majör risk faktörü ve görece riskte (yaşlıtlarına kıyasla mevcut risk) belirgin bir artış bulunsa dahi, yüksek risk düzeylerine ulaşmak olası görünmemektedir. Buna karşılık, ileri yaştaki çoğu erkek (örn. >70 yaşında), yaşlıtlarına göre riskte çok az bir artış olmasına rağmen sıklıkla yüksek bir toplam riske ulaşacaktır. Bunun sonucunda, kaynakların çoğu, girişime rağmen potansiyel yaşam beklentisi görece kısa olan ileri yaştaki bireylere ayrılmakta, buna karşılık görece riski yüksek olan genç hastalara müdahale edilmemektedir. Oysa, bu hastalara müdahalede bulunulmaması durumunda, artan riske uzun süre maruz kalma, bunun dışında daha uzun olan yaşam beklentisinin potansiyel olarak kısalmasıyla birlikte, orta yaşta yüksek ve kısmen geri dönüşü olmayan bir risk durumu ortaya çıkarabilmektedir. 2003 ESH-ESC Kılavuzları'nda daha önce önerildiği üzere,³ genç hastalarda terapötik girişim gereksinimi

Tablo 4 Bazı organ hasarı göstergelerinin yaygınlığı, prognostik değeri ve maliyeti (0-4 + puan)

Gösterge	KV öngördürücü değer	Yaygınlık	Maliyet
Elektrokardiyografi	++	+++	+
Ekokardiyografi	+++	++++	++
Karotis İntima/Media kalınlığı	+++	+++	++
Arteriyel sertlik (Nabız dalga hızı)	+++	+	++
Ayak bileği-Brakiyal indeks	++	++	+
Koroner kalsiyum içeriği	+	+	++++
Kardiyak/Vasküler doku bileşimi	?	+	++
Dolaşım kolajen göstergeleri	?	+	++
Endotel işlev bozukluğu	++	+	+++
Serebral lakünler/Beyaz madde lezyonları	?	++	++++
Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı veya Kreatinin Klirensi	+++	++++	+
Mikroalbuminüri	+++	++++	+

ve yoğunluğu için rehber olarak görece risk kullanılarak bu ek-sikliklerden kaçınmak olasıdır. Bu, HeartScore yaklaşım aracılığıyla mümkündür (www.escardio.org) ve Dördüncü Avrupa Ortak Görev Grubu'nun (Fourth Joint European Task Force) yayımladığı klinik pratikte kardiyovasküler hastalığın önlenmesi kılavuzlarıyla güncellenmiştir.⁷¹ Sadece yaşları nedeniyle düşük mutlak risk taşıyan, ancak önemli risk faktörleri bulunan genç hastaların risk profillerini düzeltmek ve ilerideki yıllarda yüksek riskli bir durumun gelişmesinin önüne geçmek için farmakolojik olmayan ve gerekirse, farmakolojik girişimlerde bulunulması gerektiği unutulmamalıdır. Tedavi uygulanmaması durumunda, bu durum risk şemalarında gösterilenden daha erken bir zamanda ortaya çıkabilir, çünkü risk faktörleri yaşlanmayla birlikte daha belirgin hale gelir ve yaşam boyu kan basıncı artışına, sıklıkla organ hasarı gelişmesi eşlik eder.

3. Taniya yönelik değerlendirme

Taniya yönelik işlemlerin hedefi şunlardır: 1) kan basıncı düzeylerini belirlemek; 2) hipertansiyonun ikincil nedenlerini saptamak; 3) diğer risk faktörlerini, hedef organ hasarını ve eşzamanlı hastalıkları veya eşlik eden klinik durumları araştırarak toplam kardiyovasküler riski değerlendirmek.

Taniya yönelik işlemler aşağıdakileri kapsar:

- tekrarlanan kan basıncı ölçümleri
- tıbbi öykü
- fizik muayene
- laboratuvar incelemeleri ve enstrümantal incelemeler. Bunlardan bazıları kan basıncı düzeyleri yüksek olan bütün bireylerde rutin yaklaşımın bir parçası olarak kabul edilmelidir; bazıları Avrupa'nın gelişmiş sağlık sistemlerinde tavsiye edilmektedir ve yoğun şekilde kullanılıyor olabilir; bazıları yalnızca temel muayene veya hastanın klinik seyri gerektirdiğinde endike olur.

3.1 Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı hem gün içinde hem de günden güne, aydan aya ve mevsimden mevsime büyük spontan değişimlerle tanımlanır.⁷²⁻⁷⁴ Bu nedenle, hipertansiyon tanısı, belirli bir zaman aralığında, farklı zamanlarda yapılan birden çok kan basıncı ölçümüne dayanmalıdır. Kan basıncı yalnızca hafifçe yükselmişse, hastanın "olağan" kan basıncını olabildiğince doğru tanımlayabilmek için ölçümlerin birkaç ay boyunca tekrarlanması gerekir. Öte yandan, hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, hipertansiyonla bağlantılı organ hasarı kanıtı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ya da çok yüksekse, kısa aralıklarla (haftalar veya günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, hipertansiyon tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmalıdır; ancak, özellikle şiddetli vakalarda tanı tek bir ziyarette elde edilen ölçüm sonuçları esas alınarak konabilir. Kan basıncı hekim veya hemşire tarafından muayenehanede veya klinikte (muayenehanede veya klinikte ölçülen kan basıncı) ya da hasta veya bir yakını tarafından evde veya otomatik olarak 24 saat boyunca ölçülebilir. Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin özgül tavsiyeleri temelinde,⁷⁵ bu işlemler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

3.1.1 Muayenehanede veya klinikte ölçülen kan basıncı

Kan basıncı cıvalı sfingomanometre ile ölçülebilir. Sfingomanometrenin çeşitli parçaları (kauçuk borular, valfler, cıva miktarı, vs.) gerektiği şekilde çalışır durumda olmalıdır. Diğer invazif olmayan cihazlar da (oskültatuar veya osilometrik yarı otomatik cihazlar) kullanılabilir ve bunlar, cıvanın tıbbi kullanımına giderek daha fazla sınırlama getirilmesi nedeniyle gerçekten daha fazla önem kazanacaktır. Bununla birlikte, bu cihazlar standartlaştırılmış protokollere göre onaylanmalı (⁷⁶ ve websitesi: www.dablededucational.org) ve doğrulukları belirli aralıklarla cıvalı sfingomanometreyle karşılaştırılarak kontrol edilmelidir. Muayenehanede doğru kan basıncı ölçümüne ilişkin kurallar Kutu 2'de özetlenmektedir.

3.1.2 Ambulatuvar kan basıncı (Kutu 3)

Otomatik kan basıncı ölçümü için mevcut çeşitli cihazlar (çoğunlukla osilometrik) hastaların normale yakın bir yaşam sürmesini sağlamaktadır. Bu aygıtlar, 24 saatlik ortalama kan basıncı ve daha kısıtlı dönemlerdeki (örn. gündüz, gece veya sabah) ortalama değerler hakkında bilgi vermektedir. Bu bilgi klasik kan basıncı ölçümleriyle elde edilen bilginin yerini almamalıdır. Bununla birlikte kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar muayenehanedeki kan basıncı ölçümlerinin 24 saatlik kan basıncıyla ve dolayısıyla günlük yaşamda karşılaşılanla sınırlı bir bağlantısı olduğunu göstermiş olduğundan, bu bilginin ek klinik değerinin önemli olduğu kabul edilebilir.⁷⁷⁻⁷⁹ Bu çalışmalar yine göstermiştir ki, ambulatuvar kan basıncı 1) hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve bunda tedaviyle meydana gelen değişikliklerle, muayenehanede ölçülen kan basıncından daha fazla bağlantılıdır,⁸⁰⁻⁸⁵ 2) kardiyovasküler olaylarla, klinik kan basıncı için gözlemlenenden daha dikey bir ilişki içindedir ve kardiyovasküler riski, topluluklarda ve tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörür⁸⁶⁻⁹⁶ ve 3) kan basıncında tedaviye bağlı düşüşü, klinikteki kan basıncından daha doğru ölçer çünkü zaman içindeki tekrarlanabilirliği daha

Kutu 2 Kan basıncı (KB) ölçümü

KB ölçülürken, aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- KB ölçümlerine başlamadan önce hastanın sessiz bir odada birkaç dakika oturması sağlanmalıdır.
- 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve ilk iki ölçüm birbirinden büyük ölçüde farklıysa, ek ölçümler yapılmalıdır.
- Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalı, ancak şişman ve zayıf kollar için de, sırasıyla, daha büyük ve daha küçük manşonlar bulunmalıdır. Çocuklarda daha küçük manşon kullanılmalıdır.
- Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşon kalp düzeyinde olmalıdır.
- Sırasıyla, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için, faz I ve V (kayboluş) Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.
- İlk muayene ziyaretinde, periferik damar hastalığına bağlı olası farklılıkları saptamak için KB iki koldan ölçülmelidir. Bu durumda, referans olarak en yüksek değer alınmalıdır.
- Postüral hipotansiyona sık rastlanabilen veya bu durumdan kuşku edilen ileri yaştaki, diyabet ve diğer durumların bulunduğu hastalarda KB, ayakta pozisyon alındıktan 1 ve 5 dakika sonra ölçülmelidir.
- Kalp hızı nabız palpasyonu (en az 30 sn), oturur durumdaki ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir.

fazladır^{97,98} ve "beyaz gömlek"⁹⁹ ve plasebo etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.^{100,101} Yukarıdaki avantajlardan bazıları muayenehanedeki kan basıncı ölçümlerinin sayısı artırılarak elde edilebilirse de,^{82,98} 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, tanı zamanında ve tedavi sırasında çeşitli aralıklarda yararlı olabilir. Hem gündüz hem de gece kan basıncı profilleri, gündüz-gece kan basıncı farkı, sabah kan basıncı artışı ve kan basıncındaki değişkenlik hakkında bilgi edinmek üzere ambulatuvar kan basıncının 24 saat izlenmesi için çaba harcanmalıdır. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri ve tedaviye göre değişiklikler birbiriyle ilişkilidir,^{78,79} ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{87,89-92,94} Ayrıca, kan basıncında gece düşüşünün keskinliğini yitirdiği bireylerde (iniş görülmeyen)¹⁰² organ hasarı prevalansının daha yüksek ve sonlanımın daha olumsuz olduğu bildirilmiştir; ancak bazı çalışmalarda, çokdeğişkenli analize 24 saatlik ortalama kan basıncı dahil edildiğinde, bu fenomenin prognostik değeri kaybolmuştur.^{87,88,90,92,93,103-106} Ayrıca kardiyak ve serebrovasküler olayların prevalansının sabahları doruk düzeye eriştiğine ilişkin kanıtlar mevcuttur,¹⁰⁷⁻¹¹⁰ bu durum, olasılıkla sabahları uykudan uyanırken meydana gelen keskin kan basıncı artışıyla^{72,111-113} ve artmış trombosit agregasyon yetisi, azalmış fibrinolitik aktivite ve sempatetik aktivasyonla ilişkilidir.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Organ hasarındaki kötüleşme ve olay insidansı, ortalama değerler çevresindeki standart sapmayla ölçülen kan basıncındaki değişkenlikle de ilişkilendirilmiştir.¹¹⁹⁻¹²¹ Bu çalışmalarda, karıştırıcı faktörlerin rolü her zaman dışlanmamış olmakla birlikte, kan basıncı değişkenliğinin oynadığı bağımsız rol, yakın zamanda uzunlamasına bir gözlemsel çalışmayla doğrulanmıştır.¹²²

Kutu 3 Durum değerlendirmesi: Ambulatuvar ve evde KB ölçümleri**Ambulatuvar KB**

- Referans olarak muayenehanedeki KB'nin kullanılması gerekmez birlikte, ambulatuvar KB, tedavi almamış ve almamış hastalarda kardiyovasküler riskin daha iyi öngörülmesini sağlayabilir.
- Muayenehane ve ambulatuvar KB için olan normal değerler farklıdır (Tablo 5).
- KB'nin 24 saat izlenmesi, özellikle aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:
 - aynı veya farklı muayenehane ziyaretlerindeki ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması
 - diğer yönlerden toplam kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda, muayenehanede ölçülen KB'nin yüksek olması
 - muayenehane ve evde ölçülen KB değerleri arasında belirgin uyumsuzluk bulunması
 - ilaç tedavisine dirençten kuşku edilmesi
 - özellikle ileri yaştaki ve diyabetik hastalarda, hipotansif epizotlardan kuşku edilmesi
 - gebe kadınlarda muayenehanedeki KB'de yükselme ve preeklampsi kuşku

Evde KB

- Evde kendi kendine yapılan KB ölçümünün klinik değeri vardır ve prognostik anlamı artık gösterilmiştir. Bu ölçümler şu amaçla desteklenmelidir:
 - tedavinin çukur düzeyde KB'yi düşürücü etkisi ve dolayısıyla dozlar arasındaki zaman aralığında terapötik kapsama hakkında daha fazla bilgi edinmek
 - hastanın tedavi rejimlerine uyumunu artırmak
 - ambulatuvar KB verilerinin teknik güvenilirlik/çevresel durumlarına dair kuşku olduğunda
- Aşağıdaki durumlarda, hasta evde kendi kendine KB ölçümünden vazgeçirilmelidir:
 - ölçümler hastada anksiyeteye neden oluyorsa
 - hastanın tedavi rejiminde, kendi kendine değişiklik yapmasına neden oluyorsa.
- Muayenehane ve evdeki KB normal değerleri birbirinden farklıdır (Tablo 5)

Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçülürken⁷⁵ aşağıdakilere özen gösterilmelidir:

- Yalnızca uluslararası standartlaştırılmış protokollerce onaylanmış cihazlar kullanılmalıdır.
- Uygun boyutta manşon kullanılmalı ve farkların ± 5 mmHg'dan daha büyük olmadığını kontrol etmek için başlangıç değerleri sfigmomanometreyle ölçülenlerle karşılaştırılmalıdır.
- Uygun sayıda sonuç elde etmek ve bazı sonuçların artefakt nedeniyle kabul edilmemesi durumunda çoğu saatin temsil edilmesi için, otomatik sonuçlar en fazla 30 dakikalık aralıklarla alınmalıdır.
- Ekipmanın otomatik olarak havasının indirilmesi en fazla 2 mmHg/sn'lik bir hızla yapılmalıdır.

Tablo 5 Farklı tipte ölçümlerle hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri (mmHg)

	SKB	DKB
Muayenehanede veya klinikte	140	90
24 saatlik	125-130	80
Gündüz	130-135	85
Gece	120	70
Ev	130-135	85

- Hastalara normal aktivitelerini sürdürmeleri, ancak aşırı egzersizden kaçınmaları ve manşon şiştiğinde kollarını uzatarak hareketsiz durmaları gerektiği anlatılmalıdır.
- Hastadan bir günlük tutarak olağandışı olayları ve gece uykusunun süresini ve kalitesini kaydetmesi istenmelidir.
- Artefaktların sık olması nedeniyle, ilk kan basıncı incelemesi, geçerli değerlerin beklenen sayısının %70'inden azsa, başka bir ambulatuvar kan basıncı ölçümü istenmelidir. Geçerli değerlerin gündüz ve gece dönemleri için oranlarının benzer olduğundan emin olunmalıdır.
- Ambulatuvar kan basıncının genellikle muayenehanede ölçülen kan basıncından birkaç mmHg daha düşük olduğu akılda tutulmalıdır.¹²³⁻¹²⁵ *Tablo 5*'te gösterildiği üzere, farklı topluluk çalışmaları muayenehanedeki 140/90 mmHg değerlerinin ortalama 24 saatlik değerler olarak, 125-130 mmHg sistolik ya da 80 mmHg diyastolik değerlere karşılık geldiğine ve yine, buna karşılık gelen gündüz ve gece değerlerinin 130-135/85 mmHg ve 120/70 mmHg olduğuna işaret etmektedir. Bu değerler, ambulatuvar kan basıncıyla hipertansiyon tanısı koymak için yaklaşık eşik değerler olarak kabul edilebilir.
- Klinik yargı, esas olarak 24 saatlik ortalama, gündüz ve/veya gece değerlerine dayanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncından elde edilen diğer bilgiler (örn. sabahları kan basıncı yükselmesi ve kan basıncı standart sapmaları) klinik olarak umut vaat etmektedir; ancak bu alan henüz araştırma evresinde kabul edilmelidir.

3.1.3 Evde ölçülen kan basıncı (Kutu 3)

Evde kendi kendine kan basıncı ölçümü, günlük yaşamdaki kan basıncı değerleriyle ilgili ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun sağladığı yoğun bilgiyi sağlayamaz. Bununla birlikte, günlük yaşama yakın bir ortamda, farklı günlere ait değerler sağlayabilir. Birkaç günlük bir dönem için ortalama-sı alındığında, bu değerler ambulatuvar kan basıncının avantajlarından bazılarını sahiptir; yani anlamlı beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir ve organ hasarının varlığını ve ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini muayenehanede değerlerinden daha iyi öngörür.^{81,89,90,92,126,127} O halde, görece ucuz olan bu işlem hastanın tedaviye uyumunu artırabileceği için de, uygun dönemlerde evde kan basıncı ölçümleri tavsiye edilebilir.¹²⁸

Evde kendi kendine kan basıncı ölçümünü tavsiye ederken:⁷⁵

- Onaylanmış cihaz kullanımı önerilmelidir. Günümüzde mevcut bilekten ölçüm yapan cihazların ancak birkaçı tatmin edici şekilde onaylanmıştır;⁷⁶ bilekten ölçüm yapan bu cihazlardan biri kullanılıyorsa, hastaya kolunu ölçüm sırasında kalp düzeyinde tutması önerilmelidir.

- Kullanmak için hastayı eğitmek gerekliliğinin yol açtığı zorluklardan ve ileri yaştaki bireylerde iştme sorunlarının yol açtığı hatalardan kaçınmak için cıvalı sfigomanometre yerine bir yarı otomatik cihaz tercih edilmelidir.
- Hastaya ölçümleri birkaç dakika dinlendikten sonra, oturur durumdayken, tercihan sabah ve akşam yapması öğretilmelidir. Hastaya, kan basıncındaki spontan değişkenlik nedeniyle, ölçümler arasında sonuçların farklı olabileceği anlatılmalıdır.
- Aşırı sayıda ölçüm istemekten kaçınılmalı, yapılan ölçümlerin, tedavinin etkilerinin süresine ilişkin bilgi vermesi için ilaç alımından önceki dönemi dahil ettiğinden emin olunmalıdır.
- Ambulatuvar kan basıncında olduğu gibi, normal değerlerin de evdeki ölçümlerde muayenehanedekilerden daha düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Evde ölçülen 130-135/85 mmHg, yaklaşık olarak, muayenehanede ya da klinikte ölçülen 140/90 mmHg'ya karşılık gelmektedir (*Tablo 5*).
- Ölçülen değerleri uygun şekilde hekime bildirmesi ve tedavi rejimlerini kendi kendine değiştirmemesi gerektiği hastaya açık şekilde anlatılmalıdır.

3.1.4 İzole muayenehanede beyaz gömlek hipertansiyonu

Bazı hastalarda muayenehanede ölçülen kan basıncı sürekli olarak yüksek çıkarken, gündüz veya 24 saatlik kan basıncı veya evde ölçülen kan basıncı normal sınırlardadır. Bu durum, yaygın olarak, "*beyaz gömlek hipertansiyonu*" olarak bilinmekle birlikte,¹²⁹ muayenehanede ambulatuvar kan basıncı farkı, bir hekim veya hemşire görüldüğünde ortaya çıkan uyarıcı yanıtla indüklenen gerçek "*beyaz gömlek etkisi*"nin indüklediği muayenehanede kan basıncının yükselmesiyle bağıntılı olmadığından, daha tanımlayıcı ve daha az mekanistik bir terim olan "*izole muayenehanede (veya klinik) hipertansiyonu*" terimi tercih edilmelidir.^{131,132} Terminoloji ne olursa olsun, izole muayenehanede hipertansiyonunun toplum genelinin yaklaşık %15'inde bulunabileceğine ve hipertansiyon tanısı konulan bireylerin önemli bir bölümünde (üçte bir veya daha fazlası) rastlanabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur.^{106,133,134} İzole muayenehanede hipertansiyonu olan bireylerde kardiyovasküler riskin, hem muayenehanedeki hem de ambulatuvar kan basıncı yükselmiş olan bireylere kıyasla daha düşük olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.^{90,92,106,133-138} Bununla birlikte, hepsinde olmasa da, bazı çalışmalarda bu durumun normotansif bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek organ hasarı ve metabolik anomali prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bu durum, klinik olarak masum bir fenomen olmayabileceğini düşündürmektedir.¹³³ İzole muayenehanede hipertansiyonunun olumsuz prognostik önemine ilişkin kanıtlar, veriler yaş ve cinsiyet için uygun şekilde düzeltilindiğinde, sonlanım çalışmalarında daha az tutarlıdır;^{92,106,133,138} ancak hem muayenehanede hem de muayenehanede dışarı yapılan ölçümlerde kan basıncı normal bulunanlar ile hipertansiyon saptanan bireylerin kardiyovasküler olay oranlarının ortasında bir yerdeki kardiyovasküler olay oranıyla ilişkisine dair bir bildiri mevcuttur.¹³³

Muayenehanede hipertansif olduğu saptanan hastaların hangisinde izole muayenehanede hipertansiyonu olduğunu tahmin etmek zordur; ancak bu durum, kadınlarda 1. derece (hafif) hipertansiyon olduğunda, ileri yaşlarda, sigara içmeyenlerde, yeni ortaya çıkan hipertansiyonda ve muayenehanede kan basıncı ölçümleri sınırlı sayıda olduğunda daha sıktır.⁷⁵ Yirmi dört

saatlik ortalama ve gündüz kan basıncı değerleri normal aralıkta-
yken, muayenehanede ölçülen kan basıncı en az üç ölçümde
≥140/90 mmHg olduğunda, izole muayenehane hipertansiyonu
tanısı konulmalıdır. Bu tanı, evde ölçülen kan basıncı değerleri
esas alınarak da konulabilir (birkaç ev ölçümünün ortalaması
<135/85 mmHg ve muayenehane değerleri ≥140/90 mmHg
olduğunda); ancak ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu
izole muayenehane hipertansiyonu tanısı konulmuş bireylerin
evde kan basıncı ölçümüyle belirlenenlerle tamamen aynı grup-
ta olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^{133,139} Bazı bi-
reylerde, evdeki kan basıncı yüksek ve ambulatuar kan basıncı
normalken, diğerlerinde bunun tersi olabilir. İzole muayeneha-
ne hipertansiyonu belirlendikten sonra, metabolik risk faktörle-
ri ve organ hasarı araştırılmalıdır. Organ hasarı veya yüksek kar-
diyovasküler risk profili saptandığında ilaç tedavisi başlatılmalı-
dır. Bununla birlikte, farmakolojik tedaviye başlamama kararı
verilmiş olsa bile, bütün hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve
yakından izlem önerilir.

3.1.5 İzole ambulatuar veya maskeli hipertansiyon

"Beyaz gömlek hipertansiyonu" nun tersi bir fenomen de tarif
edilmiştir: muayenehanedeki kan basıncı normal olan (<140/90
mmHg) bireylerde yükselmiş ambulatuar veya evdeki kan ba-
sıncı değerleri olabilir ve bu duruma "izole ambulatuar hiper-
tansiyon" veya "maskeli hipertansiyon" adı verilir.<sup>92,95,106,132-
134,137,139-141</sup> Toplumdaki prevalansı, yaklaşık olarak izole mu-
ayenehane hipertansiyonununki kadardır^{106,133,134,141} ve mu-
ayenehane kan basıncı değerleri normal olan her 7 veya 8 bi-
reyden yaklaşık birinin bu kategoriye girebileceği hesaplanmıştır.¹³³
Bu durumun zaman içindeki sürekliliğine ilişkin bilgiler sınırlı
olmakla birlikte,¹⁴² gerçekten normal kan basıncı olan bi-
reylerle karşılaştırıldığında, bu tür bireylerde metabolik risk fak-
törü prevalansında artışla¹³³ birlikte organ hasarı prevalansının
daha yüksek¹³⁹ olduğu gösterilmiştir. Sonlanım çalışmaları mas-
keli hipertansiyonun kardiyovasküler riski artırdığını düşündür-
mektedir ve bu risk muayenehane ve muayenehane dışı hiper-
tansiyondaki riske yakın görünmektedir.^{92,106,133,134,137,141}

Sonuç olarak, son birkaç yılda yapılan çalışmalar, muayene-
hane dışı kan basıncı ölçümleri hipertansiyonun şiddetini daha
iyi tanımladığından ve görünürde normotansif bazı bireylerde
daha yüksek bir risk profilini ortaya çıkardığından, bu yöntemin
önemine ilişkin giderek artan sayıda kanıt sağlamıştır. Yeni bir
uzun süreli gözlemsel çalışmada 12 yıllık ölüm riski; muayene-
hane, ev ve 24 saatlik tanımlara göre normotansiflik halinden
bir, iki ve her üç kan basıncı ölçümünde hipertansif bulunma
durumlarına doğru giderek artmıştır.¹³³ Ambulatuar ve evde
kan basıncı düzeyleri, klinik kan basıncında görünür yükselme
olmasa bile, özellikle birden çok risk faktörü ve organ hasarı bu-
lunan bireylerde yararlı bilgi sağlayabilir.

3.1.6 Egzersiz ve laboratuvarında stres sırasında kan basıncı

Zorlayıcı uyarana kan basıncı yanıtını ve bunun klinikteki po-
tansiyel yararını değerlendirmek için, laboratuvarında hem fizik-
sel hem de mental stresörler uygulanmıştır. Fiziksel stres, aktif
fiziksel aktiviteyi (dinamik veya statik egzersiz) veya pasif fizik-
sel stresi, örn. soğuk presör testini kapsar. Mental stres mate-
matiksel, teknik veya kararla ilgili yapıdaki bir sorun vasıtasıyla
uyarılır.¹⁴³

Bütün stresörler kan basıncını artırır ve kan basıncı yanıtında-
ki bireysel değişkenlik, yeni ortaya çıkan hipertansiyon, hedef
organ hasarı ve kardiyovasküler hastalık veya ölümün tahmin
edilmesine göre değerlendirilmiştir.

Gelecekte ortaya çıkacak hipertansiyonun tahmin edilmesine
ilişkin veriler çelişkilidir.¹⁴⁴ Bazı çalışmalarda, orantısız şekilde
egzersize bağlı kan basıncı yanıtı görülen bireylerde yeni ortaya
çıkan hipertansiyon için anlamlı ve bağımsız bir risk bildirilmiş¹⁴⁵
ve erkek memurlarda mental strese kan basıncı reaksiyonları, 10
yıllık izlemde gelecekteki kan basıncı değerleri ve hipertansiyon
açısından tahmin faktörü olarak belirlenmiştir.¹⁴⁶ Bununla birlik-
te, gelecekteki kan basıncı değerlerindeki değişimin ancak kü-
çük bir oranı mental strese farklı yanıtla açıklanmış ve diğer ça-
lışmalarda¹⁴⁷ negatif sonuçlara ulaşılmıştır.

Organ hasarıyla ilgili olarak, normotansif ve hipertansif birey-
lerle yürütülen çalışmaların çoğunda, istirahatteki kan basıncı için
uygun düzeltme yapıldıktan sonra dinamik egzersizin presör et-
kisi ve sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı bir ilişki gözlen-
memiştir,¹⁴⁸⁻¹⁵⁴ ancak yeni bir bildiriye, istirahat halinden sub-
maksimal egzersize sistolik kan basıncındaki değişimin prehiper-
tansif bireylerde sol ventrikül hipertrofisinin güçlü bir tahmin fak-
törü olduğu saptanmıştır.¹⁵⁵ Kan basıncının statik egzersize re-
aktivitesinin anlamı nadiren ele alınmıştır; ancak bir çalışmada, elle
kavramaya kan basıncı yanıtı ve sol ventrikül kitlesi arasında an-
lamlı bir ilişki bildirilmemiş,¹⁵⁶ öte yandan, soğuk presör testiyle
indüklenen kan basıncı artışı, sadece bir bildiriye sol ventrikül kit-
lesi açısından tahmin faktörü olarak yer almış;¹⁵³ ancak başka bir
bildiriye yer almamıştır.¹⁵⁷ Aritmetik bir görevin kan basıncına et-
kisi sol ventrikül konsantrik yeniden biçimlendirme (remodeling)
ile anlamlı olarak ilişkiliyken,¹⁵⁸ diğer çalışmalarda sol ventrikül
yapısı ve bu tip kan basıncı reaktivitesi arasında pozitif ilişkiler
gösterilememiştir.^{153,157}

Bisiklet egzersizine abartılı kan basıncı yanıtının, istirahat ha-
lindeki değerlerden bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite
ve mortaliteye ilişkin tahmin faktörü olup olmayacağı konusun-
da çelişkili kanıtlar mevcuttur.^{49,159} Ancak yakın zamanda, 21
yıllık bir izleme çalışmasının sonuçları, hem sırtüstü yatarak hem
de 6 dakikalık egzersiz sonrası sistolik kan basıncı değerlerinin,
özellikle hafif kan basıncı yükselmesi olanlarda kardiyovasküler
ölümün tahmin edilmesine ilişkin bilgi sağladığını göstermiş-
tir.¹⁶⁰ Bununla birlikte, daha şiddetli hipertansiyonda durum da-
ha farklı olabilir. Egzersiz sırasında aşırı kan basıncı artışının isti-
rahatteki kan basıncı hakkında ek bir prognostik bilgi sağlayıp
sağlamadığı egzersizin kardiyak debiye etkisine bağlı olabilir.
Şiddetli hipertansiyonda görülebileceği gibi, kardiyak debide
egzersizle indüklenen artış bozulursa, egzersiz kan basıncı, artık
bağımsız bir prognostik anlam taşıyamaz. Egzersiz sırasında sis-
temik vasküler dirençte azalmanın bozulmasında prognozun
daha kötü olduğuna ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır.^{159,161}

Sonuç olarak, kan basıncı yanıtının fizik ve mental stresör-
lerin, gelecekteki hipertansiyon ve hedef organ hasarıyla ba-
ğımsız ilişkisine dair sonuçları tutarlı değildir ve eğer anlamlıysa,
açıklanabilen ek değişim küçüktür. Kardiyovasküler olayların
tahmin edilmesi konusunda, yukarıda söz edilen 21 yıllık izlem
çalışması,¹⁶⁰ bir egzersiz testinin, en azından hafif kan basıncı
yükselmesi olan bireylerde bazı ek prognostik bilgiler sağlayabi-
leceğini düşündürmektedir çünkü diğer risk faktörlerinin veya
organ hasarının yokluğunda terapötik girişim gereksinimi olup
olmadığına ilişkin bir karar vermek zor olabilir. Son olarak, eg-

zersiz sırasındaki invazif olmayan kan basıncı ölçümlerinin sistolik değerlerle sınırlı olduğu ve bunların doğruluğunun istirahat halindeki değerlerden çok daha az olduğu unutulmamalıdır.

3.1.7 Santral kan basıncı

Arteriyel ağaç boyunca, gelen ve yansıyan basınç dalgalarının üst üste çakışmasındaki değişkenlik nedeniyle, aortik sistolik basınç ve nabız basıncı (kalp, beyin ve böbrek düzeyinde uygulanan basınç) klasik yoldan ölçülen brakiyal basınçtan farklı olabilir.¹⁶² Ayrıca, periferik ve santral sistolik basınç ve nabız basıncı değerlerinin antihipertansif ilaçlardan farklı şekillerde etkilenebileceği yönünde iddialar uzun zamandan beri bulunmaktadır.¹⁶³ Merkezi kan basıncının invazif yoldan ölçümüne gerek duyulması, bu konuyu araştırmalarla sınırlandırmıştır. Ancak yakın zaman önce, aortik kan basıncını invazif olmayan bir yoldan, periferik bir arterden kaydedilen nabız dalgası basınç konturundan "yükseltme indeksi"ni hesaplayarak tahmin etme yöntemi tanımlanmıştır.^{164,165} Bu yöntemin kullanılmasıyla, antihipertansif ilaçların santral sistolik basınç ve nabız basıncı üzerindeki etkilerinin her zaman brakiyal arter düzeyinde gözlemlenen yansıtmadığı doğrulanmıştır.^{166,167} Ayrıca rastgele yöntemli bir araştırma kapsamında yürütülen büyük ölçekli bir altçalışmadan elde edilen sonuçlar, "yükseltme indeksi"nden değerlendirildiği haliyle santral nabız basıncının kardiyovasküler olaylarla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁶⁶ Bununla birlikte, periferik kan basıncına karşı santral kan basıncının prognostik değerinin daha büyük ölçekli gözlem ve girişim çalışmalarıyla daha fazla doğrulanması gerekir.

3.2 Aile öyküsü ve klinik öykü (Kutu 4)

Kapsamlı bir aile öyküsü alınırken hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, erken ortaya çıkan koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter veya böbrek hastalığına ilişkin bilgilere özel önem verilmelidir.

Klinik öyküye aşağıdakiler dahil edilmelidir: a) yüksek kan basıncının süresi ve önceki düzeyleri; b) ikincil hipertansiyon nedenlerini düşündüren semptomlar ve kan basıncını yükseltebilecek ilaç veya maddelerin alımı (örn. meyan kökü, burun damlaları, kokain, amfetaminler, oral kontraseptifler, steroidler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, eritropoietin ve siklosporin); c) yaşam tarzı faktörleri, örneğin diyetle yağ alımı (özellikle hayvansal yağ), tuz ve alkol, sigara ve fiziksel aktivite miktarı, erken erişkin yaşamda başlayan kilo alımı; d) koroner hastalık, kalp yetersizliği, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık, böbrek hastalığı, diabetes mellitus, gut, dislipidemi, astım veya herhangi bir diğer anlamlı hastalığa ilişkin öykü veya halen mevcut semptomlar ve bu hastalıkları tedavi için kullanılan ilaçlar; e) önceki antihipertansif tedavi, sonuçları ve istenmeyen etkiler; ve f) kan basıncı, kardiyovasküler risk ve tedavi sürecini ve sonlanımını etkileyebilecek bireysel, ailesel ve çevresel faktörler. Yine, hekimler hasta ve/veya partnerini, uyku apne sendromunun ve artmış kardiyovasküler riskin bir bulgusu olabilecek horlama hakkında sorgulamalıdır.

3.3 Fizik muayene (Kutu 5)

Kan basıncına ek olarak, kalp hızı dikkatli bir şekilde ölçülmelidir (aritmî bildirilmişse, nabız en az 30 saniye veya daha uzun süre sayılmalıdır) çünkü normalin üzerindeki değerlerin tekrar

Kutu 4 Aile öyküsü ve klinik öykü için kılavuzlar

1. Yüksek KB'nin süresi ve önceki düzeyi
2. İkincil hipertansiyona ilişkin işaretler:
 - a) ailede böbrek hastalığı öyküsü (polikistik böbrek)
 - b) böbrek hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu, hematüri, analjezik kötüye kullanımı (parankimal böbrek hastalığı)
 - c) ilaç/madde alımı: oral kontraseptifler, meyan kökü, karbenoksolon, burun damlaları, kokain, amfetaminler, steroidler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, eritropoietin, siklosporin
 - d) terleme, baş ağrısı, anksiyete, çarpıntı epizotları (feokromositoma)
 - e) kas zayıflığı ve tetani epizotları (aldesteronizm)
3. Risk faktörleri:
 - a) ailede veya hastada hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - b) ailede veya hastada dislipidemi öyküsü
 - c) ailede veya hastada diabetes mellitus öyküsü
 - d) sigara alışkanlığı
 - e) diyet alışkanlıkları
 - f) obezite; fizik egzersiz miktarı
 - g) horlama; uyku apnesi
 - h) kişilik
4. Organ hasarı semptomları
 - a) beyin ve gözler: baş ağrısı, vertigo, görme bozukluğu, geçici iskemik ataklar, duyuusal veya motor kusur
 - b) kalp: çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ayak bileklerinde şişme
 - c) böbrek: susama, poliüri, noktüri, hematüri
 - d) periferik arterler: ekstremitelerde soğukluk, intermitan klodikasyon
5. Daha önceki antihipertansif tedavi:
 - a) Kullanılan ilaç(lar), etkinlik ve istenmeyen etkiler
6. Bireysel, ailesel ve çevresel faktörler

tekrar saptanması daha yüksek riskin, artmış sempatik veya azalmış parasempatetik aktivitenin⁶²⁻⁶⁵ veya kalp yetersizliğinin göstergesi olabilir. Fizik muayenede ek risk faktörlerine ilişkin kanıtlar, ikincil hipertansiyonu düşündüren bulgular ve organ hasarına dair kanıtlar aranmalıdır. Bel çevresi hasta ayaktayken ölçülmelidir ve standart bir formül yardımıyla vücut kitle indeksini hesaplamak için vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılmalıdır.

3.4 Laboratuvar incelemeleri (Kutu 6)

Laboratuvar incelemeleri ek risk faktörlerine ilişkin kanıt sağlamaya, ikincil hipertansiyona yönelik inceleme yapmaya ve organ hasarı bulunup bulunmadığını araştırmaya yöneliktir. İncelemeler, en basitten en karmaşığa doğru gerçekleştirilmelidir. Hasta ne kadar gençse, kan basıncı ne kadar yüksekse ve hipertansiyonun gelişimi ne kadar hızlıysa tanısal incelemeler o kadar ayrıntılı olmalıdır. Bununla birlikte, gereken minimum laboratuvar incelemeleri tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitenin birincil nedeni olduğu Avrupa koşullarında, rutin laboratuvar incele-

Kutu 5 İkincil hipertansiyon, organ hasarı ve viseral obezite açısından fizik muayene

İkincil hipertansiyon ve organ hasarını düşündürülen bulgular

- Cushing sendromu özellikleri
- Deride nörofibromatoz bulgusu (feokromositoma)
- Palpasyonda büyümüş böbrekler (polikistik böbrek)
- Oskültasyonda abdominal üfürümler (renovasküler hipertansiyon)
- Oskültasyonda prekordiyal ya da göğüs üfürümleri (aort koarktasyonu ya da aort hastalığı)
- Femoral nabızların azalması ya da gecikmesi ve femoral KB'nin azalması (aort koarktasyonu ya da aort hastalığı)

Organ hasarı bulguları

- Beyin: boyun arterlerinde üfürümler, motor ya da duyu kusur
- Retina: fundoskopik anormallikler
- Kalp: apikal impulsun yerleşimi ve özellikleri, anormal kalp ritimleri, ventriküler gallop, pulmoner raller, periferik ödem
- Periferik arterler: nabızların yokluğu, azalması ya da asimetrisi, ekstremitelerde soğukluk, iskemik deri lezionları
- Karotis arterleri: sistolik üfürümler

Viseral obezite bulguları

- Vücut ağırlığı
- Bel çevresinde artış (ayakta pozisyon alınarak) E: >102 cm; K: >88 cm
- Vücut kitle indeksinde artış [vücut ağırlığı (kg)/boy (m)²]
- Fazla kilo ≥ 25 kg/m²; Obezite ≥ 30 kg/m²

meleri aşağıdakileri içermelidir: açlık glukozu, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliseridler (açlık), ürat, kreatinin, potasyum, hemoglobin ve hematokrit; mikroalbüminüriyi saptamaya yarayan bir çubuk testiyle idrar incelemesi; idrarın mikroskopik incelemesi ve elektrokardiyogram. Serum kreatinin düzeyi böbrek işlevinin kesin olmayan bir ölçümüdür. Bununla birlikte, küçük bir yükselme dahi önemli böbrek hasarına ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine işaret edebilir. Serum kreatinin değerleri, Cockcroft Gault formülüyle kreatinin klirensinin veya MDRD formülüyle glomerüler filtrasyon hızının tahmin edilmesinde kullanılmalıdır.^{51,52} Bu yöntemler, serum kreatinin değerlerinin halen normal aralıkta olduğu; ancak glomerüler filtrasyonun azaldığı ve kardiyovasküler riskin arttığı hastaların belirlenmesine olanak sağlayan, uygulaması kolay yöntemlerdir (ayrıca, bkz. 3.6.3). Açlık plazma glukozu ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) ise, yüklenme sonrası plazma glukozu ölçümü (glukoz tolerans testi) önerilir.¹⁶⁸ Açlık plazma glukozu değerinin, tekrarlanan ölçümlerde ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) bulunmasının ve anormal glukoz tolerans testinin diabetes mellitusa işaret ettiği kabul edilir.¹⁶⁸ Yüksek duyarlılıklı C reaktif proteinin (hsCRP) kardiyovasküler olay insidansı açısından tahmin faktörü olduğu çeşitli klinik ortamlarda bildirilmişse de,¹⁶⁹ toplam kardiyovasküler riski belirlemedeki ek değeri, hsCRP değerlerinin riskte belir-

Kutu 6 Laboratuvar incelemeleri

Rutin testler

- Açlık plazma glukozu
- Serum total kolesterol
- Serum LDL-kolesterol
- Serum HDL-kolesterol
- Açlık serum trigliseridleri
- Serum potasyum
- Serum ürik asit
- Serum kreatinin
- Tahmini kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü) veya glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü)
- Hemoglobin ve hematokrit
- İdrar incelemesi (çubuk testi ve mikroskopik muayeneyle mikroalbüminüri incelenmesiyle tamamlanan)
- Elektrokardiyogram

Önerilen testler

- Ekokardiyogram
- Karotis ultrasonu
- Kantitatif proteinüri (çubuk testi pozitifse)
- Ayak bileği-brakiyal KB indeksi
- Fundoskopi
- Glukoz tolerans testi (açlık plazma glukozu >5.6 mmol/L [100 mg/dL] ise)
- Evde ve 24 saatlik ambulatuvar KB izlemesi
- Nabız dalgası hızı ölçümü (mevcutsa)

Genişletilmiş değerlendirme (uzmanın alanı)

- Serebral, kardiyak, renal ve vasküler hasara yönelik ek inceleme. Komplike hipertansiyonda zorunludur.
- Öykü, fizik muayene veya rutin testler düşündürdüğünde, ikincil hipertansiyon için araştırma: plazma ve/veya idrarda renin, aldosteron, kortikosteroid, katekolamin düzeyleri; arteriyografi; renal ve adrenal ultrason; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme

gin ek artışla ilişkili olduğu bildirilen metabolik sendromlu hastaların^{171,172} dışındakilerde kuşkuludur.¹⁷⁰ Diğer enflamatuvar göstergelerin (fibrinojen, sitokinler, homeosistein ve beyin natriüretik peptid düzeyleri, vb.)¹⁷³ kardiyovasküler risk katmanlandırmasındaki değeri aktif araştırma konusudur; ancak günümüzde hipertansiyonda klinik yönlendirme için bunların ölçümü tavsiye edilemez.

3.5 Genetik analiz

Hipertansif hastalarda, bu bozukluğun patogenezinde kalıtımın rol oynadığını düşündürülen ailede yüksek kan basıncı öyküsüne sıklıkla rastlanır. Esansiyel hipertansiyon ileri derecede heterojen bir hastalıktır ve bu durum çok faktörlü bir etiyolojiye ve poligenik anormalliklere işaret eder.^{174,175} Bazı gen varyantları, bir bireyi çevredeki belirli faktörlere karşı duyarlı hale getirebilir. İnsanda başlıca kan basıncı kontrol sistemlerini kodlayan genlerde bir takım mutasyonlar ortaya çıkarılmıştır; ancak bunların esansiyel hipertansiyonun patogenezindeki kesin rolü halen belirsizdir. Bununla birlikte, hastanın genetik yatkın-

liği ilaçları metabolize eden enzimleri etkileyebilir ve bu da, antihipertansif ajanların etkinliğini ve istenmeyen etkilerini etkileyebilir. Yakın zamanda özetlendiği üzere, bu konuları ele alan farmakogenetik ve farmakogenomik çalışma örnekleri ortaya çıkmaktadır.¹⁷⁶ Üstelik, glukokortikoidle düzelebilen aldosteronizm, Liddle sendromu ve diğerleri gibi çeşitli ender monogenik hipertansiyon formları tanımlanmıştır; bunlarda tek gen mutasyonu hipertansiyon patogenezini tamamıyla açıklar ve en iyi tedavi yöntemini belirler.¹⁷⁷

3.6 Subklinik organ hasarının araştırılması (Kutu 7)

Subklinik organ hasarının vasküler hastalık sürekliliğinde ara evre ve genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıtın mevcut olduğunu işaret etmek gerekir.

1. Mikroalbuminürinin yalnızca diyabette değil, diyabeti olmayan bireylerde de artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu tekrar tekrar gösterilmiştir.¹⁷⁸⁻¹⁸⁴ Ayrıca, mikroalbuminüri olarak tanımlanandan daha düşük idrar protein düzeyleri için de artmış risk belgelenmiştir.^{181,182,185,186}
2. Sol ventrikül hipertrofisi¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ ve karotis intima-media kalınlığının¹⁹⁰⁻¹⁹³ prognozdeki olumsuz rolü ek verilerle de doğrulanmıştır; bunun yanısıra, bunların sıradan hipertansif bireylerdeki prevalansının, yalnızca rutin incelemeler yapıldığında dahi gözlemlenenden çok daha yüksek olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur.¹⁹⁴ Sol ventrikül hipertrofisi ve vasküler kalınlaşma veya plaklara yönelik ultrason incelemeleri olmadan, hipertansif hastaların %50'ye varan oranı, yanlış olarak, düşük veya orta düzeyde ek riskli olarak sınıflandırılabilir; öte yandan, kardiyak veya vasküler hasar bulunması bu bireyleri daha yüksek bir risk grubuna dahil eder.¹⁹⁴
3. İleriye yönelik çalışmaların geriye dönük analizleri,^{57-61,195} proteinüri ve sol ventrikül hipertrofisinde tedaviyle indüklenen azalmalara, kardiyovasküler olay insidansında bir azalmanın eşlik ettiğini göstermiştir ve bu bulgular, organ hasarı ölçümünün yalnızca başlangıçta, toplam kardiyovasküler riski ölçmek için değil, fakat aynı zamanda tedaviye bağlı korunmayı da izlemek için tavsiye edilebilir nitelikte olduğunu düşündürmektedir.

Bu nedenlerle, güncel kılavuzlar 2003'te olduğu gibi,³ çeşitli organ anormalliklerinin temsil ettiği riske ilişkin kanıtlar ve bunları saptama yöntemleri üzerine bir tartışma için özel bir bölüm ayırmaktadır. Genel olarak, mikroalbuminüri için tarama artık, hem bütün hipertansif hastalarda hem de metabolik sendromu olanlarda, kan basıncı düzeyi yüksek normal olsa bile uygulanacak rutin bir işlem olarak kabul edilmelidir. Ekokardiyografi ve vasküler ultrasonografi, özellikle elektrokardiyogram gibi rutin incelemelerde organ hasarının saptanmadığı hastalarda ve kardiyak hipertrofi ve arter hastalığına sık rastlanan ileri yaştakilerde önerilen testler olarak kabul edilebilir. Yine, nabız dalga hızıyla arteriyel sertlik ölçülerek,

Kutu 7 Durum değerlendirmesi: Subklinik organ hasarının araştırılması

Subklinik organ hasarının, vasküler hastalık sürekliliğinde ara evre olarak ve toplam kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları uygun teknikler kullanılarak dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır:

1. **Kalp** – Sol ventrikül hipertrofisi, “zorlanma” paternleri, iskemi ve aritmileri saptamak için elektrokardiyografi, yüksek KB'li hastalarda bütün rutin değerlendirmelerin bir parçası olmalıdır. Sol ventrikül hipertrofisini daha duyarlı bir şekilde saptamanın yararlı olacağı düşünüldüğünde ekokardiyografi önerilir. Ekokardiyografiyle geometrik paternler tanımlanabilir; bunlar arasında prognozu en kötü olan, konsantrik hipertrofidir. Diyastolik işlev bozukluğu transmitral Doppler ile değerlendirilebilir.
2. **Kan damarları** – Vasküler hipertrofi veya asemptomatik aterosklerozun saptanmasında yarar görülürse, karotis arterlerin ultrason incelemesi tavsiye edilir. Geniş arterlerde sertleşme (ileri yaştakilerde izole sistolik hipertansiyona yol açar) nabız dalga hızıyla ölçülebilir. Daha fazla erişilebilirliği olsa, daha çok tavsiye edilebilirdi. Düşük bir ayak bileği-brakiyal KB indeksi, ilerlemiş periferik arter hastalığının sinyalini verir.
3. **Böbrek** – Hipertansiyonla ilişkili böbrek hasarı tanısı, azalmış böbrek işlevi veya idrarda artmış albumin atılımına dayanır. Serum kreatinin düzeyinden glomerüler filtrasyon hızının (MDRD formülü [yaş, cinsiyet, ırk bilgilerini gerektirir]) veya kreatinin kliresinin (Cockcroft-Gault formülü, yine vücut ağırlığını gerektirir) tahmin edilmesi rutin işlem olmalıdır. Tüm hipertansiflerde çubuk testiyle idrarda protein araştırılmalıdır. Çubuk testi negatif hastalarda, spot idrarda düşük derecede albuminüri (mikroalbuminüri) belirlenmeli ve idrarda kreatinin atılımıyla ilişkilendirilmelidir.
4. **Fundoskopi** – Göz dibi incelemesi yalnızca ağır hipertansiflerde tavsiye edilir. Hafif retinal değişiklikler, genç hastalar dışında, büyük oranda özgül değildir. Kanamalar, eksüdalar ve papilla ödemi yalnızca şiddetli hipertansiyonda bulunur ve artmış KV riskiyle ilişkilidir.
5. **Beyin** – Sessiz beyin infarktları, laküner infarktlar, mikrokamamalar ve beyaz madde lezyonları hipertansiflerde nadir değildir ve MRG veya BT ile saptanabilir. Erişilebilirlik ve maliyet unsurları bu tekniklerin her istendiğinde kullanılabilmesine izin vermez. İleri yaştaki hipertansiflerde bilişsel testler, başlangıçtaki beyin kötüleşmesini saptamaya yardımcı olabilir.

Tablo 4'te subklinik organ hasarını saptamaya yönelik işlemlerin erişilebilirliği, prognostik değeri ve maliyeti özetlenmektedir.

vasküler hasarla ilgili yararlı bilgi edinilebilir. Bununla birlikte, bu teknik halen yeterince yaygın değildir ve dolayısıyla çok arzu edilmekle birlikte sağladığı bilgiyi elde etmek güçtür.

Organ hasarını değerlendirme yöntemleri aşağıda ayrıntılarıyla ele alınmıştır.

3.6.1 Kalp

Elektrokardiyografi yüksek kan basıncı olan herkeste bütün rutin değerlendirmelerin bir parçası olmalıdır. Elektrokardiyografinin sol ventrikül hipertrofisini saptamak için duyarlılığı düşüktür; ancak buna rağmen, Sokolow-Lyons indeksi ($SV1+RV_{5-6} >38$ mm) veya Cornell voltajı QRS süresi çarpımıyla (>2440 mm*msn) saptanan hipertrofi, kardiyovasküler olaylara ilişkin bağımsız bir tahmin faktörüdür;¹⁸⁷ kardiyak hasarın, bu hasarın gerilemesinin ve tedaviyle hastada sağlanan korunmanın bir göstergesi olarak kullanımı, en azından 55 yaş ve üzerindeki hastalarda değerli gibi görünmektedir.^{195,96} Elektrokardiyografi, ayrıca ventriküler aşırı yüklenme veya "zorlanma" (daha şiddetli riski gösterdiği bilinmektedir) paternlerini,¹⁸⁷ iskemiyi, iletim kusurlarını ve ileri yaştakilerde nadir rastlanmayan atriyal fibrilasyon dahil aritmileri saptamak için de kullanılabilir. Aritmiler veya iskemik epizotlar saptanan hipertansiyonda Holter elektrokardiyografi endikedir. Şiddetli hipertansiyonda meydana gelebilecek kalp hızı değişkenliğinde azalmaya ilişkin kanıt da sağlayabilir.⁷² Bununla birlikte, bu bulgunun negatif prognostik anlamı, kalp yetersizliğinde ve miyokard infarktüsü sonrasında gösterilmiş olmakla birlikte kanıtlanmamıştır.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Teknik kısıtlılıklara karşı bağışık değilse de (gözlemciler arası değişkenlik, obez bireylerde ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda düşük kaliteli görüntüleme, vb.), ekokardiyografi sol ventrikül hipertrofisine tanı konulmasında²⁰⁰ ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde¹⁸⁸ elektrokardiyografiden daha duyarlıdır ve toplam riski daha kesin şekilde katmanlandırmaya ve tedaviyi belirlemeye yardımcı olabilir.¹⁹⁴ Uygun değerlendirmede, interventriküler septum, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ve diyastol sonu çapının ölçülmesiyle birlikte sol ventrikül kitlesinin güncel formüle göre hesaplanması yer alır.²⁰¹ Sol ventriküler kitle indeksi ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki sürekli olmakla birlikte, sol ventrikül hipertrofisi için konservatif tahminlerde, erkeklerde 125 g/m² ve kadınlarda 110 g/m² eşik değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Konsantrik hipertrofi (artmış sol ventriküler kitleyle birlikte duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥ 0.42),²⁰² eksantrik hipertrofi (artmış sol ventriküler kitleyle birlikte duvarın yarıçapa oranı < 0.42) ve konsantrik yeniden biçimlendirmenin (normal sol ventriküler kitleyle birlikte duvarın yarıçapa oranı ≥ 0.42) hepsi de artmış kardiyovasküler hastalık insidansına ilişkin tahmin faktörüdür; ancak konsantrik hipertrofinin riski en belirgin şekilde artıran durum olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.^{203,204}

Ayrıca, ekokardiyografi sol ventriküler sistolik işlevi değerlendirmek için bir olanak sunar; ejeksiyon fraksiyonu ile endokard ve orta duvar fraksiyonel kısalması, kardiyovasküler olaylara ilişkin olası ek tahmin faktörleri olarak önerilmiştir.^{205,206} Sol ventriküler diyastolik dolum da ("diyastolik işlev" in bir ölçümü), transmitral kan akımı hızının E ve A dalgaları arasındaki oranın, erken diyastolik gevşeme zamanının ve sol atriya pulmoner ven dışı akışının Doppler ile ölçümüyle değerlendirilebilir.²⁰⁷ Ayrıca, lateral mitral halkadan doku Doppler görüntülemesiyle de yararlı bilgiler elde edilebilir.²⁰⁸ Bütün bu ölçümler günümüzde büyük ilgi çekmektedir çünkü kalp yetersizliklerinin önemli bir bölümünün (yaklaşık %50), sistolik işlevde bozulmanın hiç olmaması veya az olmasıyla birlikte "diyastolik işlev bozukluğu" ile açıklanabileceği ve "diyastolik kalp yetersizliği" nin uğursuz bir durum olduğu artık bilinmektedir.²⁰⁹ Diyastolik işlevde değişikliklere hipertansiflerde sık rastlanır ve

kan basıncı yüksek olan ileri yaştaki bireylerde, her dört hastadan en az biri etkilenebilir.²¹⁰ Bu değişiklikler, sistolik işlevde değişiklik olmaksızın ve hatta sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın meydana gelebilir. Diyastolik işlev bozukluğunun atriyal fibrilasyon riskini artırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur.²¹¹ Ayrıca, iki çalışmada diyastolik işlev bozukluğunun daha sonra ortaya çıkacak kalp yetersizliğine ilişkin tahmin faktörü olduğu²⁰⁶ ve tüm nedenlere bağlı mortalite insidansında artışla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir.²¹² Ancak başka bir çalışmada, bu ilişkinin ortak değişkenlerden bağımsız olmadığı bulunmuştur.²¹³ Son olarak, ekokardiyografi; atriyal fibrilasyon, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskiyle ilişkili olan sol atriyal genişlemenin varlığı ve derecesi hakkında bazı bilgiler sağlar.²¹⁴⁻²¹⁶ İskemiye veya önceki infarktüse bağlı olarak sol ventrikül duvar kasılmasında görülen segmental kusurlara ilişkin veriler de elde edilebilir.

Diğer tanısal kardiyak işlemler, örn. nükleer manyetik rezonans, kardiyak sintigrafi, egzersiz testi ve koroner anjiyografi özgül endikasyonlarda kullanılır. Toraks grafisi, dispne başlıca yakınma ise veya geniş intratorasik arterler veya pulmoner dolaşım hakkında bilgi istendiğinde yararlı bir ek tanısal işlem olabilir; ancak genellikle, toraks grafisi, hipertansif kalp hastalığının belirlenmesinde modası geçmiş standart bir işlemdir.

Artmış sol ventriküler kitlenin sonlanımın tahmin edilmesindeki gücünü artırmak için, kardiyak fibrozun derecesini değerlendirme olanağına ilgi son yıllarda artmıştır. Kardiyak ultrason görüntülemenin reflektivitesine dayanan teknikler kullanılmıştır;^{217,218} geriye saçılan sinyallerdeki dögüsel değişimler bir dereceye kadar miyokardın kontraktıl özelliklerini kolajen içeriğinden daha fazla yansıtabilirken, ekoreflektivite, histolojik olarak ölçülen fibrozla daha doğrudan bağlantılıdır. Ekoreflektivite, sol ventrikül hipertrofisinin dokusal bileşiminin değişebildiğini ve bunun gerilemesini sağlamaya yönelik ilaçların fibrozu azaltmada farklı olabildiğini göstermiştir.²¹⁹ Günümüze kadar, kalp dokusu yapısının en doğru ölçümü nükleer manyetik rezonansla yapılmıştır; ancak bu yöntemin maliyeti büyük ölçekli kullanımın önünde bir engeldir. Kolajen doku bileşiminin dolaşımdaki göstergeleri de halen araştırılmaktadır;²¹⁹ ancak bunlar yalnızca kısmen kalpten kaynaklanmaktadır.

3.6.2 Kan damarları

Hipertansiyonda geniş arterlerin anormal yapısını ve işlevini belirlemek için invazif olmayan birkaç tarama testi bulunmaktadır. İntima-media kalınlığının (IMK) ölçümü veya olan plağın saptanmasıyla birlikte karotis arterlerin ultrason incelemesinin hem inme hem de miyokard infarktüsünün ortaya çıkmasına ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁰⁻¹⁹³ Karotis IMK ve kardiyovasküler olaylar arasında sürekli bir ilişki vardır; ancak ana karotis arterler için IMK >0.9 mm değeri, mevcut anormalliklerin konservatif bir tahmini olarak kabul edilebilir. Ana karotis arterlerle (aterosklerozun ender görüldüğü bir yer) sınırlı ultrason taramalarının yalnızca vasküler hipertrofiyi ölçmesi olasıyken, aterosklerozun değerlendirilmesi, ayrıca plakların daha sık görüldüğü bifürkasyonların ve/veya internal karotislerin taranmasını da gerektirir.²²⁰⁻²²² Plak varlığı, IMK >1.3 veya 1.5 mm ile veya kalınlıkta 0.5 mm'lik fokal bir artış veya çevreleyen IMK değerinde %50'lik bir artışla belirlenebilir.²²⁰⁻²²² Rutin muayenelerde, hedef organ hasarı bulunmayan tedavi verilmemiş hipertansif bireylerde bu değişikliklerin sık olduğuna ve dolayısıyla

la karotis ultrason incelemesinin vasküler hasarı sıklıkla saptayabileceğine ve risk katmanlandırmasını daha kesin hale getirebileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.¹⁹⁴ Sürekli dalga Doppler cihazı ve kan basıncı için manometre kullanılarak ölçülen ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksinin <0.9 olması arteriyel hasara ilişkin kanıtı akla getirebilir. Düşük bir ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi periferik arter hastalığını ve genel olarak ilerlemiş aterosklerozu işaret eder.⁵⁶ Öte yandan, karotis IMK ölçümleri daha erken değişiklikleri saptayabilir.²²⁰ Buna rağmen, düşük bir ayak bileği-brakiyal indeksi daha fazla angina, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gelişimiyle, koroner bypass cerrahisi, inme, karotis ve periferik vasküler cerrahi gereksinimiyle^{15,223-226} ilişkilidir ve çok damarlı koroner arter hastalığı olanlarda ek risk anlamına gelir.²²⁷

Son 10 yılda, büyük arter sertliği ve dalga yansıma fenomeniyle ilgili olarak çok sayıda kanıt elde edilmiştir. Bunlar, izole sistolik hipertansiyonun ve nabız basıncı artışlarının önemli fizyopatolojik belirleyicileri olarak saptanmıştır.²²⁸ Arter sertliğini damar çapındaki değişiklikler yoluyla, kan basıncı değişiklikleriyle ilişkili olarak ölçmek karmaşıktır ve standart klinik kullanım için uygun değildir. Öte yandan, karotis-femoral nabız dalga hızı, arter sertliğinin kapsamlı bir invazif olmayan değerlendirilmesini sağlar ki bu basit ve tanıya yönelik olarak kabul edilecek ölçüde doğru bir işlemdir.²⁸ Bunun nedeni, bu ölçümün, komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler morbidite, koroner olaylar ve inmeye ilişkin bağımsız tahmin faktörü olarak bir değeri olduğunun gösterilmiş olmasıdır.^{54,55,229,230} Aort sertliği ve olaylar arasındaki ilişki sürekli olmakla birlikte, orta yaşta hipertansif bireylerde aort işlevinde anlamlı değişikliklerin konservatif bir tahmini olarak >12 m/sn eşiği önerilmiştir. Nabız dalga hızı ve yükseltme indeksi ölçümlerinin daha yaygın şekilde klinik kullanımı, arteriyel hasarın değerlendirilmesinde ek kesinlik sağlayabilirse de, bu tekniklerin erişilebilirliği, büyük ölçüde araştırma merkezleriyle sınırlıdır.

Tablo 4'te görüldüğü üzere, vasküler organ hasarını saptamaya yönelik bazı yöntemlerin klinik kullanımını çeşitli nedenlerle savunmak mümkün değildir. Küçük arterlerde duvar/lümen oranındaki bir artış, gluteal biyopsilerle elde edilen subkütan dokularla ölçülebilir. Bu ölçümler diyabet ve hipertansiyondaki erken değişiklikleri gösterebilir²³¹⁻²³⁴ ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için tahmin değeri taşımaktadır;²³⁵ ancak bu yöntem invazif olduğundan, bu yaklaşım genel kullanım için uygun bulunmamaktadır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı kalp tomografisiyle ölçüldüğü üzere, koroner kalsiyum miktarındaki artış, kardiyovasküler hastalığa ilişkin bir tahmin faktörü olarak ileriye yönelik yöntemle doğrulanmıştır;²³⁶ ancak sınırlı erişilebilirlik ve gerekli cihazların yüksek maliyeti ciddi sorunlardır. Hipertansiyonla ilgili veriler halen oldukça kısıtlı olmakla birlikte endotelial işlev bozukluğu çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda sonlanıma ilişkin tahmin faktörüdür.^{237,238,239} Ayrıca, çeşitli uyaranlara endotelial yanıtı araştırılmaya yönelik mevcut teknikler invaziftir, gerçekleştirmesi zordur ve zaman alıcıdır. Son olarak, yöntemler henüz standartlaştırılmamıştır ve bir organda değerlendirilen endotelial işlevinin diğer vasküler yataklardakini temsil edip edemeyeceği konusunda kesinlik yoktur. Dolayısıyla, hipertansif hastaların klinik değerlendirmesinde endotelial işlevin araştırılmasının günümüzde yararlı olduğu savunulamaz. Bununla birlikte, dolaşımdaki endotelial aktivite göstergelerine ve endotelial

hücre progenitorlarına ilişkin güncel çalışmalar ümit vaat etmektedir²⁴⁰ ve gelecekte, endotelial işlev bozukluğunu veya hasarı saptamaya yönelik daha basit testler veya göstergeler bulunabilir. Bu durum, bu göstergelerin prognozdaki rolünün daha büyük ölçekli değerlendirilmesini ve daha yaygın klinik kullanımını destekleyebilir.

3.6.3 Böbrek

Hipertansiyonla indüklenen böbrek hasarı tanısı, azalmış böbrek işlevi bulgusuna ve/veya idrarda albümin atılımında artış saptanmasına dayanır.²⁴¹ Günümüzde böbrek yetersizliği, MDRD olarak kısaltılmış formülle hesaplanan tahmini glomerüller filtrasyon hızına göre sınıflandırılmaktadır. Bu formülle yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin değerleri gerekmektedir.⁵² Tahmini glomerüller filtrasyon hızı değerlerinin 60 mL/dak/1.73 m²'nin altında olması, evre 3 kronik böbrek hastalığına işaret ederken, 30 ve 15 mL/dak/1.73 m²'nin altında olması ise, sırasıyla, evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalığını işaret eder.²⁴² Diğer formül (Cockcroft-Gault formülü) kreatinin klirensini tahminde kullanılır ve yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve serum kreatininini esas alır.⁵¹ Bu formül, >60 mL/dak aralığında geçerlidir; ancak evre 3-5 kronik böbrek hastalığında kreatinin klirensini olduğundan fazla gösterir.²⁴² Her iki formül de halen normal aralıktaki serum kreatinin değerleri karşısında hafifçe bozulmuş böbrek işlevini saptamaya yardımcı olur.²⁴² Glomerüller filtrasyon hızındaki azalma ve kardiyovasküler riskteki artış, serum sistatin C düzeylerindeki artıştan da anlaşılabilir.²⁴³

Serum kreatinin düzeyinde hafif bir artış (%20'ye kadar), bazen antihipertansif tedavi başlatıldığında veya tedavinin güçlendirildiğinde görülebilir; ancak bu, böbreklerde ilerleyici kötüleşmenin bir bulgusu olarak alınmamalıdır. Tedavi edilmeyen hipertansiflerde (özellikle preeklampside) hiperürisemi sık görülür ve azalmış renal kan akımı ve nefroskleroz varlığıyla bağlantılı olduğu da gösterilmiştir.²⁴⁴

Artmış serum kreatinin konsantrasyonu veya tahmini glomerüller filtrasyon hızının (veya kreatinin klirensinin) düşüklüğü, azalmış glomerüller filtrasyon hızına işaret ederken, artmış idrar albümini veya protein atılımı, glomerüller filtrasyon bariyerinde bir bozulmaya işaret eder. Mikroalbuminürinin, (bkz. *Tablo 2*) hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde belirgin diyabetik nefropatiye ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir;²⁴⁵ öte yandan, belirgin proteinüri, genellikle, yerleşik renal parankimatöz hasar olduğuna işaret eder.²⁴⁶ Diyabeti olan veya olmayan hipertansif hastalarda, günümüzde kabul edilen eşik değerlerin altında bile olsa,²⁴⁷ mikroalbuminürinin kardiyovasküler olaylara ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir^{178-186,248} ve hem kardiyovasküler olmayan hem de kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyle idrarda protein/kreatinin oranının, erkekte ≥ 3.9 mg/g ve kadında ≥ 7.5 mg/g olması arasında sürekli bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{185,186} O halde, mikroalbuminüri terimi yanıltıcı olabilir (ayrıca yanlış olarak, minör bir hasarı akla getirmektedir) ve yerine, teorik olarak, "düşük dereceli albuminüri" terimi kullanılmalıdır.²⁴⁸ Mikroalbuminüri spot idrar örnekleriyle (idrara örneklemesinin doğru olmaması nedeniyle, 24 saatlik veya gece idrar örnekleri önerilmemektedir) ve idrar albümin konsantrasyonunu idrar kreatinin konsantrasyonuna indeksleyerek ölçülebilir.²⁴² Klasik idrar çubuk testleri, 300 mg/g kreatinin değerlerinin üzerindeki albuminüriyi, "mikroalbuminürik" çubuk testi ise 30 mg/g kreatinin değerlerinin üzerindeki

rindekileri saptar. Düşük dereceli albüminürinin alt aralığına duyarlı çubuk testler halen araştırılmaktadır.

Sonuç olarak, hipertansif bir hastada, yukarıda belirtilen anormalliklerden herhangi biri şeklinde ifade edilen bozulmuş böbrek işlevi bulgusu siktir ve tedavi gören hastalarda dahi gelecekteki kardiyovasküler olaylara ve ölüme ilişkin çok güçlü bir tahmin faktörüdür.^{179,249-253} Bu nedenle, bütün hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyon hızının tahmin edilmesi ve idrarda protein (çubuk testiyle) araştırılması önerilmektedir. Çubuk testi negatif olan hastalarda, doğrulanmış bir ticari yöntemle de, en az iki farklı ölçümde düşük dereceli albüminüri belirlenmelidir. Albüminüri, cinsiyete özgü kriterler uygulanarak idrarda kreatinin atılımıyla ilişkilendirilmelidir.

3.6.4 Fundoskopi

Keith, Wagener ve Barker'in hipertansif retinal değişiklikleri dört derecede sınıflandırdığı 1930'lardan farklı olarak,²⁵⁴ günümüzde çoğu hipertansif hasta, hastalık süreçlerinin erken döneminde başvurmakta, bu nedenle kanama ve eksüdatlar (3. derece) ve doğal olarak, papilla ödemi (4. derece) çok ender olarak gözlenmektedir. Tersine, 1. derece (yapı olarak, fokal veya genel arteriyoller daralma) ve 2. derece (arteriovenöz "nipping") retinal değişiklikler, klinik önemi belgelenmiş (sol ventrikül hipertrofisi, karotis plakları ve mikroalbüminüri) organ hasarı göstergelerinden çok daha sık bildirilmiştir;²⁵⁵ ancak fundus analiziyle saptanan ve prognozu belirlemede kullanılması düşünülen daha hafif dereceli retinopatinin kapasitesi sorgulanmıştır.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Bunun nedeni, bu değişikliklerin büyük ölçüde özgül olmayan arteriyoller değişiklikler gibi görünmesidir; bunun istisnası, belki de, tamamıyla normal bir retinadan farklı bir bulgunun kaygı uyandırması beklenen genç hastalardır. Buna karşılık, 3. derece ve 4. derece retinal değişiklikler, kardiyovasküler olay riskinde artışla ilişkilidir.^{258,259} Hipertansiyonda göz hasarını objektif şekilde araştırmak üzere daha seçici yöntemler geliştirilmiş ve incelenmiştir.²⁶⁰ Örneğin, dijital retinal fotoğraflar, arteriyoller ve venüler ağacının geometrik ve topolojik özelliklerini ölçmek için yarı otomatik bir programla analiz edilebilir. Bu yöntem, retinal vaskülatürde hipertansiyonla ilişkili topolojik değişiklikleri saptamıştır²⁶¹ ve retinada arteriyoller ve venüler daralmanın hipertansiyon gelişiminden önce ortaya çıkabileceğini göstermiştir.^{262,263} Bununla birlikte, kullanımı halen, asıl olarak araştırmayla sınırlıdır.

3.6.5 Beyin

İnme geçirmiş hastalarda görüntüleme teknikleri lezyonun varlığı, yapısı ve yerleşimi konularında daha iyi belirlenmesine olanak sağlar.^{264,265} Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) inme tanısı için standart işlemdir; ancak kafa içi bir kanamanın hemen belirlenmesi dışında, BT'nin yerini giderek manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri almaktadır. Difüzyon ağırlıklı MRG, arteriyel oklüzyon sonrasında iskemik hasarı dakikalar içinde belirleyebilir. Ayrıca, MRG, özellikle FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekanslarında, büyük çoğunluğu küçük ve derin (laküner infarktlar) olan sessiz beyin enfarktılarını ortaya çıkarmada BT'den çok üstündür. Çeşitli çalışmalar MRG ile saptanan küçük sessiz beyin enfarktılarının, mikrokanamaların ve beyaz madde lezyonlarının toplum genelinde ender olmadığını^{266,267} ve prevalansının yaş ve hipertansiyonla arttığını ve artmış inme, bilişsel gerileme ve demansla ilişkili olduğunu

göstermiştir.²⁶⁷⁻²⁶⁹ Erişilebilirlik ve maliyet sorunları MRG'nin ileri yaştaki hipertansif bireylerin değerlendirilmesinde yaygın şekilde kullanılmasına izin vermemektedir; ancak sessiz beyin enfarktıları nöral bozukluk ve özellikle de, bellek kaybı olan bütün hipertansiflerde araştırılmalıdır. İleri yaştakilerde bilişsel bozukluklar en azından kısmen, hipertansiyonla ilişkili olduğundan,²⁷⁰⁻²⁷² ileri yaştaki hipertansiflerin klinik değerlendirmesinde uygun bilişsel değerlendirme testleri kullanılmalıdır.

4. Hipertansiyonda ilaç tedavisine

ilişkin kanıt

4.1 Giriş

Burada, hipertansiyon tedavisiyle ilgili tavsiyelerden önce, antihipertansif tedaviyle ilişkili yararlar için mevcut kanıtların gücüne ve çeşitli ilaç sınıflarının karşılaştırmalı yararlarına dair bazı konular ele alınmaktadır. Ölümcül olmayan ve ölümcül olayların araştırıldığı büyük ölçekli rastgele yöntemli çalışmaların mevcut en güçlü kanıtları sağladığı konusunda görüş birliği vardır. Bununla birlikte, olaya dayalı rastgele yöntemli terapötik çalışmaların sınırlılıkları olduğu da yaygın şekilde bilinmektedir.^{3,273,274}

Bunlar arasında, toplanan olay sayısını ve dolayısıyla çalışmaların gücünü azamiye çıkarmak için ileri yaştaki veya diğer yönlerden yüksek riskli hastaların seçilmesine gerek duyulması yer almaktadır ve bu, komplikasyonsuz, daha genç yaştaki ve daha düşük riskli hastaların nadiren temsil edildiği anlamına gelmektedir. Bunun talihsiz bir sonucu, hipertansif hastaların büyük bir kısmında tedavi yararlarına dair doğrudan bilginin az olmasıdır. Ayrıca, çalışma başlangıcında rastgele yöntemle başlanan ilaçlara kan basıncı düşürücü etkilerin yokluğunda bile devam edildiğinden, çalışmaların terapötik programları olağan terapötik uygulamadan sıklıkla sapmaktadır; klinik uygulamada ise, hekimler normal olarak, etkili olmayan ilaçları reçetelemeye devam etmemektedir. Bu nedenle, klinik uygulamada değil, ama çalışmalarda, seçilen tedaviye yanıt veren kişilerde gözlenen yararlar, yanıt vermeyen kişilerde yarar görülmemesiyle seyrelmektedir.

Belki de en önemli sınırlılık, çalışmaların süresinin zorunlu olarak kısa olması (çoğu durumda, 4-5 yıl), öte yandan orta yaştaki hipertansiflerde ek yaşam beklentisi ve dolayısıyla beklenen tedavi süresinin 20-30 yıl olmasıdır. Uzun dönemdeki terapötik yararlar ve çeşitli ilaç sınıfları arasında yarar yönünden farklılıklar, yakın zaman önce, çalışmaların bitiminden sonra hastaları gözlemlene süresi uzatılarak incelenmiştir;^{275,276} ancak bu yöntem yalnızca kontrollü olmayan bir şekilde uygulanabilir ve bu da, sonuçların değerini sınırlamaktadır.

Tedavinin yararının değerlendirilmesi için ek bir yaklaşım, subklinik organ hasarı gibi ara son noktaların kullanılmasıdır. Bu tür son noktaların kullanıldığı çalışmalara ait kanıtlar, "ağırlığı olan" son noktalara (ölümcül olmayan veya ölümcül miyokard enfarktüsü veya inme ve kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı mortalite) dayalı olanlardakiyle aynı ağırlığa sahip değildir. Bununla birlikte, çok sayıda kanıt subklinik organ hasarının birkaç ölçümünün, daha sonraki ölümcül olmayan veya ölümcül olaylara dair güçlü bir tahmin değerine sahip olduğunu ve proteinüri ve tedaviyle indüklenen ekokardiyografik veya elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisinin "ağırlığı olan" son noktalarda bir azalma için tahmin faktörü olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 3.6 ve 4.5). Bu durumla birlikte, olayların sağ-

lıklı kardiyovasküler sistemde ortaya çıkamayacağı, ancak öncesinde, daima organ yapısında veya işlevinde değişikliklerin bulunması gerektiği düşüncesi, bu yaklaşımı değerli kılmaktadır ve bu nedenle, organ hasarını son noktalar olarak kullanan çalışmalardan elde edilen bilgi dikkate alınmıştır. Benzer şekilde, daha uzun bir zaman ölçeğinde tedavinin yararına ilişkin kanıt genişletmeye yönelik yararlı bir yaklaşımda, diyabet, metabolik bozukluklar ve son evre böbrek hastalığı gibi prognoza olumsuz etkisi olan hastalıkların insidansı veya kötüleşmesi son nokta olarak kullanılmaktadır. Son evre böbrek hastalığı kardiyovasküler riskte şaşırtıcı bir artışla ilişkilidir^{186,277} ve gerçekten de, birkaç terapötik araştırmada son nokta olarak kullanılmıştır. Yeni ortaya çıkan diyabet de ara son nokta olarak kullanılmaktadır ve bu hastalığın tahmin değeri Bölüm 4.5.5'te, ayrıntılı şekilde tartışılmaktadır.

Son olarak, yararlı olduğu zaman, meta-analizlerle elde edilen bilgiye gereken önem verilmiştir; ancak meta-analizler her durumda en üst düzeyde kanıt olarak kabul edilmemiştir. Gerçekten de, meta-analizler tek tek çalışmalara göre daha büyük istatistiksel güce sahip olsa da ve tedavinin etkilerine ilişkin yararlı ortalama ölçümler sağlayabilse de, aynı zamanda, kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Tanım gereği, bunlar *post-hoc* analizlerdir, dahil edilen çalışmaların seçimi sıklıkla keyfidir, dahil edilen çalışmalar homojen değildir ve istatistiksel testlerle değerlendirmeye her zaman duyarlı olmayan farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, meta-analiz verileri, diğer bütün bilgi kaynakları gibi, eleştirel bir gözle tekrar değerlendirilmiştir.

4.2 Aktif tedaviyi plaseboyla karşılaştıran olaya dayalı çalışmalar

Kan basıncındaki düşüşün yararlarının araştırıldığı rastgele yöntemli plasebo kontrollü çalışmalar sayıca çoktur ve sonuçları tartışmalı değildir.²⁷⁸⁻²⁹¹ Bunlar, etkileyici şekilde çok sayıda hastaya dayanan birkaç meta-analize dahil edilmiştir.^{10,292-299} Bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir: 1) antihipertansif tedavi kardiyovasküler morbidite ve mortalitede anlamlı azalma anlamına gelmekteyken, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisi daha az belirgindir; 2) yarar, izole sistolik hipertansiyonu olanlar da dahil olmak üzere daha ileri yaştaki hastalarda da görülebilir; 3) kardiyovasküler riskteki orantısız azalma erkek ve kadınlarda benzerdir ve tedavinin beyaz ve siyah ırktan olanlarda ve Asyalılarda yararlı bir etkisi bulunmaktadır: bu durum, çeşitli etnik gruplarda bu etkinin var olduğunu düşündürmektedir; ve 4) nedene özgü olaylar bakımından antihipertansif tedavi, ölümcül olmayan ve ölümcül inme riskinde majör bir düşüşle ilişkilidir (yaklaşık %30-40); ancak daha düşük oranda olmakla birlikte, koroner olaylar da azalır (%20). Son olarak, tedavi kalp yetersizliği insidansında büyük oranda düşüş sağlıyor gibi görünmektedir.

Plasebo kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde, aktif tedavi ve plasebo arasındaki değişken kan basıncı farklılıkları nedeniyle karşılaştırma yapmak zor olsa da, çeşitli çalışmalarda, farklı ilaçlarla başlanan tedavi etkisine ayrıca değinilmiştir. Bununla birlikte, genel sonuçlar, ilk ilaç olarak bir tiazid diüretik veya bir -bloker verildiğinde, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede olduğu gibi nedene özgü olaylar üzerinde de yararlı bir etki göstermektedir. Bununla birlikte, yararlı etkiler, tedaviye bir kalsiyum kanal blokörü veya bir ACE inhibitörüyle başladığında da bulunmuştur.^{292,293}

Kan basıncını düşürücü yararlı etkilerin gösterilmesi, plasebo kontrollü çalışmaları önceki tasarıma göre (tedavi verilmeden bir plasebo grubuyla) gerçekleştirmeyi etik olarak kabul edilemez hale getirmiştir. Bu nedenle, daha yeni çalışmalarda, araştırma konusu ilaç, başka antihipertansiflerle tedavi edilen hasta gruplarında plaseboyla karşılaştırılmıştır. Böylece, çeşitli antihipertansif ilaçların yararlı etkisine ilişkin ek kanıt sağlanmış ve yine, kan basıncındaki azalmalar düşük düzeyde ve başlangıç kan basıncı düzeyi hipertansiyon tanımı için kullanılan geleneksel sınırın altında olsa da, yararın önemli olabileceği belgelenmiştir. HOPE çalışmasında, yüksek kardiyovasküler risk altındaki (çoğunlukla miyokard infarktüsü öyküsü nedeniyle) ve dolayısıyla, birden çok ilaçla tedavi almakta olan hastalara ramipril verilmesi kan basıncında ılımlı bir azalma (sistolik kan basıncında yaklaşık 3 mmHg) ve kardiyovasküler olay insidansında plasebo grubuna kıyasla belirgin bir azalma (-%22) sağlamıştır.³⁰⁰ FEVER çalışmasında, kalsiyum antagonisti felodipin, geçmişteki tedaviyle kan basıncı düzeyi 160/90 mmHg'nın altına düşürülmüş orta derece riskli hipertansif hastalarda plaseboyla karşılaştırılmıştır.³⁰¹ Plasebo grubuna kıyasla kan basıncında hafifçe daha düşük değerlere ulaşılan felodipin grubunda (-3.5/-1.5 mmHg) bütün kardiyovasküler son noktaların insidansı yaklaşık %28 gibi anlamlı bir oranda azalmıştır. EUROPA çalışmasında,³⁰² koroner hastalığı olanlarda (dolayısıyla, geçmişte birden çok tedavi alanlarda) bir ACE inhibitörüyle (perindopril; ayrıca indapamid ekleme olasılığı vardı) kan basıncının düşürülmesine (-5/-2 mmHg), plaseboya kıyasla, başlangıç kan basıncı değerinden bağımsız olarak yararlı kardiyovasküler etkiler eşlik etmiştir. ACTION çalışmasında, angina pectorisli hastalarda, sadece başlangıçta hipertansiyon olan altgrupta gözlemlenmekle birlikte, diğer ilaçlara eklenen yavaş salımlı nifedipinle kan basıncındaki ılımlı düzeyde azalma, plaseboya kıyasla kardiyovasküler olay insidansını da azaltmıştır.^{303,304} Tedavi edilmekte olan koroner arter hastalarında amlodipin eklenmesinin kan basıncında plaseboya kıyasla birkaç mmHg azalma sağladığı CAMELOT çalışmasında da kardiyovasküler olaylarda bir azalma gözlemlenmiştir.³⁰⁵ Şaşırtıcı bir şekilde, koroner arter hastalarıyla yapılan ve benzer kan basıncı farklılıklarının mevcut olduğu bir başka çalışmada, bir ACE inhibitörü plaseboyla karşılaştırılmış ve herhangi bir yarar gösterilememiştir.³⁰⁶

Anjiyotensin reseptör antagonistleri gibi daha yeni ilaçları araştırmak için benzer bir yaklaşım benimsenmiştir. SCOPE çalışmasında,³⁰⁷ ileri yaştaki hipertansif hastalarda (>70 yaş), sıklıkla bir diüretik eklenen anjiyotensin reseptör antagonisti kandesartan, kan basıncını plaseboya kıyasla ılımlı şekilde daha fazla azaltmış, ayrıca sıklıkla diüretik dayalı klasik tedaviye de eklenmiş (fark 3.2/1.6 mmHg) ve ölümcül olmayan inmede eşzamanlı anlamlı bir azalma sağlamıştır. Tip 2 diyabeti ve nefropatisi olan hipertansif hastalarda yapılan RENAAL ve IDNT çalışmalarında, birden çok antihipertansif tedaviye anjiyotensin reseptör antagonisti losartan³⁰⁸ ve irbesartan³⁰⁹ eklenmesi böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatırken (birincil son nokta), çoğu ikincil kardiyovasküler son nokta üzerinde anlamlı yararlı etki göstermemiştir; ancak çalışmaların gücü bu son noktaları değerlendirmek için yeterli değildi. Bununla birlikte, bu iki çalışma bir meta-analizde bir araya getirildiğinde, anjiyotensin reseptör antagonisti tedavi grubunda, kardiyovasküler morbiditede anlamlı bir azalma bulunmuştur.³¹⁰ O halde, anji-

yotensin reseptör antagonistiyle kan basıncını düşürücü etkinin de yararlı olduğu sonucuna varmak mümkündür.

4.3 Kan basıncının daha az veya daha yoğun şekilde düşürülmesini karşılaştıran olaya dayalı çalışmalar

Mevcut bilgilerin çoğunluğu, halen bu tip çalışmaların en büyüğü olan HOT çalışmasına³¹¹ dayanmaktadır; ancak çoğu diyabetli olan hastaların dahil olduğu daha küçük çalışmalardan sağlanan ek veriler de bulunmaktadır. Yaklaşık 22 000 hastanın dahil olduğu beş çalışmaya ait veriler, Kan Basıncını Düşürücü Tedavi Çalışmacıları (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists': BPLTT) işbirliği meta-analizlerine dahil edilmiştir.^{292,296} Sonuçlar, özellikle diyabetlilerde, inme ve majör kardiyovasküler olaylar söz konusu olduğunda, kan basıncının daha yoğun düşürülmesinin anlamlı yararlar sağladığını göstermektedir. Plasebo grubunun sıklıkla daha az yoğun bir antihipertansif tedavi aldığı yeni yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan (bkz. yukarıda) daha fazla bilgi edinmek mümkündür. Son olarak, farklı yoğunluktaki aktif tedavi rejimlerini karşılaştıran ve tedavi kollarında eşit kan basıncı düzeylerine ulaşılamayan HDFP gibi çalışmalar³¹² bazı dolaylı kanıtlar sağlayabilir. Neredeyse her zaman, daha düşük bir kan basıncına, daha az inme yönünde en azından bir eğilim eşlik etmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Farklı aktif tedavileri karşılaştıran olaya dayalı çalışmalar

2003 ESH/ESC Kılavuzlarının yayımlanmasından sonra aktif rejimlerin karşılaştırıldığı çalışmaların büyük ölçekli bir meta-analizi^{220,222,313-327} BPLTT işbirliğince yayımlanmıştır.²⁹² Bu meta-analizi aşağıdaki tartışma için temel olarak aldık. Bununla birlikte, BPLTT meta-analizine dahil olmayan daha yeni çalışmaların sonuçlarını da tartıştık ve hem bu çalışmaların birçoğunda hem de çeşitli analiz tiplerinin yapısında var olan bazı sorunları eleştirel bir gözle ele aldık.^{328,329}

Gerçekten de, bu çalışmalar farklı antihipertansif ilaç sınıflarının görece etkinliğine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır; ancak farklı tedavilerle karşılaştırılabilir kan basıncı değerleri elde edilememesi, doğrudan yorum yapmayı sıklıkla zorlaştırmaktadır. Kabul edildiği üzere, farklar çoğu kez azdır; ancak küçük kan basıncı farklılıklarına dahi, sonlanımda büyük farklılıklar eşlik edebilir^{273,274} ve istatistiksel düzeltme, bir protokülün gereksinimlerini karşılayamamakla baş etmenin mükemmel olmayan bir yoldur. Meta-regresyon analizlerine dahil edilen çalışmaların homojenliğinin klasik meta-analizlerdekinden daha da düşük olduğu anlaşıldığı takdirde, meta-regresyon analizleri, kan basıncı etkilerindeki farklılıkları hesaba katan bilgiler sağlayabilir. Son olarak, farklı ilaçları karşılaştıran çalışmalar aslında yalnızca farklı ilaçlarla başlatılan rejimleri karşılaştırmaktadır ve bunun da nedeni, rastgele yöntemle gruplandırılan vakaların çoğunun sonunda, karşılaştırma gruplarında benzer şekilde verilen ilaçlar da dahil olmak üzere, kombinasyon tedavisi almasıdır.

4.4.1 Kalsiyum antagonistleriyle tiazid diüretikleri ve -blokerlerin karşılaştırılması

Kalsiyum antagonistleriyle klasik ilaçların karşılaştırıldığı 9 çalışmanın yeni yapılan bir meta-analizinde 6800'den fazla hastanın verileri kullanılmıştır.²⁹² Gruplar arasında kan basıncındaki

benzer veya sadece hafifçe farklı düşüşler için, geleneksel ilaçlara oranla kalsiyum antagonistlerinin olası yararlarını gösteren olasılık oranları bire yakındı ve toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite, bütün kardiyovasküler olaylar ve miyokard infarktüsü için anlamlı değildi. Kalsiyum antagonistleri inmeye karşı biraz daha fazla korunma sağladı; ancak geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında, kalp yetersizliğine karşı korunmada azalmış bir yeterlilik sergiledi. Diyabetli olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde, sonuçlar benzerdi.²⁹⁶ Daha yakın zamanda, ASCOT çalışması, bir kalsiyum antagonisti (amlodipin) veya bir geleneksel ilaçla başlanan tedavilerin karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin ek bilgi sağlamıştır.³³⁰ Meta-analize dahil edilmeyen INVEST çalışması da, tedaviye bir kalsiyum antagonisti (verapamil, sıklıkla bir ACE inhibitörüyle bir arada) veya bir -bloker (atenolol, sıklıkla bir diüretikle bir arada) ile başlanan koroner kalp hastalarında kardiyovasküler olay insidanslarının eşit olduğunu göstermiştir.³³¹ Amlodipin temelli tedavi kan basıncında hafifçe daha fazla bir azalmayla sonuçlanmış, buna inme, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma eşlik etmiştir. Çoğu çalışmada olduğu gibi, ASCOT hastalarının çoğuna kombinasyon tedavisi uygulanmıştır (ACE inhibisyonu ile birlikte kalsiyum antagonistine karşılık tiazid diüretiğiyle -bloker).

4.4.2 ACE inhibitörleriyle tiazid diüretikleri ve -blokerlerin karşılaştırılması

BPLTT işbirliği analizine, ACE inhibitörleriyle diüretiklerin ve -blokerlerin karşılaştırıldığı ve rastgele yöntemle gruplandırılan yaklaşık 47 000 hastanın alındığı 6 çalışma dahil edilmiştir.²⁹² Geleneksel tedaviye kıyasla ACE inhibitörlerinin olası yararlarını ifade eden bir araya getirilmiş olasılık oranları bire çok yakındı ve toplam mortalite, bütün kardiyovasküler olaylar, kardiyovasküler mortalite ve koroner kalp hastalığı yönünden anlamlı değildi. Bununla birlikte, inme ve konjestif kalp yetersizliği söz konusu olduğunda, ACE inhibitörlerinin daha az etkili koruma sağladığı yönünde anlamlı olmayan eğilimler mevcuttu. Toplam ve nedene özgü kardiyovasküler olayların olasılık oranında anlamlı olmayan farklılıklar da, diyabetli olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı incelendiği meta-analizde bildirilmiştir.²⁹⁶

ACE inhibitörlerini diüretiklerle karşılaştıran çalışmalar her zaman tutarlı sonuçlar vermemiştir. İkinci Avustralya kan basıncı çalışmasında,³²⁷ rastgele yöntemle bir ACE inhibitörü grubuna ayrılan hipertansif hastalarda, tiazid diüretikleri grubuna ayrılanlara kıyasla daha az sayıda kardiyovasküler olay gözlemlendi; ancak fark küçüktü, yalnızca erkeklerde belirgindi ve yalnızca yineleyen olaylar eklendiğinde anlamlıydı. ALL-HAT çalışmasında,³²² bunun tersine, diüretik klortalidon almakta olan hipertansif hastalarda, rastgele yöntemle ACE inhibitörü lisinopril grubuna ayrılanlarla karşılaştırıldığında benzer bir koroner kalp hastalığı (birincil son nokta) insidansı gözlemlendi; ancak diüretikle tedavi edilen grupta kalp yetersizliği ve inme anlamlı şekilde daha düşüktü (bu grupta kan basıncındaki azalma da daha fazlaydı).

4.4.3 ACE inhibitörleriyle kalsiyum antagonistlerinin karşılaştırılması

BPLTT meta-analizinde olduğu gibi, bu iki sınıf ilacın karşılaştırmaları 6 çalışmaya dahil edilen toplam 26 000'e yaklaşan sayıda hastaya dayanmaktadır.²⁹² Sonuçlar, iki rejimin görece ya-

rarlarını gösteren olasılık oranının toplam koroner olaylar, kardiyovasküler mortalite, toplam mortalite ve koroner kalp hastalığı için bire yakın ve anlamsız düzeyde olduğunu göstermiştir. Öte yandan, inmeye karşı korunma kalsiyum antagonistleriyle anlamlı şekilde daha etkiliyken kalp yetersizliğine karşı korunma ACE inhibitörleriyle daha üstündü.

4.4.4 Anjiyotensin reseptör antagonistleriyle diğer ilaçların karşılaştırılması

Beş çalışmada, anjiyotensin reseptör antagonistleri diğer antihipertansiflerle karşılaştırılmıştır. Kullanılan farklı karşılaştırma ilaçları bu çalışmaların meta-analizini zorlaştırmaktadır. LIFE çalışmasında,³³² elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi olan 9000'den fazla hipertansif hastada ortalama kan basıncı, tedaviye losartanla veya -bloker atenololla başlanan gruplardakiyle aynı derecede azalmıştır. Yaklaşık 5 yıllık izlemde, losartanla tedavi edilen hastalarda majör kardiyovasküler olaylarda (birincil son nokta) %13'lük anlamlı bir azalma gözlemlenmiş, miyokard infarktüsü insidansında fark saptanmazken, inme insidansında %25'lik bir fark gösterilmiştir. Ölümcül olmayan immede (birincil son noktada yer almamakla birlikte) anlamlı bir azalma, SCOPE çalışmasındaki yaşlı hastalarda da bildirilmiştir. Bu hastalarda kandesartan kan basıncını, plasebo ve olağan tedaviye kıyasla biraz daha fazla düşürmüştür.³⁰⁷ Daha önce bir serebrovasküler olay geçirmiş yaklaşık 1500 hipertansif hastanın dahil edildiği MOSES çalışmasında,³³³ eprosartan veya kalsiyum antagonisti nitrendipinle başlanan tedaviler karşılaştırılmıştır. Ortalama 2.5 yıllık izlemde ve benzer düzeydeki kan basıncı azalması açısından, eprosartanla kardiyovasküler olaylar anlamlı şekilde daha az bulunurken, inme insidansı, sadece aynı hastada yineleyen inmeler göz önüne alındığında azalmıştır. Eşzamanlı koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, diyabet veya birden çok risk faktörü nedeniyle yüksek risk altındaki, tedavi uygulanan hipertansif Japon hastanın dahil edildiği JIKEY HEART çalışmasında³³⁴ valsartan eklenmesiyle, kan basıncı değeri 139/81 mmHg'dan 132/78 mmHg'ya düşmüştür. Üç yıllık tedavi süresinde buna, anjiyotensin reseptör antagonistleri dışında diğer ilaçların eklenmesiyle yalnızca hafifçe daha yüksek kan basıncı değerlerinin (132/78 mmHg) gözlemlendiği gruba kıyasla, inme insidansında belirgin bir azalma (%40) eşlik etmiştir. Son olarak, VALUE çalışmasında,³³⁵ yüksek risk altındaki 15 000'den fazla hipertansif hasta rastgele yöntemle valsartan veya kalsiyum antagonisti amlodipin tedavisi gruplarına ayrılmıştır. Beş yıllık izlemde, amlodipinle tedavi edilen hastalarda, valsartanla tedavi edilenlere kıyasla hafifçe daha düşük kan basıncı değerleri saptanmıştır. Kardiyak olay ve ölüm insidansı (birincil sonlanım) iki grup arasında anlamlı şekilde farklı değildi; ancak amlodipin grubunda miyokard infarktüsünde anlamlı bir azalma ve daha düşük inme insidansı yönünde anlamlı olmayan bir eğilim vardı; öte yandan, kalp yetersizliği riski valsartan lehine bir eğilim gösterdi. Bir araya getirilmiş veriler, anjiyotensin reseptör antagonistlerinin kalp yetersizliğini önlemedeki yararlarının özellikle diyabetli hastalarda büyük olduğunu göstermiştir; ancak gözlem sayısı azdır.²⁹⁶

Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin miyokard infarktüsünde, diğer antihipertansif ilaçlara göre daha az koruma sağlayacağına ilişkin yakın zamanda bir iddia ortaya atılmıştır.³³⁶ Bununla birlikte, yakın tarihte yayımlanmış ve miyokard

infarktüsü insidansının diğer ilaçlarla gözlemlenene benzer olduğunu gösteren kapsamlı meta-analizler bunu doğrulamamıştır.^{337,338} Ancak, hipertansiyonda anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin (özellikle renin-anjiyotensin sisteminin kardiyovasküler etkilerini önleyen sınıflar) genel ve nedene özgü yararlı etkilerinin doğrudan karşılaştırmaları bulunmamaktadır; bu durum, rastgele yöntemle ramipril veya telmisartan gruplarına ayrılan yüksek riskli hipertansif ve normotansif hastaların dahil olduğu halen devam etmekte olan büyük ölçekli bir çalışmanın (ONTARGET) sonuçlarını çok önemli hale getirmektedir.³³⁹ Kalp yetersizliği veya sol ventriküler işlev bozukluğu olan miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarla yürütülen karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalarda, ACE inhibitörüyle veya anjiyotensin reseptör antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda inme, majör koroner olaylar ve kalp yetersizliği insidansında, tedaviler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.³⁴⁰⁻³⁴² BPLTT'nin yeni bir meta-regresyon analizi, anjiyotensin reseptör antagonistlerinin koroner olaylar üzerinde, aynı ACE inhibitörleri gibi, kan basıncına bağımlı yararlı etkileri olduğuna işaret etmektedir; ancak bu sonuncu kan basıncından bağımsız küçük bir etki gösterebilir.³²⁹

4.4.5 -blokerlerle yürütülen çalışmalar

-blokerlerin diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığındaki yararı, yakın zaman önce büyük ölçekli rastgele yöntemli iki çalışmanın, LIFE³³² ve ASCOT'un³³⁰ sonuçlarına dayanarak sorgulanmıştır. Bu çalışmaların ikisi de, anjiyotensin reseptör antagonisti ve sırasıyla kalsiyum antagonistin -blokerle başlanan tedaviye kıyasla, sırasıyla, inme (LIFE) veya inme ve mortalite (ASCOT) söz konusu olduğunda üstünlüğünü göstermiştir. Büyük ölçekli bu iki çalışma, yakın zamanda gerçekleştirilen ve -blokerle başlanan tedavinin inmeyi önlemede diğerlerinden geri kaldığı; ancak miyokard infarktüsünü önlemede ve mortaliteyi azaltmada aynı durumun söz konusu olmadığı sonucuna varılan bir meta-analizi³⁴³ güçlü bir şekilde etkilemiştir. İngiltere'deki Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE), benzer bir meta-analize dayanarak, -bloker kullanımını yalnızca dördüncü sıra antihipertansif ilaçlar olarak önermiştir.³⁴⁴ Bu sonuçlar hem ihtiyatla hem de eleştirel bir bakışla ele alınmalıdır. Hem LIFE hem de ASCOT çalışmaları kombinasyon tedavisinin erken kullanımını içeren tasarımla tanımlanır ve bu nedenle rastgele yöntemle bir -bloker grubuna ayrılan hastaların büyük bir çoğunluğu aslında bir -bloker-tiazid kombinasyonu almıştır. Benzer bir kombinasyon, inmenin önlenmesi söz konusu olduğunda dahi bu kombinasyonun daha az etkili olduğunu bulmada başarısız olan ALLHAT çalışmasındaki³²² klortalidon tedavi grubunda sıklıkla kullanılmıştır. Yine, INVEST çalışmasında,³³¹ başlangıçta bir -bloker verilmesinin ardından çoğu hastada bir tiazid diüretik eklenmesine dayanan bir tedavi stratejisine, çoğu hastada, kalsiyum antagonisti verapamille başlanan ve sonrasında bir ACE inhibitörü trandolaprilin eklendiği tedaviyle gözlemlenene benzer düzeyde tüm kardiyovasküler olay ve nedene özgü olay insidansı eşlik etmiştir. Son olarak, yakın tarihteki bir meta-analiz, plaseboyla karşılaştırıldığında, -blokere dayalı tedavinin gerçekten de inmeyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir.²⁹⁷ Bu durum, ASCOT çalışmasında -bloker-tiazid kombinasyonunun daha az etkili olmasının, en azından kısmen, bu çalışmada, bu terapötik rejimle kan basıncında,³³⁰ özellikle

de santral kan basıncında¹⁶⁶ meydana gelen daha düşük azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

-bloker-tiazid kombinasyonları, buna rağmen, devamlı olarak metabolik bozukluklar ve yeni ortaya çıkan diyabetle ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5.5) ve diyabete eğilimli hastalarda öngül kontrendikasyonları bulunabilir. Her durumda, -bloker başlanan çalışmaların yukarıda alıntı yapılan meta-analizleri^{297,343} kombine tedavilerin tek tek bileşenlere ne yarar ne de zarar atfedilmesine engel olduğu, yakın tarihli birçok çalışmanın yapısından kaynaklanan güçlükleri iyi göstermektedir.

4.4.6 Sonuçlar

Karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalar, kan basıncında benzer azalmalar açısından, farklı ilaç sınıfları arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansındaki farklılıkların küçük olduğunu göstermekte, dolayısıyla bunların yararlarının büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir. Birkaç karşılaştırmalı çalışma, aktif iki tedavi kolunda kan basıncı aynı derecede düşürüldüğü için başarısız olduğundan, ulaşılan kan basıncı düzeyi farklılıklarının dikkate alındığı meta-regresyon analizine başvurulmuştur.

Bu yaklaşımın kimi sınırlılıklarına rağmen, daha önce ana hatlarıyla anlatıldığı üzere, yakın tarihli bütün meta-regresyon analizleri,^{292,328,329} kalp yetersizliği dışında tüm nedenlere özgü olaylar için kan basıncını düşürmenin önemli rolünün altını çizmektedir: sistolik basınç 10 mmHg azaldığında, kullanılan ilaçtan bağımsız olarak, hem inme hem de koroner olaylar belirgin şekilde azalmaktadır.^{328,329} Ayrıca bu meta-regresyon analizleri bazı antihipertansif ilaçların kan basıncından bağımsız olarak (yani kan basıncı farkı olmaksızın sonlanımda bir azalma) nedene özgü yararlı etkiler ortaya çıkarabileceğini, örn. kalsiyum antagonistlerinin inme ve ACE inhibitörlerinin koroner olaylar üzerinde etki edebileceğini de düşündürmektedir. Ancak bu etki, kan basıncını düşürücü etkiyle sağlanan baskın koruyucu etkiden kesin olarak daha azdır (%5-10). Öte yandan, tek tek çalışmalar ve bunların meta-analizleri^{292,296} tedaviler arasında, kan basıncındaki olası farklılıklardan bağımsız olarak, diüretik/ -blokerler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerine göre kalsiyum antagonistleriyle yeni ortaya çıkan kalp yetersizliğinin önlenmesi açısından daha az koruma sağlandığı konusunda uyumlu sonuç vermişlerdir. Yeni ortaya çıkan kalp yetersizliğinin sıklıkla zor bir tanı olduğu ve kalsiyum antagonistleri verildiğinde, tanının, vazodilatasyona bağlı ayak bileği ödemi nedeniyle yanıltıcı olabileceğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca, diüretikler gibi ilaçlar yeni başlangıçlı kalp yetersizliğini önleyemeyip sadece semptomlarını maskeleyebilir.^{3,345,346} Bu durum, VALUE gibi yakın tarihli çalışmalarda³³⁵ yalnızca kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışın uygun bir son nokta olarak dikkate alınmasına ve dolayısıyla, bu klinik durumun ortaya çıkmasında, anjiyotensin reseptör antagonistleriyle karşılaştırıldığında kalsiyum antagonistlerinin daha sınırlı koruyucu etkileri olduğuna dair daha inandırıcı kanıtlar sağlanmasına yol açmıştır. Farklı antihipertansif ilaçlardan farklı şekillerde etkilenen kalp yetersizliğinin humoral etkilerini önlemede uygun bir doğrudan rol oynayabileceğini varsaymak mantıklıdır. Bununla birlikte, bu durumda dahi, en önemlisi kan basıncını düşürmek olarak kalacaktır, çünkü hipertansif koroner arter hastalarının dahil edildiği ACTION çalışmasında, rastgele yöntemle yavaş salımlı nifedipin

grubuna ayrılan hastalarda 14.6/7.6 mmHg'lık bir kan basıncı düşüşü, plaseboya kıyasla hastaneye yatış gerektiren kalp yetersizliği insidansında %38'lik bir azalmayla ilişkili bulunmuştur.³⁰⁴

4.5 Ara son noktalara dayalı rastgele yöntemli çalışmalar

Çeşitli antihipertansif ilaç sınıflarının yararlı etkilerinde klinik olarak anlam taşıyan farklılıklara ilişkin olasılık, yalnızca olaya dayalı çalışmalarla araştırılmamalıdır. Subklinik organ hasarı, kardiyovasküler hastalık sürekliliğindeki olaylardan çok daha erken bir dönemde meydana gelmektedir ve çeşitli antihipertansif bileşiklerin öngül, farklılaştırıcı etkilerine daha duyarlı olabilir.²⁷⁴ Bu nedenle, son nokta olarak subklinik organ hasarını kullanan rastgele yöntemli çalışmalar tartışılmıştır.

4.5.1 Kalp

Birçok çalışma, çeşitli antihipertansif ilaçların hipertansiyonla ilişkili sol ventrikül hipertrofisi üzerindeki etkilerini test etmeyi sürdürmüştür. Bu çalışmaların çoğunda, ekokardiyogramda sol ventrikül kitlesi ölçülmüştür, ancak yalnızca birkaçında güvenilir bilgi sağlamak için ölçüde yeterince sıkı şekilde uyulmuştur. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarla yürütülen çalışmalar plasebo kontrollü yapılamaz ama bu çalışmaların aktif tedavileri karşılaştırması gerektiğinden 1) tedaviler arasındaki küçük olduğu varsayılan farklılıkları saptamak için çok sayıda hasta dahil edilmelidir, 2) tedavi süresi en az 9-12 ay olmalıdır, 3) kan basıncı, karşılaştırılan tedavilerle aynı derecede azalmalıdır ve 4) tarama sekansı için kör yöntem uygulanmamışsa, ortalamaya regresyonu veya sonuçlarda yanlılığı engellemek için özel önlemler alınmalıdır.^{347,348} Birçok çalışmadaki kısıtlılıklar nedeniyle, meta-analizler öngül ilaç sınıflarının avantajlarına ilişkin tartışmasız kanıtlar sağlayamamaktadır.³⁴⁹

Büyük ölçekli ve uygun şekilde tasarlanmış birkaç çalışmada daha güvenilir bilgi sağlanmaktadır. Bu çalışmaların üçünde³⁵⁰⁻³⁵² sol ventrikül kitlesinde, ACE inhibitörleri (sırasıyla, lisinopril, enalapril ve fosinopril) ve kalsiyum antagonistleriyle (sırasıyla, amlodipin, nifedipin ve amlodipinle) eşit düzeyde gerileme, birinde bir anjiyotensin reseptör antagonisti (kandesartan) ve bir ACE inhibitörüyle (enalapril) eşit düzeyde gerileme³⁴⁷ ve başka bir çalışmada,³⁵³ bir kalsiyum antagonisti (lasidipin) ve bir -blokerle (atenolol) eşit düzeyde gerileme gösterilmiştir. Birkaç çalışmada,³⁵⁴⁻³⁵⁶ bir -blokere (atenolol) göre birkaç anjiyotensin reseptör antagonistiyle (sırasıyla, valsartan, irbesartan, losartan) daha büyük gerileme saptanmıştır ve bu sonuç, atenolole kıyasla losartanla sol ventrikül hipertrofisinde anlamlı şekilde daha fazla azalma olduğunu doğrulayan büyük ölçekli bir LIFE ekokardiyografi altçalışmasıyla (960 hasta katılmıştır) büyük ölçüde güçlendirilmiştir.³⁵⁷ Büyük ölçekli başka iki çalışmada, bir ACE inhibitörü-diüretik sabit doz kombinasyonu (perindopril-ındapamid), -bloker atenolol veya sırasıyla, ACE inhibitörü enalapril karşılaştırılmıştır; ancak kombinasyonla sol ventrikül kitlesindeki daha fazla azalma, kan basıncında daha fazla azalmayla ilişkili^{358,359} ve santral kan basıncında daha büyük bir azalmayla anlamlı şekilde bağıntılı bulunmuştur.³⁶⁰ Sol ventrikül kitlesinin manyetik rezonans görüntülemeyle değerlendirildiği iki çalışmayla ek bilgi elde edilmiştir. Görece büyük ölçekli bir çalışmada,³⁶¹ aldersteron blokleri eplerenon ve ACE inhibitörü enalapril eşit ölçüde etkili bulunmuş ve bu

ilaçların kombinasyonu ilaçların tek başına uygulanmasından daha etkili bulunmuştur (ama kan basıncında daha fazla azalmayla birlikte). Daha küçük ölçekli bir çalışmada, anjiyotensin reseptör antagonisti telmisartan ile α -bloker (α -bloker özellikleri de mevcut) karvedilol karşılaştırılmış ve benzer düzeyde 24 saatlik kan basıncı azalması için telmisartanın etkisinin anlamlı şekilde daha büyük olduğu bildirilmiştir.³⁶²

Sonuç olarak, uygun çalışmalardan elde edilen bilgiler, herhangi bir ilaçla veya ilaç kombinasyonu ile kan basıncının düşürülmesine artmış sol ventrikül kitlesinde azalmanın eşlik edebildiğini, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, kalsiyum antagonistleri ve olasılıkla aldosteron antagonistlerinin etkinliğinin görüldüğü kadarıyla eşdeğer düzeyde ve en azından anjiyotensin reseptör antagonistlerinin α -blokerlere üstün olduğunu göstermektedir. Diüretikler konusunda, uygun şekilde güçlendirilmiş tek çalışma³⁶³ indapamidin anlamlı şekilde etkili olduğunu göstermektedir; aynı çalışma, ayrıca, indapamidin ACE inhibitörü enalaprilin üstün olduğunu da göstermiştir. Bu çalışma, bir ACE inhibitörünün sol ventrikül kitlesinde azalmaya yol açmadığı saptanan tek çalışma olduğundan, sol ventrikül hipertrofisini gerilemede diüretiklerle ACE inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinliğine ilişkin herhangi bir yorum yapma olanağı yoktur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar klinik olarak yararlı ek bilgiler sağlamıştır: uzun süreli iki çalışma^{353,357} sol ventrikül hipertrofinde gerilemenin zaman içinde sürdüğünü (ama 2-3 yılda maksimum düzeye erişir) göstermiştir. LIFE gibi büyük ölçekli bir çalışma, sol ventrikül kitlesinde tedaviye bağlı azalmanın majör kardiyovasküler olaylar, inme ve kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle anlamlı ve bağımsız şekilde ilişkili olduğunu gösterebilmiş, böylece diğer uzun süreli gözlemsel çalışma bulgularına destek sağlamıştır.^{61,364,365}

Sol ventrikül hipertrofinin fibrotik bileşenine ilgi, invazif olmayan metodolojilerin bulunmasıyla artmıştır: sol ventrikül hipertrofinin araştırıldığı, rastgele yöntemli, kontrollü iki yeni çalışma^{347,356} ekoreflektivite tekniğiyle yeniden analiz edilmiş ve anjiyotensin reseptör antagonisti losartanın miyokardiyal fibrozun ekoreflektivite indeksini azaltmada, α -bloker atenololdan²¹⁹ anlamlı düzeyde daha etkili olduğu^{217,366} ve başka bir anjiyotensin reseptör antagonisti kandesartanın aynı indekste, bir ACE inhibitörü olan enalapril ile eşit düzeyde etkili olduğu bulunmuştur.³⁶⁷ Bir çalışmada, fibrozun biyokimyasal indekslerinin (örn. prokollajen tip I ve III propeptid) losartan alan hastalarda (atenolol alan hastalarda değil) azalan kollajen içeriği yönünde değiştiği gösterilirken,²¹⁹ başka bir çalışmada aynı durum sözkonusu değildir.³⁶⁸ Karşılaştırmalı iki çalışmada, natriüretik peptid losartanla azalmış ve atenololla artmış,^{356,369} bu da, sol ventriküler kompliyansa zıt etkileri düşündürmüştür.

Çeşitli antihipertansif ilaçların sol ventrikül hipertrofisi üzerindeki farklı etkilerine ilişkin bazı kanıtlar elektrokardiyografi çalışmalarından da elde edilmiştir. LIFE çalışması, losartanın sol ventrikül hipertrofinin elektrokardiyografik indekslerinin gerilemesine yol açmada atenololdan anlamlı şekilde daha etkili olduğunu, ekokardiyografi altçalışmasıyla³⁵⁷ paralel şekilde göstermiştir.³⁷⁰ Tedavi içi elektrokardiyografik hipertrofideki daha düşük değerler anlamlı düzeyde daha düşük kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkiliydi.¹⁹⁵ Daha küçük çaplı iki çalışmada, sol ventrikül hipertrofinin elektrokardiyografik indeksleri üzerinde, bir başka anjiyotensin reseptör antagonisti olan irbesartan

atenololdan³⁷¹ ve ACE inhibitörü enalapril de kalsiyum antagonisti nisoldipinden³⁷² daha etkili bulunmuştur.

Her zaman olmasa da çoğunlukla eşzamanlı sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda sık görülen diyastolik anormallikler üzerinde farklı antihipertansif tedavilerin karşılaştırmalı etkilerine ilişkin çok az bilgi vardır.²¹⁰ Atenolole kıyasla anjiyotensin reseptör blokerleriyle (losartan, irbesartan) sol ventrikül kitlesinde daha fazla azalma gösteren iki çalışma da, diyastolik işlevinin ekokardiyografik indeksleri üzerinde karşılaştırılan rejimlerin farklı etkilerini gösterememiştir;^{356,373} ancak hiçbirinde diyastolik anormallik bulguları olan hastaların dahil edilmesi zorunluluğu yoktu. Sol ventriküler diyastolik işlev bozukluğunun birincil son nokta olduğu büyük ölçekli çalışmalar halen devam etmektedir.

Antihipertansif ilaçların atriyal fibrilasyonun gelişiminde farklı etkilerde bulunabileceğine ilişkin kanıtların artmasıyla paralel olarak,³⁷⁶ son zamanlarda dikkatler, sol ventrikül hipertrofinin sık rastlanan bir bağıntısı³⁷⁴ ve kardiyovasküler olaylara ilişkin bir tahmin faktörü³⁷⁵ olarak, sol atriyum boyutlarının ekokardiyografik ölçümüne yoğunlaşmıştır. Büyük ölçekli iki hipertansiyon çalışması,^{377,378} anjiyotensin reseptör blokerleri, losartan ve valsartanın, sırasıyla, α -bloker atenolol ve kalsiyum antagonisti amlodipine kıyasla, daha düşük yeni atriyal fibrilasyon insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kalp yetersizliğiyle ilgili üç çalışmada, ACE inhibitörü enalapril³⁷⁹ veya anjiyotensin reseptör antagonisti kandesartan³⁸⁰ ve valsartan³⁸¹ ekleme tedavi olarak plaseboyla karşılaştırıldığında da daha düşük yeni atriyal fibrilasyon insidansı gözlemlenmiştir. LIFE çalışmasında, azalmış atriyal fibrilasyon insidansı sol ventrikül hipertrofinin gerilemesiyle bağıntılı bulunmuştur.³⁸² Daha küçük ölçekli çalışmalarda, daha önce aritmi epizotları olan hastalarda, yineleyen atriyal fibrilasyon üzerinde anjiyotensin reseptör antagonistlerinin etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, plaseboya karşı irbesartanın³⁸³ ve amlodipine karşı losartanın³⁸³ olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmada da ilaçlar amiodarona eklenmiştir. Böylece, α -blokerler, kalsiyum antagonistleri veya plaseboya kıyasla anjiyotensin reseptör blokerlerinin yararlı etkileri lehine, yeni atriyal fibrilasyonla ilgili güçlü kanıtlar ve yineleyen atriyal fibrilasyonla ilgili daha az güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Anjiyotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri arasında karşılaştırmalı veri bulunmamaktadır. Bu alanda, devam etmekte olan özgül çalışmalardan daha fazla bilgi elde edilebilir.³⁸⁵

4.5.2 Arter duvarı ve ateroskleroz

Son nokta olarak karotis arter intima-media kalınlığının kullanıldığı rastgele yöntemli çalışmaların meta-analizlerini gerçekleştirmek,³⁸⁶ çalışmalar arasındaki önemli farklılıklar nedeniyle zorlaşmaktadır: birkaç çalışma zor ölçümler arasındaki küçük farklılıkları değerlendirmek için yeterli istatistiksel güce sahip değildir, diğerlerinde sonuçlarda yanlılığı ve ortalamaya regresyonu önlemek için iç kontroller kullanılmamıştır ve son olarak, yalnızca ana karotis arterin bir son nokta (vasküler hipertrofi indeksi) olarak kullanıldığı çalışmaların, bifurkasyonun ve/veya internal karotisi (aterosklerozun daha güvenilir indeksi) içeren bileşik son noktanın kullanıldığı çalışmalarda birlikte analizi çok güçtür.

Ana karotisle ilişkili olarak, aktif tedaviyle plasebonun karşılaştırıldığı üç çalışmada, ACE inhibitörlerinin^{387,388} veya bir α -blokerin³⁸⁹ etkinliğinin daha fazla olduğuna ilişkin bulgu saptanmamıştır. Farklı antihipertansif rejimler karşılaştırıldığında, bir ti-

azid diüretiğine kıyasla ACE inhibitörünün farklı bir etkisi olduğu saptanmamış³⁹⁰ ve çeşitli kalsiyum antagonistlerinin sırasıyla bir tiazid,³⁹¹ -bloker^{220,221} ve ACE inhibitöründen³⁹² tutarlı olarak daha etkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, güncel kanıtlar kalsiyum antagonistlerinin, diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla karotis arterde hipertansiyonla ilişkili kalınlaşma (olasılıkla hipertrofi) üzerinde daha fazla etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bifurkasyon ve/veya internal karotis dahil karotis intima-media kalınlaşması bileşik son noktası (dolayısıyla, olası ateroskleroz indeksi) konusunda, plasebo kontrollü çalışmalar bir kalsiyum antagonisti,³⁹³ ACE inhibitörü,³⁹⁴ ve -blokerle³⁸⁹ aktif tedavinin daha büyük bir etkisi olduğunu göstermiş ve olasılıkla, kan basıncını düşürmenin antiaterosklerotik etkisine işaret etmiştir. Aynı kan basıncı düzeylerine erişilen farklı antihipertansif rejimler karşılaştırıldığında da, kalsiyum antagonistlerinin, tutarlı olarak, sırasıyla, hidroklorotiazid,³⁹⁵ klortalidon²²² ve atenololden^{220,221} daha büyük etkisi olduğunu göstermiştir. Ancak yeni bir çalışma, bir ACE inhibitörünün de bir tiazid diüretiğinden tutarlı bir şekilde daha fazla etkisi olduğunu göstermiştir.³⁹⁰ ELSA çalışmasında,^{220,221} ayrıca bileşik karotis intima-media kalınlığının daha yavaş ilerlemesinin, atenolole kıyasla lasidipinle plak sayısının daha yavaş ilerlemesi ve daha fazla gerilemesiyle paralel olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, karotis duvarı bileşimi, histolojik olarak test edilmiş bir ekoreflektivite yaklaşımıyla hem lasidipin hem de atenololla anlamlı değişiklikler göstermemiştir.³⁹⁷ Sonuç olarak, karotiste aterosklerozun ilerlemesinin kan basıncı düşürülerek geciktirilebileceği ama kalsiyum antagonistlerinin diüretikler ve -blokerlerden, ACE inhibitörlerinin ise diüretiklerden daha fazla etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşmak için yeterli kanıt var gibi görünmektedir.

Nabız dalga hızı, büyük arter distansibilitesini değerlendirmek için geçerli bir klinik yöntem olarak kabul edilirse de, bu vasküler parametre üzerinde antihipertansif tedavinin kendi etkilerini ve farklı antihipertansif rejimlerin etkilerini araştıran uygun çalışma sayısı azdır. Çalışmaların birçoğu küçük ölçeklidir, karşılaştırmasıdır veya rastgele yöntemli değildir ve nabız dalgası hızında (dolayısıyla sertlikte) tarif edilen azalmanın kan basıncında azalmaya mı, kullanılan ilaçların özgül özelliklerine mi yoksa ortalama regresyona mı bağlı olduğuna karar vermek zordur.

Küçük ölçekli, plasebo kontrollü, görece kısa süreli (yalnızca birkaç hafta) birkaç çalışma, çeşitli antihipertansif ilaçların gerçekten de nabız basıncı hızını olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir,³⁹⁸ ancak gözlemlenen azalma kan basıncında azalmaya bağlı da olabilir. Kan basıncının daha az yoğun veya daha yoğun şekilde düşürülmesinin araştırıldığı yeni bir çalışmayla bu sonuç güçlendirilmiştir ve nabız basıncı hızında anlamlı bir azalma, yalnızca daha yoğun tedavi edilen grupta saptanmıştır.³⁹⁹ Farklı ilaçların farklı etkilere yol açıp açmadığı konusu halen büyük ölçüde belirsizdir; yakın zamanda yapılan dört karşılaştırma çalışmasının sonuçları,⁴⁰⁰⁻⁴⁰³ olasılıkla bu çalışmaların istatistiksel güçlerinin yetersizliği nedeniyle, çelişkili sonuçlar vermiştir.

4.5.3 Beyin ve bilişsel işlev

Antihipertansif tedaviyle ilgili sınırlı sayıda rastgele yöntemli çalışmada, son nokta olarak beyin lezyonları ve bilişsel işlev bozukluğu kullanılmıştır.⁴⁰⁴ PROGRESS çalışmasının küçük bir alt çalışmasında, kan basıncının düşürülmesinin beyaz madde hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisi araştırılmış (manyetik rezonans görüntüleme) ve perindopril artı indapamid tedavisinin kan ba-

sıncını, plaseboya kıyasla 11/4 mmHg daha fazla azalttığı grupta, yeni lezyonların ortalama toplam hacminde anlamlı bir azalma gösterilmiştir.⁴⁰⁵

Son nokta olarak bilişsel ölçümlerin kullanıldığı çalışmalar yakın zamanda yapılan bir meta-analizin konusu olmuştur.⁴⁰⁶ Kognitif performansla yönelik Mini Mental Durum Değerlendirme Testi'nin (Mini Mental State Evaluation Test) 13 143 hastada kullanıldığı 3 çalışmada,^{283,407,408} -4.8/-2.6 mmHg'lık bir basınç farkı (plaseboya karşı) için küçük ancak anlamlı bir düzeltme saptanmıştır. Mantıksal bellek testi üzerinde kan basıncını düşürmenin etkilerinin 717 kişide incelendiği 5 çalışmada,⁴⁰⁹⁻⁴¹³ basınçta 3.2/1.5 mmHg'lık bir azalma (plaseboya karşı) hem ani hem de gecikmiş görev sonuçlarında anlamlı şekilde daha iyi performansla ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, 2396 kişinin yer aldığı, algısal işlem ve arışik yetilerin analiz edildiği rastgele yöntemli 4 çalışmada,^{409-412,414} ortalama 17.1/7.0 mmHg'lık bir kan basıncı düşüşü, testte küçük ancak anlamlı bir azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, görüldüğü kadarıyla kan basıncını düşürmek demans ve bellek tarama testlerinin sonuçlarını düzelterebilir ve bu da antihipertansif tedavinin serebrovasküler morbidite üzerindeki yararlarını destekler. Bununla birlikte, performans veya algısal işlem ve öğrenme kapasitesi kan basıncı düşüşünden yarar görmeyebilir; bu durum, farklı bilişsel işlevlerin farklı şekillerde etkilenebileceğini düşündürmektedir. Algı ve öğrenme testlerinde yararın gösterilmediği çalışmaların kan basıncında çok daha büyük bir azalmayla ilişkili olduğu vurgulanmalıdır ve dolayısıyla, J şeklinde bir etki dışlanamaz.⁴⁰⁶

Son olarak, bilişsel işlevinin test edildiği çalışmaların birçoğunda aktif antihipertansif ilaçlar plaseboyla karşılaştırılmıştır ve farklı antihipertansif rejimlerin karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Bu nedenle, bazı antihipertansif ilaçların kognisyonu önlemede veya iyileştirmede diğerlerinden daha yararlı olup olmadığına ilişkin sağlam kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yeni ortaya çıkan demansta anlamlı bir azalma bildirilen tek plasebo kontrollü çalışmada, aktif ilaç olarak kalsiyum antagonisti nitrendipin kullanıldığını belirtmek gerekir.^{275,407}

4.5.4 Böbrek işlevi ve hastalığı

Çok sayıda rastgele yöntemli çalışmada, antihipertansif tedavinin farklı renal son noktalar (örn. mikroalbuminüri veya proteinüri, glomerüler filtrasyon hızı ve son evre böbrek hastalığı) üzerindeki etkileri diyabet, diyabetik nefropati, diyabetik olmayan böbrek hastalığı veya sadece hipertansiyon gibi çeşitli durumlarda araştırılmıştır. Klinik durumların ve kullanılan son noktaların çeşitliliği ve çalışmaların boyutu ve istatistiksel gücü nedeniyle bu konu, son zamanlarda yapılan bir meta-analizin neden olduğu tartışmaların gösterdiği gibi, meta-analizler için ideal değildir.⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ Olasılıkla en iyi yaklaşım, mevcut verilerin eleştirel ve seçici bir şekilde gözden geçirilmesidir.^{418,419}

Böbrek hastalığı varlığında, böbrek işlevinin 140/90 mmHg yerine, komplikasyonsuz hipertansiyon için hedef olan 130/80 mmHg'nin altında daha iyi korunup korunmadığı önemli bir konudur. Güncel kılavuzların tümünde bu tavsiye edilmekle birlikte,^{3,30,420} böbrek hastalarının, rastgele yöntemle, kan basıncını daha yoğun düşürme ve daha az yoğun düşürme gruplarına ayrılarak karşılaştırıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar kısıtlıdır. Kanıtlar çoğunlukla, MDRD çalışmasının⁴²¹ uzun süreli izlemine dayanmaktadır. Bu çalışmada, ağırlıklı olarak diyabete bağlı olmayan böbrek hastalığı olan bireylerde, ortalama kan ba-

sıncının <107 mmHg yerine (<140/90 mmHg) <92 mmHg'ya (<120/80) düşmesiyle son evre böbrek hastalığında anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte, başka çalışmalarda, diyabete bağlı olmayan böbrek hastalığı olan hastalardan³¹⁸ veya diyabetlilerden⁴²² rastgele yöntemle bu hedef düzeylere ayrılanlarda, biraz daha yüksek kan basıncı grubuna ayrılanlara kıyasla, böbrek işlevinin daha iyi korunduğu gözlenmemiştir. Diyabetli normotansif hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada, kan basıncının valsartanla <120/80 mmHg'nın altına düşürülmesi, 120/80 mmHg'nın hafifçe üstündeki kan basıncı düzeylerine ulaşmayı sağlayan daha az yoğun tedaviye göre kreatinin klirenslini daha büyük oranda etkilememiştir; ancak idrarda protein atılımı daha agresif tedaviden olumlu şekilde etkilenmiştir.⁴²³ Diyabete bağlı olmayan nefropatiye yönelik bir başka çalışmada, bir kalsiyum antagonistine bir ACE inhibitörü eklenerek kan basıncının daha da düşürülmesi,⁴²⁴ son evre böbrek hastalığı ve proteinüri insidansını daha fazla azaltmamıştır. Bununla birlikte, MDRD'ye ait pozitif veriler, geriye dönük ve gözlemsel olduğunu kabul etmek gerekirse de, sistolik kan basıncını en az 120 mmHg'ya düşürmenin yararlı olabileceğini gösteren IDNT çalışması⁴²⁵ ve diyabetik olmayan böbrek hastalığı olanların dahil edildiği 11 çalışmanın analiziyle daha da güçlenmiştir.⁴²⁶ Son olarak, diyabet hastalarında böbrek işlevini korumaya yönelik kan basıncı hedefi konusundaki tartışma, bu hastalarda kardiyovasküler olaylarla ilgili olarak, kan basıncını, 130 mmHg sistolik ve 80 mmHg diyastolik düzeylerinin bile altında olacak şekilde yoğun şekilde düşürmenin yararlarına ilişkin kanıtlar göz önüne alındığında, yararsız olabilir.^{311,422,427-429}

Çoğunlukla ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistleri olmak üzere, antihipertansif ilaçların nefroprotektif özellikleri çok sayıda rastgele yöntemli çalışmada araştırılmıştır. Plasebo kontrollü birkaç çalışma, hem diyabetik hem de diyabete bağlı olmayan nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin reseptör antagonistlerinin, ACE inhibitörlerinin veya düşük dozda ACE inhibitörü-diüretik kombinasyonunun son evre böbrek hastalığını veya serum kreatinin düzeyinde anlamlı bir artışı geciktirdiğini ve mikroalbuminüri veya proteinüriyi azalttığını veya önlediğini göstermiştir.^{308,309,428,430-435} Spironolakton kullanımıyla da, plaseboya kıyasla bir antiproteinürik etki gösterilmiştir.⁴³⁶ Bir çalışma dışında,⁴³⁰ diğer tüm plasebo kontrollü çalışmalarda aktif ilacın renal etkilerine, kan basıncında, en azından kısmen renal etkilerden sorumlu olabilecek hafifçe daha fazla düşüş eşlik etmiştir. Gerçekten de, bir kalsiyum antagonistinin de (nitrendipin), SYST-EUR çalışmasında böbrek işlevini plaseboya kıyasla daha iyi koruduğu gösterilmiştir.⁴³⁷

Farklı aktif rejimlerin karşılaştırılması daha az belirgin sonuçlar vermiştir. Biri proteinürik diyabetik nefropatili,³⁰⁹ diğeri diyabetik olmayan nefropatili³¹⁷ hastada yürütülen iki çalışmada, son evre böbrek hastalığını ve serum kreatininde anlamlı artışları geciktirmede bir anjiyotensin reseptör antagonistinin veya bir ACE inhibitörünün bir kalsiyum antagonistine üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak ALLHAT çalışmasının bir *post-hoc* altanalizi, başlangıçta böbrek işlevleri azalmış (ancak proteinüri bilinmeyen) hipertansif hastalarda, bir diüretik, kalsiyum antagonisti veya ACE inhibitörüyle tedavi edilen hastalarda bu son noktalarda eşit insidans göstermiştir.⁴³⁸ Glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikleri ölçen çalışmalar da tutarsız sonuçlar vermiştir: yalnızca bir çalışmada, bir -bloker veya bir kalsiyum antagonistine göre bir ACE inhibitörüyle anlamlı şekilde daha düşük bir azalma sap-

tanmış,^{317,318} diğer çalışmalarda bir kalsiyum antagonisti^{319,422} veya -bloker³¹⁶ veya anjiyotensin reseptör antagonisti⁴³⁹ veya kalsiyum antagonisti ve diüretik kombinasyonuna⁴³⁸ kıyasla ACE inhibitörlerinin farklı etkileri gösterilememiştir; başka bir çalışmada da, bir kalsiyum antagonisti ve diüretiğin eşdeğer etkisi gösterilmiştir.³²²

Farklı antihipertansif rejimlerin mikroalbuminüri veya proteinüri üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında daha belirgin sonuçlar elde edilmiştir. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin idrarda protein atılımını azaltmada bir -blokerden,⁴⁴⁰ bir kalsiyum antagonistinden,⁴⁴¹ veya bir tiazidden⁴⁴² daha etkili olduğu, yine bir aldosteron antagonistinin bir kalsiyum antagonistinden,⁴⁴³ ve bir ACE inhibitörünün bir kalsiyum antagonistinden⁴⁴² daha etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, çelişkili sonuçlar olduğu da belirtilmelidir, çünkü üç çalışmada, ACE inhibitörlerinin kalsiyum antagonistleri kadar^{319,422,444} ve başka bir çalışmada da, bir diüretik kadar⁴⁴⁵ etkili olduğu bildirilmiştir.

Bir anjiyotensin reseptör antagonistiyle bir ACE inhibitörü kombinasyonunun araştırıldığı (tekli tedavilerle karşılaştırma) birkaç yeni çalışma ilgi çekicidir. COOPERATE çalışmasında, kombinasyondaki bileşenlerle tekli tedaviye kıyasla, kombinasyon tedavisiyle diyabetik olmayan nefropatinin ilerlemesinde, tedavi grupları arasında kan basıncında bir fark olmaksızın azalma bildirilmiştir.⁴⁴⁶ Diğer çalışmalarda, daha fazla kan basıncı azalmasıyla ilişkili olmakla birlikte, kombinasyonla daha büyük antiproteinürik bir etki gösterilmiştir,^{447,448} gerçekten de, ACE inhibitörü dozu, kombinasyon verildiğinde kaydedilen kan basıncı düşüşünü sağlamak üzere titre edildiğinde, antiproteinürik etkide bir fark gözlenmemiştir.⁴⁴⁹ Yeni bir meta-analize mevcut çalışmalar dahil edilmiştir.⁴⁵⁰ Bu çalışmayla, kombinasyon tedavisinin kan basıncında daha fazla azalmayla ilişkili olarak, daha büyük antiproteinürik etkisi olduğu doğrulanmıştır. Öte yandan iki küçük çalışma, anjiyotensin reseptör antagonistlerinin çok yüksek dozlarının standart doza kıyasla, antihipertansif etkide basamaklı bir artış olmaksızın anlamlı şekilde daha büyük antiproteinürik etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.^{451,452} Bu çalışmalar daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmaya değerdir.

4.5.5 Yeni ortaya çıkan diyabet

Diyabet ve hipertansiyon sıklıkla ilişkilidir⁴⁵³ ve bunların bir arada bulunmasının olumsuz sonuçları olduğu bilinmektedir.⁴⁵⁴ Birkaç antihipertansif ilacın istenmeyen metabolik etkilere yol açabileceğinin bilinmesi, antihipertansif tedavi araştırmalarında yeni diyabet insidansının araştırılmasını (sıklıkla *post-hoc*) zorunlu kılmıştır.⁴⁵⁵ Son nokta olarak yeni ortaya çıkan diyabetin kullanıldığı antihipertansif tedavi çalışmalarının neredeyse hepsinde, diüretik ve/veya -blokerlerle tedavi edilenlerde ACE inhibitörleriyle,^{313,322,327,456} anjiyotensin reseptör antagonistleriyle^{307,332,457} veya kalsiyum antagonistleriyle^{315,321,322,331} tedavi edilenlere kıyasla insidansın anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda, anjiyotensin reseptör antagonistleri³³⁵ ve ACE inhibitörlerinin³²² kalsiyum antagonistlerine kıyasla yeni ortaya çıkan diyabetle anlamlı şekilde daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renin-anjiyotensin sistemine etki eden ilaçların gerçek bir antidiyabetojenik etki gösterip göstermediği ya da sadece, -blokerlerin, diüretiklerin ve daha az ölçüde, kalsiyum antagonistlerinin diyabetojenik etkisinden yoksun olup olmadığı konusunda bir karara varmak güçtür.^{455,458} Yeni diyabet bildirilen tek plasebo kontrollü antihipertansif tedavi çalışması olan SHEP'de, ya-

kın zaman önce aktif tedavi verilen grupta (bir diüretik ve sıklıkla bir -blokerle) daha yüksek diyabet insidansı bildirilmiştir.⁴⁵⁹ Yeni bir meta-analizde,⁴⁶⁰ görüldüğü kadarıyla ileri yaştaki hastaların dahil edildiği MRC çalışmasında da²⁸⁸ benzer gözlemler yapılmış ve hem diüretik hem de -bloker grubuna kıyasla plasebo grubunda daha az yeni diyabet bildirilmiştir. Hipertansiyondan farklı durumlar için yapılan diğer plasebo kontrollü çalışmalarda da (yüksek kardiyovasküler risk, kronik kalp yetersizliği) ACE inhibitörleriyle^{306,461,462} veya anjiyotensin reseptör antagonistleriyle⁴⁶³ tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla yeni ortaya çıkan diyabet insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir; ancak bütün bu çalışmalarda plasebo (ve aktif ajan) birden çok ilaçla tedaviye eklenmiştir ve bu tedaviler arasında, başlangıçta diüretikler ve -blokerler ağırlıkta olmuş ve çalışma sırasında, önceden bilinmeyen bir ölçüde değişiklik yapmaya izin verilmiştir. Aynı karıştırıcı faktör, DREAM çalışmasının yakın zamanda elde edilen negatif bulgusunu yorumlamayı⁴⁶⁴ güçleştirmektedir: bu çalışmada, glukoz toleransı bozuk kişilere ramipril verilmesi, plaseboya kıyasla, izleyen dönemde daha düşük diyabet insidansı ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, DREAM'deki vakaların neredeyse yarısında hipertansiyon ve üçte birinde dislipidemi vardı ve bu kişilerin önemli bir bölümü çeşitli tipte antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçlar almaktaydı. Çok yakın tarihli, 160.000'den fazla katılımcının yer aldığı çalışmanın²² bir 'network' meta-analizinde,⁴⁶⁰ hipertansif ilaçların yeni diyabetle ilişkisinin, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörleriyle en düşük düzeyde olduğu, bunu sırasıyla, kalsiyum antagonistleri ve plasebo, -blokerler ve diüretiklerin izlediği hesaplanmıştır.

Tedaviye bağlı yeni diyabetin, "spontan" ortaya çıkan diyabetle aynı istenmeyen prognostik etkiye sahip olmayabileceği öne sürülmüştür. Bu iddia, kontrollü çalışmalar sırasında diyabet gelişen hastalarda morbiditenin, yeni ortaya çıkan diyabet olmayan hastalardakinden daha yüksek olmadığı gözlemine

dayanmaktadır.³²² Bununla birlikte, kardiyovasküler komplikasyonların diyabetin ortaya çıkmasının ardından, kontrollü rastgele yöntemli çalışmalarda görülmesi mümkün olabilenden daha uzun bir süre gecikmeyle (10 yıldan uzun bir süre) geliştiği bilinmektedir.⁴⁶⁵

Daha uzun süreli (16-30 yıl) gözlemsel çalışmalarda, baskın olarak diüretikler ve/veya -blokerlerle antihipertansif tedavi sırasında diyabet gelişen hastalarda, anlamlı olarak daha yüksek kardiyovasküler komplikasyon insidansı görülmüştür.⁴⁶⁶⁻⁴⁷⁰ Dikkate değer bir istisna, SHEP çalışmasının 14 yıl süreli izlemidir;⁴⁵⁹ bu süre içinde aktif olarak tedavi edilen (klortalidon artı, en sonunda, atenolol) hastalarda yeni ortaya çıkan diyabetin artmış mortaliteyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Yukarıdaki uzun süreli izlem çalışmalarının bir sınırlılığı, mikrovasküler son noktaların (hiperglisemiyle ileri derecede ilişkili komplikasyonların) değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca, uzun süreli çalışmalarda izlemler kontrollü koşullarda yapılamaz ve karıştırıcı faktörler sık görülebilir ve bilinmiyor olabilir. O halde, tedaviye bağlı ve "spontan" ortaya çıkan diyabetin prognoz yönünden farklı olabileceği iddiasını doğrulamak veya reddetmek olanaksız gibi görünmektedir. Zararsız nitelikteki daha inandırıcı kanıtlar bulunmadığından, bazı antihipertansiflerle artan diyabet insidansı, günümüzde, umursamazlığın tedbirsizlik olacağına ilişkin kaygı uyandırmaktadır.

5. Tedavi yaklaşımı

5.1 Antihipertansif tedavi ne zaman başlatılmalı

Antihipertansif tedaviye başlama kararı iki ölçüte dayanmalıdır:

1) *Tablo 1*'de sınıflandırıldığı şekilde, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyi ve 2) toplam kardiyovasküler risk düzeyi. Bu, *Şekil 2*'de gösterilmektedir.

Tekrarlanan kan basıncı ölçümleriyle 2. veya 3. derece hipertansiyonun gösterildiği tüm hastalar antihipertansif tedaviye ke-

Kan basıncı (mmHg)					
	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110
Diğer risk faktörleri OH veya hastalık					
Başka risk faktörü yok	KB girişimi yok	KB girişimi yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
3 veya daha fazla risk faktörü, MS veya OH	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
Diyabet	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi			
Yerleşik KV veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi

Şekil 2 Antihipertansif tedaviye başlamak.

sin adaydır çünkü 2003 ESH/ESC Kılavuzları'nda ayrıntılı olarak sunulduğu üzere,³ çok sayıda plasebo kontrollü çalışmada, kan basıncı değerleri bu düzeyde olan hastalarda kan basıncını düşürmenin, kardiyovasküler morbid ve ölümcül olay insidansını, toplam risk düzeylerinden (orta, yüksek veya çok yüksek) bağımsız olarak azalttığı kesin olarak gösterilmiştir.^{10,23,292,471} 1. derece hipertansifleri tedavi etmenin yararına ilişkin kanıtlar, konuya yönelik özgül çalışmalar yapılmadığından, kabul etmek gerekir ki daha kısıtlıdır. Bununla birlikte, orta düzeyde riskli hastalarda, sistolik kan basıncını hafifçe >140 mmHg yerine <140 mmHg'ya düşürmenin koruyucu etkisine yönelik FEVER çalışmasının yeni bulguları,³⁰¹ sistolik kan basıncı \geq 140 mmHg olduğunda antihipertansif girişimin düşünülmesi gerektiği tavsiyesini desteklemektedir.

Bütün 1.-3. derece hipertansiflerde, hipertansiyon tanısı konulur konulmaz ya da hipertansiyondan kuşkulandır kuşkulandıkça yaşam tarzına ilişkin önerilerde bulunulmalıdır. Öte yandan, farmakolojik tedavinin hemen başlatılıp başlatılmayacağı, toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. VALUE çalışmasındaki yüksek riskli hipertansiflerde, kan basıncı tedavisinin biraz geciktirildiği tedavi kolu, daha fazla kardiyovasküler olay yönünde bir eğilimle ilişkili bulunmuştur.³³⁵ Ayrıca, ASCOT çalışmasındaki hipertansif hastalarda (toplam kardiyovasküler riski VALUE hastalarından daha düşük olsa da, ek risk faktörleri bulunmaktaydı), tedavinin kan basıncının daha iyi kontrol edilmesiyle ilişkili yararlı etkileri birkaç ay içinde belirgin hale gelmiştir.⁴⁷² Bu nedenle, Şekil 2'de yaşam tarzı değişikliklerinin sonuçlarını değerlendirmeye yönelik kabul edilebilir zamansal gecikme, önceki kılavuzlarda belirtilenden ihtiyatlı bir şekilde daha kısadır.³ İlaç tedavisine 3. derece hipertansiyonda ve toplam kardiyovasküler riskin yüksek veya çok yüksek olduğu durumlarda, 1. ve 2. derece hipertansiyonda, hemen başlanmalıdır. Toplam kardiyovasküler riski orta derecede olan 1. veya 2. derece hipertansiflerde ilaç tedavisini birkaç hafta ve başka herhangi bir risk faktörü bulunmayan (düşük ek risk) 1. derece hipertansiflerde, birkaç ay geciktirmek mümkündür. Bununla birlikte, farmakolojik olmayan girişimlere rağmen uygun bir süre sonunda kan basıncı kontrolü sağlanamıyorsa, bu hastalarda dahi, yaşam tarzında değişikliklere ek olarak ilaç tedavisine başlanmalıdır.

Başlangıç kan basıncı düzeyi yüksek normal aralıktaysa (130-139/85-89 mmHg), ilaç girişimi kararı ağırlıklı olarak risk düzeyine bağlıdır. Rastgele yöntemli çalışmalar^{283,300,302,305,319} diyabetlilerde, serebrovasküler, koroner veya periferik arter hastalığı öyküsü olanlarda antihipertansif tedavinin ölümcül olmayan ve ölümcül kardiyovasküler olaylarda azalmaya ilişkili olduğunu göstermişse de, koroner arter hastalarıyla yapılan başka iki çalışmada, kan basıncını düşürmenin herhangi bir yararı bildirilmemiştir³⁰⁶ veya kardiyovasküler olaylarda azalma, yalnızca başlangıç kan basıncı düzeyi hipertansif aralıktaysa gözlemlenmiştir.³⁰⁴ İdrarda protein atılımı artmış diyabetli hastalarda kan basıncının çok düşük düzeylere (<125/75 mmHg) inmesinin, mikroalbuminüri veya proteinüride (böbrekteki kötüleşme ve kardiyovasküler riske ilişkin tahmin faktörleri) azalmaya⁴⁷³ ve de daha şiddetli proteinürik düzeylere ilerleme hızında düşüşle ilişkili olduğu yönünde kanıtlar da bulunmaktadır. Bu durum, başlangıç kan basıncı değerlerinin 140/90 mmHg'nın altında olduğu ve renin-angiotensin sistemi blokerleri gibi doğrudan bir antiproteinürik etkiye sahip ilaçların kullanıldığı durumlarda da gözlemlenmiştir.^{319,474,475} Bu bulgu, kan basıncının yükselmediği ancak yüksek

normal (ve bazen normal) aralıkta olduğu hastalarda dahi, ilişkili kardiyovasküler hastalık veya diyabet bulunması durumunda, kan basıncını düşürücü ilaçların uygulanmaya başlanması tavsiyesine gerekçe oluşturmaktadır.

Benzer bir tedavi yaklaşımının (yaşam tarzında yoğun değişikliklerle birlikte antihipertansif ilaç tedavisi), üç veya daha fazla ek risk faktörünün, metabolik sendrom veya organ hasarının bulunması nedeniyle yüksek risk taşıyan, kan basıncı düzeyi yüksek normal olan kişilerde de yarar sağlayıp sağlamayacağı kesin olarak belirlenmemiştir. İleriye yönelik gözlemsel çalışmaların kan basıncı düzeyi yüksek normal bireylerde kardiyovasküler hastalık insidansının, normal veya optimum olan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdiği vurgulanmalıdır.^{7,11,33} Ayrıca, hipertansiyon gelişme riski, kan basıncı düzeyi yüksek normal olan bireylerde, normal veya optimum kan basıncı olanlara kıyasla daha yüksektir ve sıklıkla karşılaşıldığı gibi, eşzamanlı birden çok risk faktörü ve metabolik sendrom varsa, riskte ek bir artış görülmektedir.^{31,32,69} Son olarak, yeni ortaya çıkan hipertansiyon, bir antihipertansif ilaç uygulanarak bir süre geciktirilebilir.⁴⁷⁶ Potansiyel olarak olumlu bu iddialar karşısında DREAM çalışmasının negatif sonuçları yer almaktadır.⁴⁶⁴ DREAM çalışması, metabolik bozuklukları olan bireylere (çoğunlukla kan basıncı yüksek normal veya 1. ve 2. derece hipertansiyon) verilen ramiprilin, kan basıncındaki düşüşe rağmen, anlamlı şekilde, diyabetin ortaya çıkmasını geciktirmediğini veya kardiyovasküler olayları azaltmadığını göstermiştir. Ancak DREAM çalışması kardiyovasküler olayların etkilerini değerlendirmek üzere güçlendirilmemiştir ve bu önemli konuyu aydınlığa kavuşturmak için yeterince güçlendirilmiş çalışmaların yapılması gerekmektedir. Şimdilik, diyabet dışı faktörler nedeniyle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan, ancak kan basıncı düzeyi halen yüksek normal aralıkta olan bireylere, yaşam tarzıyla ilgili yoğun değişiklikler yapmaları (sigarayı bırakma dahil) ve hipertansiyona ilerleme olasılığı görece yüksek olduğundan ve bu durumda da ilaç tedavisi gerekeceğinden, kan basıncı düzeylerini sıkı izlemeleri tavsiye edilmelidir.^{31,32} Bununla birlikte, hekim ve hastalar zaman zaman, antihipertansif ilaçları, özellikle de organ hasarına karşı korunmada daha etkili olanları, yeni ortaya çıkan hipertansiyonda ve yeni ortaya çıkan diyabette düşünebilirler. Yaşam tarzına ilişkin önlemler ve kan basıncının yakından izlenmesi, düşük veya orta düzeyde ek riski ve kan basıncı normal olan bireylerde uygulanması gereken girişimler olmalıdır.

5.2 Tedavi hedefleri (Kutu 8)

Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde düşüş sağlamak olmalıdır. Bu da, sigara, dislipidemi, abdominal obezite veya diyabet gibi belirlenen tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini ve ilişkili klinik durumlara uygun şekilde yaklaşılmasını ve yüksek kan basıncının kendisinin tedavisini gerektirir.

5.2.1 Genel hipertansif hasta topluluğunda kan basıncı hedefi

2003 ESH/ESC Kılavuzları,³ tüm hipertansif hastalarda kan basıncını 140/90 mmHg'nın altına düşürmeyi tavsiye etmekle birlikte, bunun yalnızca ihtiyatlı bir yaklaşım olduğunu kabul etmektedir; çünkü bu hedefe ulaşmanın yarar sağladığına ilişkin araştırma kanıtları, diyabeti veya daha önce kardiyovasküler hastalığı olan hastalarla ve en düşük insidansın 138/83 mmHg civarındaki kan

Kutu 8 Durum değerlendirmesi: Tedavi hedefleri

- Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler hastalığa ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde azalma sağlanmasıdır.
- Bu da, artan kan basıncının kendisinin ve ilişkili tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini gerektirir.
- Kan basıncı, tüm hipertansif hastalarda 140/90 mmHg'ya (sistolik/diyastolik) ve tolere edildiğinde, daha düşük değerlere düşürülmelidir.
- Hedef kan basıncı, diyabet hastalarında ve ilişkili klinik durumların (inme, miyokard infarktüsü, böbrek işlev bozukluğu, proteinüri) bulunduğu hastalar gibi yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalarda en az <130/80 mmHg olmalıdır
- Kombinasyon tedavisinin uygulanmasına rağmen sistolik KB'nin <140 mmHg'ya düşürülmesi zor olabilir ve hedef <130 mmHg'ya düşürülmesi ise daha da zor olabilir. İleri yaştaki ve diyabetli hastalarda ve genel olarak kardiyovasküler hasar olan hastalarda ek zorlukla karşılaşılabilmektedir.
- Hedef kan basıncı düzeyine daha kolay erişmek için, antihipertansif tedavi, anlamlı kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlatılmalıdır.

basıncı değerleriyle ilişkili olduğuna işaret eden HOT çalışmasının bir *post-hoc* analiziyle sınırlıdır.³¹¹ 2003 kılavuzlarında gözden geçirilen kanıta ek olarak,³ <140 mmHg kan basıncı düzeyini do laylı olarak destekleyen ek kanıt, VALUE ve INVEST çalışmalarının *post-hoc* analizlerinden elde edilmiştir. VALUE çalışmasında,⁴⁷⁷ kan basıncı tedavisiyle "kontrol altına alınan" (<140/90 mmHg) hipertansif hastalarda, "kontrol altına alınmayan" hastalara kıyasla, uygulanan antihipertansif ilaç rejiminden bağımsız olarak, inme, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği insidansı ve de kardiyovasküler morbidite ve mortalite anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. INVEST çalışmasında da, "kontrol altına alınmayan" hipertansiyon hastalarına kıyasla "kontrol altına alınan" hipertansiyon hastalarında daha düşük oranda, ölümcül olmayan ve ölümcül kardiyovasküler olay bildirilmiştir.⁴⁷⁸ Bütün bunlar, klinik uygulama ortamında izlenen hipertansif hastaların dahil edildiği çalışmalarda, <140/90 mmHg kan basıncı düzeylerine erişenlerde, tedavi edilen ancak kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olanlara kıyasla çok daha düşük kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının bildirilmesiyle tutarlıdır.⁴⁷⁹ Rastgele yöntemli çalışmaların tedavi yönelimli analizlerinin dışında elde edilen verilerin, dikkatle yorumlanması gerektiği kabul edilmelidir. Bununla birlikte, 140/90 mmHg'nin altındaki hedef kan basıncı düzeyine erişme tavsiyesinin günümüzde doğrudan verilere dayandığına işaret etmek gerekir: yakın tarihli FEVER çalışmasında,³⁰¹ rastgele yöntemle aktif tedavi grubuna ayrılan ve 138.1/82.3 mmHg kan basıncı düzeylerine erişen hipertansif hastalarda, plasebo grubuna ayrılıp 141.6/83.9 mmHg düzeyinde kalan hastalara kıyasla inme, koroner olaylar ve kardiyovasküler mortalitede %28 azalma gösterilmiştir.

Hasta tarafından iyi tolere ediliyorsa, diyastolik 90 mmHg ve sistolik 140 mmHg'nin altına, yani optimum kan basıncına olabildiğince yakın değerlere erişmeyi deneme lehinde kanıtlar mevcuttur. 1) HOT çalışmasının³¹¹ sonuçları, hedeflenen en düşük

kan basıncı grubunda kardiyovasküler riskte bir artış olmadığını göstermiştir. Daha düşük kan basıncı hedefleri belirlemesi daha fazla sayıda kişinin en azından geleneksel hedeflere erişmesine olanak sağlayacağından, bu bulgu klinik pratik açısından anlamlıdır. 2) Gözlemsel çalışmalar, sırasıyla, 115-110 ve 75-70 mmHg gibi düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleriyle kardiyovasküler olaylar arasında, bu aralıkta bir J fenomenine ilişkin kanıt bulunmaksızın, doğrudan lineer bir ilişkiyi göstermektedir.^{7,11} 3) Tedaviyle daha düşük kan basıncı hedeflerine erişilmesinin yüksek riskli hipertansif hastalarda korunmayı artırabileceğine ilişkin kanıt, aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

5.2.2 Diyabetik ve çok yüksek veya yüksek riskli hastalarda kan basıncı hedefleri

Kardiyovasküler korunmayı en üst düzeye çıkarmak için, diyabet hastalarında daha yoğun antihipertansif tedavi tavsiye edilmiş ve hedef kan basıncı değeri <130/80 mmHg olarak önerilmiştir. HOT ve UKPDS çalışmalarında^{311,427} gösterildiği ve ABCD çalışmalarında^{319,422} doğrulandığı gibi, tip 2 diyabet hastalarında kan basıncında daha küçük azalmaya kıyasla daha büyük azalmanın yararlı etkilerine (makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda azalma) ilişkin çok sağlam kanıtlar vardır. Diyabet hastalarında yapılan mevcut çalışmalara ilişkin yeni bir meta-analizde, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde, daha az yoğun bir tedaviye kıyasla, gruplar arasında, sırasıyla, 6.0 ve 4.6 mmHg'lık ortalama farklar sağlayan daha yoğun bir tedaviyle kardiyovasküler olay (özellikle inme) insidansında azalma hesaplanmıştır.²⁹⁶ Bununla birlikte, kesin bir hedef olarak <130/80 mmHg düzeyinin yararına ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır. Birkaç rastgele yöntemli çalışmada, diyastolik kan basıncı düzeylerini 80 mmHg'ya çok yakın ve hatta altındaki düzeylere indirmenin yararları gösterilmiştir;^{311,319,422,427} ancak <130 mmHg düzeyindeki sistolik kan basıncı hedeflerinin yararlı etkisine ilişkin çok az veri vardır. Bununla birlikte, 1) ABCD çalışmalarında,^{319,422} diyabetik hipertansiflerde veya normotansiflerde erişilen, sırasıyla, 132 ve 128 mmHg sistolik kan basıncı değerleri, hafifçe daha düşük kan basıncı kontrolü (sistolik kan basıncı için, sırasıyla, 138 ve 137 mmHg) sağlanan gruplara kıyasla daha düşük sonlanım (sırasıyla, toplam mortalite ve inme) insidansıyla ilişkiliydi ve 2) UKPDS programı dahilindeki ileriye yönelik bir gözlemsel çalışmada, diyabet hastalarında izlemde sistolik kan basıncı ile makro ve mikrovasküler komplikasyonların insidansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş ve >120 mmHg değerleri için, komplikasyonlarda devamlı bir artış olmuştur.⁴²⁹

Yüksek risk taşıyan durumun diyabet dışı faktörlere bağlı olduğu hastalarda daha düşük kan basıncı hedeflerini destekleyen verilerin gücü değişkendir. En belirgin kanıt, daha önce inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarla ilişkilidir, çünkü PROGRESS çalışmasında,²⁸³ serebrovasküler hastalık öyküsü bulunan ve tedaviyle kan basıncı düzeyleri 147/86 mmHg'dan 138/82 mmHg'ya düşürülen hastalarda, kan basıncındaki azalma ihmal edilebilir düzeyde olan plasebo grubuna kıyasla, inmenin yinelemesinde %28'lik ve majör kardiyovasküler olay insidansında %26'lık bir azalma gösterilmiştir. Tedavi sırasındaki değerleri 127/75 mmHg'ya düşen normotansif hastalarda da önemli kardiyovasküler yararlar gözlemlenmiştir. Üstelik, PROGRESS verilerinin yeni bir *post-hoc* analizinde, yaklaşık 120 mmHg'lık sistolik kan basıncı düzeylerine erişilene kadar, yineleyen inme (özellikle hemorajik inme) insidansında ilerleyici bir azalma bildirilmiştir.⁴⁸⁰

Diğer yüksek riskli gruplar için daha düşük düzeyde kanıtlar mevcuttur. HOT çalışmasının⁴⁸¹ *post-hoc* bir altgrup analizinde, diastolik ve sistolik kan basıncında daha fazla azalmalar (85 mmHg'ya karşı 82 mmHg ve 145-148 mmHg'ya karşı 142-145 mmHg), yüksek veya çok yüksek toplam kardiyovasküler riski olan hastalarda (HOT topluluğunun %50'si) daha büyük yararlarla ilişkili bulunurken, risk düzeyi daha düşük hastalarda bu tür bir ilişki bulunmamıştır. Miyokard infarktüsü sonrasında sağ kalkanlarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, -bloker veya ACE inhibitörü uygulaması,^{482,483} ölüm ve yineleyen miyokard infarktüsü insidansını, kan basıncı normal olduğunda dahi azaltmıştır. Ancak, bu ilaçların kendilerinin koruyucu etkisi olduğu varsayımı nedeniyle, kan basıncı ender olarak olası bir mekanizma olarak düşünülmüş ve çoğunlukla bildirilmemiştir; bildirildiğinde de, aktif tedavi verilen grupta plasebo verilenlere kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte bölüm 5.1'de, angina pectoris veya koroner kalp hastalığı olan hastaların dahil edildiği^{302,304,305} çoğu plasebo kontrollü çalışmada, kan basıncı oldukça düşük düzeylere çekilerek kardiyovasküler olay insidansının azalmasına ilişkin kanıt elde edildiği (EUROPA: 133/80 mmHg yerine 128/78 mmHg); ACTION-hipertansifler: 144/81 mmHg'dan çok 137/77 mmHg; CAMELOT: 130/77 mmHg yerine 124/76 mmHg); ancak angina hastalarıyla başka bir çalışmada benzer kan basıncı hedeflerinin (132/76 mmHg'dan çok 129/74 mmHg) ek yarar sağlamadığı belirtilmiştir.³⁰⁶

Diyabete bağlı olmayan böbrek hastalığı olanlarda daha düşük bir hedef kan basıncını tavsiye etmek için yeterli kardiyovasküler sonlanım verisi bulunmamaktadır; ancak kesin olmasa da yeterli düzeydeki kanıtlar, 130/80 mmHg'nın altındaki değerlerin, özellikle proteinüri varsa, böbrek işlevini korumaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.5.4)

5.2.3. Evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncı hedefleri

Evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncının prognostik önemine ilişkin kanıtların artması, bu ölçümleri tedavinin etkinliğini değerlendirmek için giderek daha sık kullanılabilir hale getirmektedir.

Ambulatuvar kan basıncı açısından bu yaklaşım, muayenehanede benzer şekilde ölçülen kan basıncı değerleri için, daha düşük ambulatuvar kan basıncı değerlerinin daha düşük kardiyovasküler sonlanım oranıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtla desteklenmektedir.⁸⁸ Bununla birlikte, evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinin hangisinin en uygun hedefler olarak kabul edilmesi gerektiğine ilişkin herhangi bir kanıt halen mevcut değildir. Evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncı değerleri muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinden birkaç mmHg daha düşüktür (Tablo 5); ancak bu farklar muayenehanede ölçülen kan basıncı düzeyiyle orantılıdır;⁴⁸⁴ yani genellikle, muayenehanede ölçülen kan basıncı yüksekse daha büyük ve düşüğe daha küçüktür.⁷⁷ Bu bulgu ve tedavinin klinikte, 24 saatlik kan basıncı değerleriyle kıyaslandığında kan basıncını daha fazla düşürücü etkisi,⁴⁸⁵ en uygun kan basıncı değerlerinin muayenehanede veya muayenehane dışında ölçüldüğünde olasılıkla çok farklı olmasına yol açmaktadır.

5.2.4 Sonuçlar

Güncel kanıtlara dayanarak, kan basıncının tüm hipertansiflerde en az 140/90 mmHg'nın altına düşürülmesi tavsiye edilebilir ve eğer tolere ediliyorsa, daha düşük değerlerin elde edilmesine de çalışılabilir. Antihipertansif tedavi diyabet hastalarında daha ag-

resif olmalıdır; bu hastalarda <130/80 mmHg hedef kan basıncı mantıklı görünmektedir. Serebrovasküler hastalık öyküsü olanlarda benzer hedefler benimsenmelidir ve koroner hastalığı olanlarda ise en azından düşünülebilir. Her hasta arasında farklılıklar bulunsa da, yaşamsal önem taşıyan organların yeterince perfüze olmaması riski, özellikle ileri yaşta kişilerde ve diyabetlilerde önlenmesi gereken postüral hipotansiyon epizotları dışında, çok düşüktür. Sonlanımlarla erişilen kan basıncı düzeylerini ilişkilendiren J şeklinde bir eğrinin varlığından bugüne kadar, *post-hoc* analizlerin⁴⁸⁶⁻⁴⁹⁰ sonucuna bağlı olarak kuşkuyla birlikte, bu analizlerde olay oranının oldukça düşük diastolik kan basıncı düzeylerinde yükseldiği bildirilmiştir. Eğrinin infleksiyonunun yalnızca yoğun antihipertansif tedaviyle hedeflenenin çok daha altındaki kan basıncı düzeylerinde oluşabileceğine ilişkin ek kanıt, miyokard infarktüsü geçirmiş veya kronik kalp yetersizliği olan hastalarda yürütülen rastgele yöntemli çalışmalarda elde edilmiştir; bu hastalarda -blokerler veya ACE inhibitörleri, kan basıncını, zaten oldukça düşük olan başlangıç sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinin de altına indirmesine rağmen kardiyovasküler olay insidansını düşürmüştür.^{482,491}

Birden çok ilaçla tedavinin yaygın kullanımına rağmen, çoğu çalışmada erişilen ortalama sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın üzerinde kaldığı⁴⁹² ve hatta <140 mmHg kan basıncı düzeylerine erişilen çalışmalarda dahi, kontrol oranının katılan hastaların en fazla %60-70'ini içerdiği belirtilmelidir. Diyabet vakalarında tedavi sırasında ortalama <130 mmHg değerleri, başlangıçta normal veya yüksek normal kan basıncı düzeyleri olan hastaların dahil edildiği ABCD normotansif çalışması³¹⁹ dışında, hiçbir zaman elde edilememiştir.⁴⁹² Böylece, yukarıda tavsiye edilen hedef kan basıncı düzeylerine erişmek zor olabilir ve zorluk, başlangıç kan basıncı değerleri daha yüksekse ve hastaların ileri yaşta olması durumunda daha da büyük olabilir çünkü yaş, sistolik kan basıncındaki yükselmeyi artmış aort fibrozuna ve sertliğine tam olarak bağımlı hale getirmektedir. Ayrıca, çalışmalardan elde edilen kanıtlar, aynı düzeyde veya hatta daha fazla kombinasyon tedavisi kullanımı açısından, diyabeti olmayanlara göre, diyabet hastalarında sistolik kan basıncının bir dereceye kadar daha yüksek kaldığını da göstermektedir.^{249,428,493}

5.3 Antihipertansif tedavinin maliyet-etkinliği

Birkaç çalışma, yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda hipertansiyon tedavisinin büyük ölçüde maliyete göre etkin olduğunu göstermiştir, yani kardiyovasküler hastalık ve ölüm insidansındaki azalma, tedavinin (yaşam boyu devam etmesine rağmen) maliyetini, büyük ölçüde dengelemektedir.⁴⁹⁴ Gerçekten de, yarar, tedavi yılı başına önlenen olay sayısı ile hesaplanandan ve tedavi edilmesi gereken hasta sayısı veya "NNT" (NNT: number needed to treat) ile ifade edilenden bile daha büyük olabilir.⁴⁹⁵ 1) Plasebo kontrollü birkaç çalışmada, rastgele yöntemle plasebo grubuna ayrılan önemli sayıda hastaya tedavi uygulanmış ve aktif tedavi grubuna ayrılan bazı hastalar, tedavi yönelimli ilkesine göre başlangıçtaki grupta kabul edilmeye devam edilirken, aslında bu gruptan ayrılmıştır;²⁷³ 2) Bazı çalışmalar tedavi uygulanan grupla plasebo grubu arasındaki olay insidansı farkının, çalışmanın devam ettiği birkaç yıl içinde giderek arttığını göstererek, olasılıkla kan basıncındaki azalmanın uzun dönemde koruyucu etkisinin daha büyük olabileceğini ortaya çıkarmaktadır; 3) Daha genç yaşta düşük riskli hipertansif hastalarda, 5 yıllık bir tedavi dön-

minde görece küçük olarak hesaplanan bir yarar, ileri yaştaki yüksek riskli hipertansiflere kıyasla daha önemli sayıda eklenen yaşam yılına dönüşebilir.²⁷⁴ Bu durum, genç vakalarda aktüeryal bilgilerin, araştırmalarda elde edilen verilere göre yararın daha iyi değerlendirilmesini sağlayabileceği izlenimini vermektedir.⁴⁹⁶ Genç hastalarda tedavinin amacı, sonraki birkaç yıl içinde ortaya çıkma olasılığı çok düşük olan morbid veya ölümcül olayı önlemek yerine, uzun dönemde düşük riskli hastayı yüksek riskli bir hastaya dönüştürecek organ hasarının oluşmasını ve/veya ilerlemesini önlemektir. Başta HDFP³¹² ve HOT⁴⁹⁷ çalışmaları olmak üzere birkaç antihipertansif tedavi çalışması, kan basıncının yoğun şekilde düşürülmesine rağmen kardiyovasküler olay insidansının yüksek riskli veya komplikasyonlu hipertansiflerde, başlangıçta düşük veya orta düzeyde riskli olanlara kıyasla daha yüksek olmaya devam ettiğini göstermiştir. Bu durum, majör kardiyovasküler risk değişikliklerinin bir kısmını geri döndürmenin zor olabileceğini ve antihipertansif tedaviyi yüksek veya çok yüksek riskli hastalarla sınırlandırmanın uygun bir strateji olmayabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, hipertansiyonda ilaç tedavisinin maliyeti sıklıkla yaşam tarzıyla ilgili önlemlerle karşılaştırılır ve bunlar da maliyetsiz kabul edilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerinin gerçekten yaşama geçirilmesi ve dolayısıyla etkililiği, davranışsal destek, danışmanlık ve pekiştirme gerektirir ve tüm bunların maliyeti ihmal edilebilir düzeyde olmayabilir.^{498,499}

6. Tedavi stratejileri

6.1 Yaşam tarzı değişiklikleri (Kutu 9)

Kan basıncı düzeyi yüksek normal olan ve ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda, uygun olduğunda, yaşam tarzıyla ilgili önlemler alınmalıdır. Bunun amacı kan basıncını düşürmek, diğer risk faktörlerini ve klinik durumları kontrol altına almak ve daha sonra kullanılması gerekebilecek antihipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır. Kan basıncını veya kardiyovasküler riski düşürecek yaygın kabul gören ve tüm hastalarda düşünülmesi gereken yaşam tarzı önlemleri şunlardır: 1) sigarayı bırakmak, 2) fazla kilolu bireylerde, kilo vermek, 3) alkol tüketimini makul ölçülere indirmek, 4) fiziksel aktivite, 5) tuz alımını azaltmak, 6) meyve ve sebze tüketimini artırmak ve doymuş ve toplam yağ alımını azaltmak.⁵⁰⁰ Sağlıklı beslenme alışkanlıkları her zaman teşvik edilmelidir. Bununla birlikte, yaşam tarzı önlemlerinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlediği kanıtlanmamıştır ve bunlara uzun süreli uyum düzeyinin çok düşük olduğuna ilişkin olumsuz bir izlenim vardır.⁵⁰¹ Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle risk düzeyi daha yüksek olan hastalarda, ilaç tedavisine başlanmasını hiçbir zaman gereksiz şekilde geciktirmemelidir.

6.1.1 Sigarayı bırakmak

Sigara içmek kan basıncı ve kalp hızında, bir sigaradan sonra 15 dakikadan uzun süre devam eden akut bir yükselmeye neden olur.⁵⁰² Buna yol açan mekanizma, olasılıkla, santral düzeyde ve sinir uçlarında sempatik sinir sisteminin uyarımıdır. Bu uyarım plazma katekolamin düzeylerinde kan basıncındaki artışa paralel bir artıştan sorumludur.^{503,504} Paradoksal olarak, birkaç epidemiyolojik çalışmada, sigara içenler arasında kan basıncı düzeylerinin içmeyenlerle aynı veya daha düşük olduğu bulunmuştur.⁵⁰⁵ Bununla birlikte, ambulatuar kan basıncının izlendiği çalışmalarda, hem tedavi edilmeyen hipertansif hem de normotansif sigara

Kutu 9 Durum değerlendirmesi: Yaşam tarzı değişiklikleri

- Yaşam tarzı önlemleri, uygun olduğunda, ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda yaşama geçirilmelidir. Amaç KB'yi düşürmek, diğer risk faktörlerini kontrol etmek ve daha sonra verilecek antihipertansif ilaç dozunu düşürmektedir.
- Yaşam tarzı önlemleri yüksek normal KB ve ek risk faktörleri olan kişilerde de, hipertansiyon gelişmesi riskini azaltmak için önerilir.
- KB'yi veya kardiyovasküler riski düşürdüğü yaygın olarak bilinen ve düşünülmesi gereken yaşam tarzı önlemleri aşağıdakilerdir:
 - sigarayı bırakmak
 - kilo vermek (ve kiloyu korumak)
 - aşırı alkol tüketimini azaltmak
 - fiziksel egzersiz
 - tuz alımını azaltmak
 - meyve ve sebze tüketimini artırmak ve doymuş ve total yağ tüketimini azaltmak
- Yaşam tarzı önlemleri geçirtilmemeli, tersine uygun davranışsal destek ve uzman desteğiyle başlanmalı, dönem dönem pekiştirme yapılmalıdır.
- Yaşam tarzı önlemlerine uzun dönemde uyum düşük ve KB yanıtı son derece değişken olduğundan, farmakolojik olmayan tedavi almakta olan hastalar, gerektiğinde ve tam zamanında ilaç tedavisine başlanmak üzere yakından izlenmelidir.

içicilerinde, sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek günlük kan basıncı değerleri gösterilmiştir;⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ Kan basıncındaki artış, özellikle çok sigara içenlerde daha belirgin bulunmuştur.⁵⁰² Sigara içmenin gelecekte sistolik kan basıncında görülecek artışa ilişkin tahmin etmeni olacağı bildirilmiştir;⁵⁰⁹ ancak hiçbir çalışmada bu durumun kan basıncı üzerinde bağımsız kronik bir etkisi bulunmamıştır⁵¹⁰ ve sigarayı bırakmak kan basıncını düşürmemektedir.⁵¹¹

Sigara içmek önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür⁵¹² ve sigarayı bırakmak olasılıkla, inme ve miyokard infarktüsü dahil çok sayıda kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde en önemli tek yaşam tarzı önlemidir.⁵¹²⁻⁵¹⁴ Orta yaştan önce sigarayı bırakanlarda, tipik olarak yaşam beklentisinin yaşam boyu hiç sigara içmemiş bireylerinkinden farklı olmaması gözlemi de bunu desteklemektedir.^{515,516} Bu nedenle, hipertansif sigara içicilerine sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Gerekli olduğunda, nikotin replasmanı⁵¹⁷ veya bupropion tedavisi düşünülmelidir çünkü bunlar sigarayı bırakmayı kolaylaştırıyor gibi görünmektedir.⁵¹⁸ Vareniklin, yeni bir seçici nikotin asetilkolin reseptörü kısmi agonistidir ve özellikle sigarayı bırakmak için geliştirilmiştir; plaseboyla karşılaştırmada, kısa ve uzun dönemde etkinliği belgelenmiştir.⁵¹⁹ Pasif sigara içiciliğinin koroner hastalık ve sigarayla ilişkili diğer hastalıkların riskinde artışa neden olduğu artık gösterilmiştir.^{520,521} Sigara dumanına pasif olarak maruz kalmak, sigara içmeyenleri veya sigarayı bırakanları çevresel sigara dumanından korumak için yasaların yürürlükte olduğu ülkelerde azalmış olabilir. Arzu edilen, Avrupa'nın tamamında bunun sağlanmasıdır.

6.1.2 Orta düzeyde alkol tüketimi

Birçok çalışma, mortalitenin alkol tüketimiyle U veya J biçiminde ilişkisi olduğunu göstermiştir. Buna göre, içki içmeyenlere kıyasla az veya orta düzeyde tüketim daha düşük mortaliteyle sonuçlanır, aşırı tüketim ölüm oranını artırmaktadır.⁵²² Ancak bu ilişki yakın zamanda, mevcut verilerin bir meta-analizle reddedilmiştir.⁵²³ Alkol tüketimi ile kan basıncı düzeyleri ve hipertansiyon prevalansı arasındaki ilişki toplumlarda doğrusaldır.⁵²⁴ Bunun ötesinde, yüksek düzeyde alkol tüketimi yüksek inme riskiyle ilişkilidir;⁵²⁵ bu durum, özellikle dipsomani için geçerlidir. Alkol antihipertansif ilaç tedavisinin etkisini azaltır; ancak bu etki, içilen miktarın yaklaşık %80 azaltılması durumunda 1-2 hafta içinde, en azından kısmen geri döner.⁵²⁶ Aşırı alkol tüketenlerde (günde 5 veya daha fazla standart kadeh), akut alkol yoksunluğu sonrasında kan basıncında bir artış görülebilir ve hafta sonlarında içme alışkanlığı söz konusuysa, hafta başında hipertansif tanısı konulma olasılığı daha yüksektir. Alkol tüketimini azaltma çalışmaları, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir azalmayı göstermiştir.⁵⁰⁰ Alkol alan hipertansif erkeklerde, etanol tüketim miktarını günde 20-30 g'ı ve hipertansif kadınlara, günde 10-20 g'ı aşmayacak şekilde sınırlamaları önerilmelidir. Bu hastalar dipsomaniyle ilişkili olarak inme riskinin arttığı konusunda uyarılmalıdır.

6.1.3 Sodyum kısıtlaması

Epidemiyolojik çalışmalar diyetle tuz alımının kan basıncında artışa ve hipertansiyon prevalansına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.^{527,528} Hipertansif hastalarla yapılan rastgele yöntemli kontrollü çalışmalar,⁵⁰⁰ hastalar arasında büyük değişkenlik bulunmakla birlikte, sodyum alımını günde yaklaşık 180 mmol'lik başlangıç düzeyinden (10.5 g sodyum klorür) 80-100 mmol (4.7-5.8 g sodyum klorür) azaltmanın kan basıncını ortalama 4-6 mmHg düşürdüğüne işaret etmektedir.⁵²⁹⁻⁵³³ Sodyum kısıtlaması, diyet konusundaki diğer tavsiyelerle birlikte ele alırsa daha büyük antihipertansif etki gösterebilir⁵⁰⁰ ve kan basıncını kontrol etmek için kullanılan antihipertansif ilaç dozunun ve sayısının azaltılmasına olanak sağlayabilir. Sodyum kısıtlamasının kan basıncı üzerindeki etkisi, siyah ırktan olanlarda, orta yaş ve ileri yaşta kişilerde, ayrıca hipertansiyon, diyabet veya kronik böbrek hastalığı olanlarda yani, renin-angiotensin-aldosteron sistemi daha az yanıt veren⁵³⁴ ve bu sistemin aktivasyonunun, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte^{535,536} sodyum kısıtlamasının kan basıncını düşürücü etkisine karşı etki gösterebileceği gruplarda daha büyüktür. Tuz kısıtlamalı diyetle, hastalara, tuz eklemekten ve tabii ki, aşırı tuzlu yiyeceklerden (özellikle işlenmiş yiyecekler) uzak durmaları ve daha fazla potasyum içeren doğal ürünlerle pişirilmiş yiyecekleri daha fazla tüketmeleri önerilmelidir.⁵³⁷ Aşırı tuz alımı dirençli hipertansiyonun bir nedeni olabilir. Tavsiye edilen yeterli günlük sodyum miktarı yakın zamanda 100 mmol/günden 65 mmol/güne düşürülmüştür; bu miktar günde 3.8 g sodyum klorüre karşılık gelmektedir ve günümüzde bunu başarmak güç olabilir. Erişilmesi mümkün olan hedef, günde 5 g'ın altında (85 mmol/gün) sodyum klorürdür.⁵³⁸

6.1.4 Diyetle ilgili diğer değişiklikler

Son on yılda, potasyum alımında artış ve DASH diyetine (meyve, sebze ve düşük yağ içeren süt ürünlerinden zengin, diyetle alınan kolesterol, doymuş yağ ve toplam yağ içeriği azaltılmış bir diyet) dayalı diyet paternlerinin⁵³⁹ kan basıncını düşürücü etkileri de olduğu ortaya çıkmıştır. Küçük ölçekli birkaç klinik çalışma ve bun-

ların meta-analizleri, yüksek dozda omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyesinin (halk arasında balık yağı adı verilmektedir) hipertansif kişilerde kan basıncını düşürebileceğini göstermiştir; ancak bu etki sıklıkla, yalnızca görece yüksek dozlarda (≥ 3 g/gün) görülebilmektedir.^{500,540,541} Hipertansif kişilerde, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşleri, sırasıyla, 4.0 ve 2.5 mmHg olmuştur.⁵⁴² Tek başına lif alımında artış konusunda,^{543,544} kan basıncını düşürmek amacıyla önermek için yeterli veri yoktur. Kalsiyum veya magnezyum takviyesi^{500,545,546} kan basıncını düşürmenin bir yolu olarak sunulmuştur; ancak veriler tümüyle tutarlı değildir ve karbonhidrat içeriği değiştirilmiş diyetler de dahil olmak üzere, diğer özgül diyetlerle ilgili tavsiyede bulunmadan önce ek araştırma yapılması gerekmektedir.^{500,547,548} Genel bir önlem olarak, hipertansif hastalara daha fazla meyve ve sebze (günde 4-5 porsiyon veya 300 mg sebze),⁵⁴⁹ daha fazla balık tüketmeleri⁵⁵⁰ ve doymuş yağ ve kolesterol alımını azaltmaları önerilmelidir. Eğitimli diyetisyenlerce danışmanlık yapılması yararlı olabilir.

6.1.5 Kilo verme

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen önemli miktarda kanıt, vücut ağırlığının doğrudan kan basıncıyla ilişkili olduğunu⁵⁵¹ ve aşırı vücut yağının artmış kan basıncına ve hipertansiyona yakınlık oluşturduğunu belgelemektedir.⁵⁵² Kilo vermenin obez hastalarda kan basıncını düşürdüğüne ve insülin direnci, diyabet, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obstrüktif uyku apnesi gibi ilişkili risk faktörleri üzerinde yararlı etkileri olduğuna ilişkin kesin kanıtlar da bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların bir meta-analizinde, ortalama 5.1 kg kilo kaybı ile ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında meydana gelen azalma, sırasıyla 4.4 ve 3.6 mmHg olarak bulundu.⁵⁵³ Ek bir altgrup analizinde, hipertansif olmayanlarla hipertansif hastalarda kan basıncındaki azalmalar benzer düzeyde ama daha fazla kilo verenlerde daha fazlaydı. Çalışma içi doz-yanıt analizleri^{554,555} ve ileriye yönelik gözlemsel çalışmalar da⁵⁵⁶ daha fazla kilo kaybının kan basıncında daha fazla düşüşe yol açtığını belgelemektedir. Tuz kısıtlamalı veya tuz kısıtlaması olmaksızın hafif düzeyde kilo kaybı, kan basıncı yüksek normal olan fazla kilolu bireylerde hipertansiyonu önleyebilir⁵⁵⁷ ve ilaçta basamaklı azalmayı ve ilacı kesmeyi kolaylaştırabilir.^{558,559} Orta yaşta bireylerde vücut ağırlığı sıklıkla ilerleyici bir artış (yılda 0.5-1.5 kg) gösterdiğinden, vücut ağırlığının kararlı düzeyde tutulması da izlenecek yararlı bir hedef olabilir.

6.1.6 Fiziksel egzersiz

Fiziksel olarak zinde olmamak, kan basıncından ve diğer risk faktörlerinden bağımsız şekilde kardiyovasküler mortaliteye ilişkin güçlü bir tahmin faktörüdür.⁵⁶⁰ Rastgele yöntemli kontrollü çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde,⁵⁶¹ dinamik aerobik dayanıklılık egzersizinin istirahat halindeki sistolik ve diyastolik kan basıncını 3.0/2.4 mmHg ve gündüz ambulatuar kan basıncını 3.3/3.5 mmHg azalttığı sonucuna varılmıştır. İstirahat sırasında kan basıncındaki azalma hipertansif grupta (-6.9/-4.9 mmHg) normotansif gruptakilere (-1.9/-1.6 mmHg) kıyasla daha belirgin olmuştur. Orta düzeyde egzersiz dahi kan basıncını düşürmüştü⁵⁶² ve bu tip bir egzersiz vücut ağırlığını, vücut yağını ve bel çevresini de azaltmış, insülin duyarlılığını ve HDL-kolesterol düzeylerini artırmıştır. Dinamik direnç egzersizi kan basıncını 3.5/3.2 mmHg azaltmıştır.⁵⁶³ O halde, sedanter hastalara, düzenli olarak orta düzeyde, örn. günde 30-45 dakika egzersiz yapmaları tavsiye edilmelidir.⁵⁶⁴ Egzersizin türü olarak, öncelikle da-

yanıklılık sağlayıcı fiziksel aktivite (yürüme, "jogging", yüzme) olmalı ve bu, direnç egzersizleriyle desteklenmelidir.^{144,564,565} Kardiyovasküler durumun egzersiz öncesi değerlendirilmesinin boyutu, planlanan egzersizin derecesine, hastanın semptom ve bulgularına, toplam kardiyovasküler riske ve ilişkili klinik durumlara bağlı olacaktır. Bununla birlikte, halter gibi yoğun izometrik egzersizin belirgin presör etkisi olabilir ve uzak durulmalıdır. Eğer hipertansiyon yetersiz kontrol ediliyorsa, uygun ilaç tedavisine başlanana ve kan basıncı düşürülene kadar maksimum egzersiz testi yapılmamalı veya ertelenmelidir.⁵⁶⁶

6.2 Farmakolojik tedavi (Kutu 10 ve 11)

6.2.1 Antihipertansif ilaç seçimi

Antihipertansif tedavilerle ilgili, hem aktif tedaviyle plaseboyu hem de farklı bileşiklere dayalı tedavi rejimlerini karşılaştıran çok sayıda rastgele yönlü çalışma, 2003 ESH/ESC Kılavuzlarının³ sonucunu doğrulamaktadır: 1) antihipertansif tedavinin başlıca yararı aslında kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır ve büyük ölçüde, kullanılan ilaçtan bağımsızdır ve 2) tiazid diüretikleri (ve klortalidon ve indapamid), -blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri kan basıncını uygun şekilde düşürebilir ve kardiyovasküler sonuçları anlamlı ve önemli düzeyde azaltabilir. O halde, bu ilaçların hepsi, gerek tekli tedavi gerek birbiriyle çeşitli kombinasyonlar halinde olsun, antihipertansif tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için uygundur. Tavsiye edilen sınıfların kendine özgü özellikleri, avantajları ve kısıtlılıkları olabilir. Bunlar aşağıdaki paragraflarda tartışılmaktadır ve böylece hekimler her hasta için en uygun seçimi yapabileceklerdir.

Bölüm 4.4.5'te belirtildiği üzere, son zamanlarda yapılan büyük ölçekli iki çalışma^{330,332} ve bir meta-analizde³⁴³ -blokerler, koroner olaylar ve mortaliteye karşı korunmada eşit düzeyde etkili bulunurken, inmeye karşı koruma yetisinin azaldığı saptanmıştır. -bloker kullanımının angina pectorisi, kalp yetersizliği olan ve yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda hipertansiyonla ilişkili komplikasyonlarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır.^{482,483,567} O halde, -blokerler, başlangıçtaki ve sonraki antihipertansif tedavi stratejilerinde hâlâ bir seçenek olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, kilo artışı kolaylaştırdığı,⁵⁶⁸ lipid metabolizması üzerinde istenmeyen etki gösterdiği ve (diğer ilaçlara kıyasla) yeni ortaya çıkan diyabet insidansını yükselttiği^{455,458} için, metabolik sendrom ve majör bileşenleri (yeni ortaya çıkan diyabet riskini artıran abdominal obezite, yüksek normal veya bozulmuş açlık glukoz düzeyi ve bozulmuş glukoz toleransı) dahil birden çok metabolik risk faktörleri bulunan hipertansif hastalarda tercih edilmemelidir.^{569,570} Aynı durum, yüksek dozlarda kullanıldığında dislipidemik ve diyabetojenik etkileri olan tiazid diüretikleri için de geçerlidir.⁴⁵⁵ Tiazidler, yeni diyabetlerde görece artışı gösteren çalışmalarda sıklıkla -blokerlerle birlikte verildiğinden, bu iki ilacın katkılarını birbirinden ayırt edebilmek zordur. Bununla birlikte, karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör -blokerler için bu geçerli olmayabilir; bu sonuncuların dismetabolik etkileri daha azdır veya yoktur ve klasik -blokerlere göre yeni ortaya çıkan diyabet insidansı azalmıştır.^{571,572} -blokerler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri siyah ırktan olanlarda daha az etkilidir; bu kişilerde diüretikler ve kalsiyum antagonistleri tercih edilmelidir.^{299,573}

Kutu 10 Durum değerlendirmesi: Antihipertansif ilaç seçimi

- Antihipertansif tedavinin asıl yararları KB'deki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır.
- Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı – tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve -blokerler – tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. -blokerler, özellikle bir tiazid diüretiği kombinasyonu ile, metabolik sendromlu hastalarda veya yeni ortaya çıkan diyabet riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Birçok hastada birden çok ilaca gerek duyulduğundan, kullanılacak ilk ilaç sınıfının belirlenmesinin vurgulanması sıklıkla yararlıdır. Bununla birlikte, başlangıç tedavisi veya bir kombinasyonun bir parçası olarak, kimi ilaçların diğerlerinden üstün olduğuna ilişkin çok sayıda durum için kanıt bulunmamaktadır.
- Özgül bir ilaç veya bir ilaç kombinasyonu seçiminde ve diğerlerinden kaçınmada aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır:
 1. Söz konusu hastanın belirli bir sınıftan bileşiklerle daha önceki olumlu veya olumsuz deneyimi.
 2. Söz konusu hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi.
 3. Bazı ilaçlarla diğerlerinden daha iyi tedavi edilebilecek subklinik organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabetin bulunması (Kutu 11 ve Tablo 6).
 4. Özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması (Tablo 7).
 5. Diğer durumlarda kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılıkları.
 6. Hasta veya sağlık hizmeti sunan açısından ilaçların maliyeti; ancak maliyetle ilgili konular etkinlik, tolerabilite ve hastanın korunmasının önüne geçmemelidir.
- İlaçların yan etkileri tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğundan, bu konuya devamlı dikkat edilmelidir. İlaçlar, özellikle her hastada istenmeyen etkiler yönünden eşit değildir.
- KB'yi düşürücü etki 24 saat sürmelidir. Bu durum, muayenehanede veya evde çukur KB ölçümleriyle veya ambulator kan basıncı izlemesiyle kontrol edilebilir.
- Antihipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir, çünkü basit tedavi şeması uyumu olumlu etkilemektedir.

Ara son noktaların (subklinik organ hasarı) değerlendirildiği çalışmalar, çeşitli antihipertansif ilaçlar veya bileşikler arasında diğer farklılıkları düşündürmektedir: ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin, fibrotik bileşeni de^{219,367} dahil, sol ventrikül hipertrofisini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir;³⁴⁹ bunlar, ayrıca, mikroalbüminüri ve proteinüriyi azaltmada,^{308,309,430-432,437} böbrek işlevini korumada ve böbrek hastalığını geciktirmede de^{308,309,430,431,434} oldukça etkilidir; kalsiyum antagonistleri, sol ventrikül hipertrofisinde etkili olmanın yanı sıra

Kutu 11 Durum değerlendirilmesi: Antihipertansif tedavi: Tercih edilen ilaçlar**Subklinik organ hasarı**

SolVH	ACEİ, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
Mikroalbuminüri	ACEİ, ARB
Böbrek işlev bozukluğu	ACEİ, ARB

Klinik olay

Daha önceki inme	KB'yi düşüren herhangi bir ilaç
Daha önceki MI	BB, ACEİ, ARB
Angina pektoris	BB, KA
Kalp yetersizliği	Diüretikler, BB, ACEİ, ARB, antialdosteron ilaçlar

Atriyal fibrilasyon

Yineleyen	ARB, ACEİ
Kalıcı	BB, dihidropiridin dışı KA
ESRD/proteinüri	ACEİ, ARB, kıvrım diüretikleri
Periferik arter hastalığı	KA

Durum

ISH (ileri yaşta)	Diüretikler, KA
Metabolik sendrom	ACEİ, ARB, KA
Diabetes mellitus	ACEİ, ARB
Gebelik	KA, metildopa, BB
Siyah ırk	Diüretikler, KA

Kısaltmalar: solVH: sol ventrikül hipertrofisi; ISH: izole sistolik hipertansiyon; ESRD: böbrek yetersizliği; ACEİ: ACE inhibitörleri; ARB: anjiyotensin reseptör antagonistleri; KA: kalsiyum antagonistleri; BB: -blokerler.

karotis hipertrofisi ve aterosklerozunu yavaşlatmada da yararlı gibi görünmektedir.^{220-222,391,392,395}

Diğer antihipertansif ilaç sınıflarının yararlarına ilişkin kanıtlar çok daha sınırlıdır. α_1 -blokerlerin, merkezi etkili ilaçların (α_2 -adrenoreseptör agonistleri ve imidazolin reseptör modülatörleri) kan basıncını uygun şekilde düşürdüğü ve yine, olumlu metabolik etkileri olduğu gösterilmiştir.⁵⁷⁴ Aldosteron antagonistlerinin de kan basıncını düşürücü etkisi gösterilmiştir.⁵⁷⁵ Bir α_1 -blokerin araştırıldığı tek çalışma (ALLHAT çalışmasının doksazosin kolu), çok önemli kanıt elde edilmeden önce kesildiğinden,⁵⁷⁶ α_1 -blokerlerin antihipertansif tedavideki genel yararları veya zararları kanıtlanmamıştır. Merkezi etkili ilaçlar ve aldosteron antagonistleri için de bu geçerlidir. Bununla birlikte, bütün bu ilaçlar kardiyovasküler korunmanın belgelendiği araştırmalarda eklenen ilaçlar olarak sık kullanılmıştır ve dolayısıyla, kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. α_1 -blokerlerin iyi huylu prostat hipertrofisinde özgül endikasyonları bulunmaktadır. Renin sistemini, aktivasyon noktasında hedefleyen yeni bir ilaç olan aliskiren,⁵⁷⁷ ABD'de halen kullanımdadır ve kısa süre içinde Avrupa'da da piyasaya sunulabilir. Bu ilacın hipertansiyonda, tek başına veya bir tiazid diüretiğiyle kombinasyon halinde kan basın-

cını etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir;⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁰ ayrıca, preklinik çalışmalarda antiproteinürik etkisi saptanmıştır.⁵⁸¹ Reninin klasik renin-anjiyotensin kaskadıyla bağlantılı olmayan etkileri bulunabileceği⁵⁷⁷ ve anjiyotensin II üretiminden bağımsız olarak prognoza yönelik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür.⁵⁸² Bu duruma ve renin inhibisyonunun kardiyovasküler koruyucu etkilerine ilişkin kesin veriler henüz elde edilmemiştir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ilk ilaç sınıfının belirlenmesi daima tartışmalı bir konu olmuştur. Bununla birlikte, artık hastaların çoğunda, kan basıncını kontrol altına almak için kombinasyon tedavisinin kullanılması gerektiğine ilişkin kesin kanıtlar bulunmaktadır.⁵⁸³ Bu nedenle, hastanın yaşamı boyunca iki ya da daha fazla sayıda ilaç kullanılacaksa, tedavinin ilk birkaç haftasında hangisinin tek başına kullanıldığı ancak sınırda önem taşımaktadır. Bununla birlikte, ilaç sınıfları (ve hatta belirli bir sınıftaki bileşikler) yol açabileceği istenmeyen etkilerin tipi ve sıklığı açısından farklılık gösterebileceği gibi, farklı kişilerin belirli bir istenmeyen etkinin gelişmesine yatkınlığı da farklı olabilir. Üstelik, ilaçların risk faktörleri, organ hasarı ve nedene özgü olaylar üzerinde farklı etkileri olabilir ve özel hasta gruplarında özgül koruyucu etkiler gösterebilir. Bu durum belirli bir ilacın, duruma göre tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte seçilmesini zorunlu veya önerilir hale getirir. Genel bir senaryo olarak, ilaç seçerken veya ilaçtan uzak dururken aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir: 1) hastanın, hem kan basıncını düşürücü etki hem de yan etki açısından, belirli bir bileşik sınıfıyla ilgili olumlu veya olumsuz deneyimi; 2) hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkileri; 3) bazı ilaçlarla tedavinin diğerlerine göre daha yararlı olabileceği subklinik organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabet bulunması; 4) özel bir antihipertansif ilaç sınıfının kullanımını sınırlayabilecek diğer hastalıkların bulunması; 5) hastadaki diğer durumlar için kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılığı; 6) hasta veya sağlık hizmetini sunan açısından ilaçların maliyeti. Ancak maliyetle ilgili konular, hiçbir zaman etkinlik, tolerabilite ve hastanın korunmasından önce gelmemelidir. Hekimler uzun etkili olan ve kan basıncını günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca etkili bir şekilde düşürdüğü belgelenmiş ilaçları tercih etmelidir. Tedavinin basitleştirilmesi tedaviye uyumu artırırken,⁵⁸⁴ 24 saat boyunca etkili kan basıncı kontrolü, muayenehanede kan basıncı kontrolüne ek olarak, prognostik önem taşımaktadır.⁸⁸ Uzun etkili ilaçlar, ayrıca, antihipertansif etkinin 24 saat boyunca daha homojen olmasını sağlamakta, böylece kan basıncındaki değişkenliği en aza indirmektedir.⁵⁸⁵

Bu bölümde sıralanan ölçütler birçok hastada özgül ilaçların veya ilaç kombinasyonlarının seçimine olanak sağlamaktadır. Çeşitli ilaçlar için uygun olan veya olmayan durumlar ve bazen kontrendikasyon oluşturan durumlar bilinmektedir ve ayrıntılı olarak *Tablo 6* ve *7*'de ve *Kutu 11*'de sıralanmıştır; öte yandan, özel durumlar ve hasta gruplarında özgül tedavi yaklaşımları daha ayrıntılı olarak *Bölüm 7*'de tartışılmaktadır.

Başlangıçta kullanılacak ilacın seçiminde ve daha sonraki tedavi değişikliklerinde istenmeyen olaylara, tamamen subjektif nitelikte olsa dahi özel dikkat gösterilmelidir, çünkü istenmeyen olaylar tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenidir.^{584,586} Antihipertansif tedavi sırasındaki istenmeyen olayların hepsini önlemek mümkün olmayabilir, çünkü bunlar, kısmen psikolojik nitelikte olabilir ve gerçekten de, plasebo verilirken dahi bildiril-

Tablo 6. Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar

Tiazid diüretikleri	-blokerler	Kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)	Kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) Kalp yetersizliği Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Angina pectoris Miyokard infarktüsü sonrası Kalp yetersizliği Taşiaritmiler Glokom Gebelik 	<ul style="list-style-type: none"> İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) Angina pectoris sol V hipertrofisi Karotis/koroner ateroskleroz Gebelik Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Angina pectoris Karotis aterosklerozu Supraventriküler taşikardi
ACE inhibitörleri	Anjiyotensin reseptör antagonistleri	Diüretikler (antialdosteron)	Kıvrım diüretikleri
<ul style="list-style-type: none"> Kalp yetersizliği sol V işlev bozukluğu Miyokard infarktüsü sonrası Diyabetik nefropati Diyabete bağlı olmayan nefropati sol V hipertrofi Karotis aterosklerozu Proteinüri/mikroalbuminüri Atrial fibrilasyon Metabolik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> Kalp yetersizliği Miyokard infarktüsü sonrası Diyabetik nefropati Proteinüri/mikroalbuminüri sol V hipertrofisi Atrial fibrilasyon Metabolik sendrom ACEI ile indüklenen öksürük 	<ul style="list-style-type: none"> Kalp yetersizliği Miyokard infarktüsü sonrası 	<ul style="list-style-type: none"> Son evre böbrek hastalığı Kalp yetersizliği

ACEI : ACE inhibitörleri; sol V: Sol ventrikül

Tablo 7. Antihipertansif ilaç kullanımıyla ilgili zorlayıcı ve olası kontrendikasyonlar

	Zorlayıcı	Olası
Tiazid diüretikleri	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik
-blokerler	Astım A-V blok (2. veya 3. derece)	Periferik arter hastalığı Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Sporcular ve fiziksel olarak aktif hastalar Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Taşiaritmiler Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)		
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	A-V blok (2. veya 3. derece) Kalp yetersizliği	
ACE inhibitörleri	Gebelik Anjiyotrotik ödem Hiperkalemi İki taraflı renal arter darlığı	
Anjiyotensin reseptör antagonistleri	Gebelik Hiperkalemi İki taraflı renal arter darlığı	
Diüretikler (antialdosteron)	Böbrek yetersizliği Hiperkalemi	

miştir.²⁹¹ Bununla birlikte, gerek sorumlu ilaçtan başka bir ilaçla tedaviye geçilerek gerek kullanılan ilacın dozunu gereksiz artırmaktan kaçınarak ilaçla bağlantılı yan etkileri sınırlamaya ve yaşam kalitesini korumaya büyük çaba sarf edilmelidir. Tiazid di-

üretiklerinin, -blokerlerin ve kalsiyum antagonistlerinin yan etkileri doza bağlıdır; ancak anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörleri ile yan etkilerde doza bağlı bir artış çok azdır veya söz konusu değildir.⁵⁸⁷

6.2.2 Tekli tedavi (Kutu 12)

Tedaviye, başlangıçta düşük dozda uygulanması gereken tek ilaçla başlanabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, başlangıçta-ki ilaç tam dozda verilebilir ya da bu hastalarda farklı sınıftan bir ilaca geçiş yapılabilir (bu ilaç da, başlangıçta düşük dozda uygulanmalı, daha sonra tam doza geçilmelidir). İlk ilacın kan basıncını düşürmemesi veya önemli yan etkilere yol açması durumunda farklı bir sınıftan bir ilaca geçmek zorunludur. Bu "ardışık tekli tedavi" yaklaşımı, her hastanın hem etkinlik hem de tolerabilite yönünden en iyi yanıt verdiği ilacın bulunmasına olanak sağlayabilir. Ancak tekli tedavide herhangi bir ilaca "yanıt veren oranı" (sistolik ve diyastolik kan basıncında, sırasıyla, ≥ 20 ve 10 mmHg'lık bir düşüş) yaklaşık %50 ise de,⁵⁸⁸ 1. derece hipertansiyon olan hastalar dışında, tek başına kullanıldığında, hangi ilaçla olursa olsun hedef kan basıncı değerlerine ($<140/90$ mmHg) erişme yetisi hipertansif topluluk genelinde %20-30'u geçmez.^{589,590} Ayrıca, bu süreç hem hekimler hem de hastalar için emek isteyen ve hayal kırıklığı yaratan bir süreç olduğundan, uyumun azalmasına yol açar ve yüksek riskli hipertansiflerde acil kan basıncı kontrolünü boş yere geciktirir. Umut farmakogenomiktir ve gelecekte bu yolla, hastalarda etkili ve yararlı olma olasılığı en yüksek olan ilaçların belirlenmesinde başarılı olunabilir. Bu alandaki araştırmalar teşvik edilmelidir.

6.2.3 Kombinasyon tedavisi (Kutu 12)

Çoğu çalışmada, iki veya daha fazla sayıda ilaç kombinasyonu, kan basıncını etkili şekilde düşürmek ve önceden belirlenen hedefe erişmek için en yaygın şekilde kullanılan tedavi rejimi ol-

muştur. Kombinasyon tedavisine diyabetlilerde, böbrek hastalarında veya yüksek riskli hastalarda ve genel olarak, daha düşük kan basıncı hedeflerinin izlendiği her durumda, daha da sık gerek duyulduğu belirlenmiştir.³¹¹ Örneğin, yüksek riskli hipertansiflerle yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, kan basıncını $<140/90$ mmHg düzeyine düşürmek için her 10 hastadan yaklaşık dokuzuna, iki veya daha fazla antihipertansif ilaç verilmiştir.³³⁰

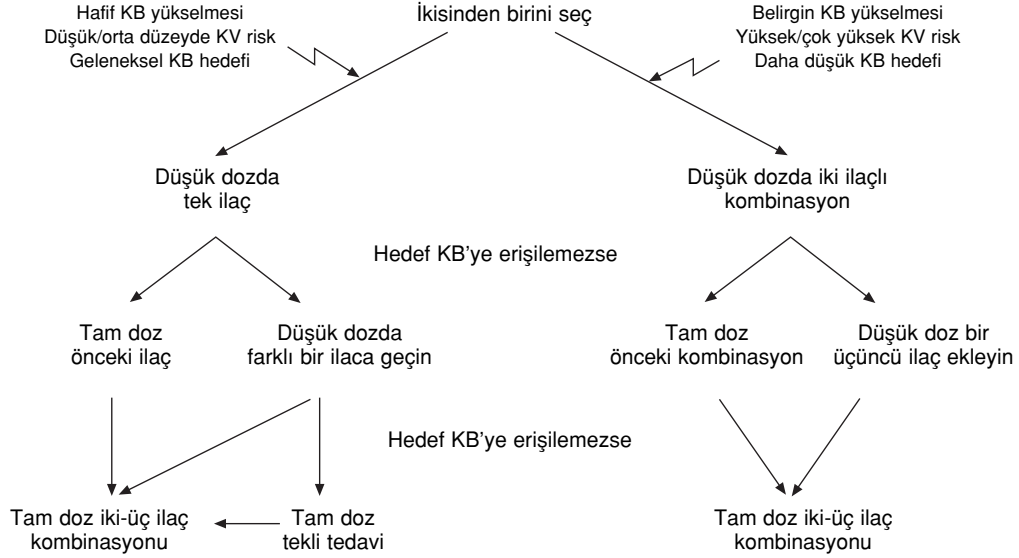
2003 ESH/ESC Kılavuzları'nda³ iki ilaçlı tedavinin, tekli tedavi denendikten sonra sıklıkla zorunlu adım olarak sınırlandırılmaması, tekli tedaviye bir alternatif olarak, ilk tercih edilecek tedavi yaklaşımı olarak da düşünülmesi tavsiye edilmiştir. Tedaviye iki ilaçla başlamanın belirgin dezavantajı, bazı hastaları bir ilaca gereksiz maruz bırakma olasılığının bulunmasıdır. Bununla birlikte, avantajlar şunlardır: 1) bir kombinasyon kullanılarak hem birinci hem de ikinci ilacın, tam doz tekli tedaviye kıyasla, yan etkiye yol açmayacak düşük doz aralığında verilmesi daha yüksek bir olasılıktır; 2) kan basıncı değerleri çok yüksek olan veya organ hasarı bulunan hastalarda, tekrar tekrar ve boşuna etkili tekli tedavi aramanın yol açtığı hayal kırıklığı önlenabilir; 3) sabit düşük doz kombinasyonları mevcuttur; bunlar, iki ilacın tek bir tablette verilebilmesini sağlayarak tedavinin basitleşmesini, böylece uyumun optimum düzeye çıkmasını sağlar; 4) tedaviye iki ilaç kombinasyonu ile başlanması kan basıncı hedeflerine tekli tedaviden daha önce erişilebilmesini sağlayabilir. Yüksek riskli hastalarda bu yaşamsal önem taşıyabilir çünkü VALUE çalışmasında, ilk 6 ayda valsartanla tedavi edilen hastalara göre amlodipinle tedavi edilen hastalarda kan basıncında gözlemlenen daha fazla düşüşe ($-3.8/-2.2$ mmHg), kardiyovasküler olay oranında, daha etkili tedavi grubu lehine bir fark eşlik etmiştir.³³⁵ Buna göre, kombinasyon tedavisi, özellikle yüksek kardiyovasküler riskin bulunduğu durumlarda, yani kan basıncı hipertansiyon eşliğinin belirgin şekilde üstünde (örn. sistolik 20 mmHg veya diyastolik 10 mmHg'dan daha yüksek) olanlarda veya daha hafif kan basıncı yükselmelerinin birden çok risk faktörü, subklinik organ hasarı, diyabet, renal veya ilişkili kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu hastalarda, ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Bütün bu durumlarda, kan basıncında büyük düşüşler sağlanması (yüksek başlangıç değerleri veya düşük hedefler nedeniyle) gerekmektedir ve tekli tedaviyle bu hedefe erişmek zordur.

Farklı sınıftan antihipertansif ilaçlar şu durumlarda kombine edilebilir: 1) etki mekanizmaları birbirinden farklı ve birbirini tamamlayıcıysa, 2) kombinasyonun antihipertansif etkisinin tek tek bileşenlerine göre daha yüksek olduğuna ilişkin kanıt varsa, 3) kombinasyonun tolerabilite profili olumluysa, bileşenlerin tamamlayıcı etki mekanizmaları yan etkilerini en aza indiriyorsa. Aşağıdaki iki ilaçlı kombinasyonların etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiş ve rastgele yöntemli etkinlik çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır. Bunlar *Şekil 4*'teki grafikte sürekli kalın bir çizgiyle işaretlenmiştir.

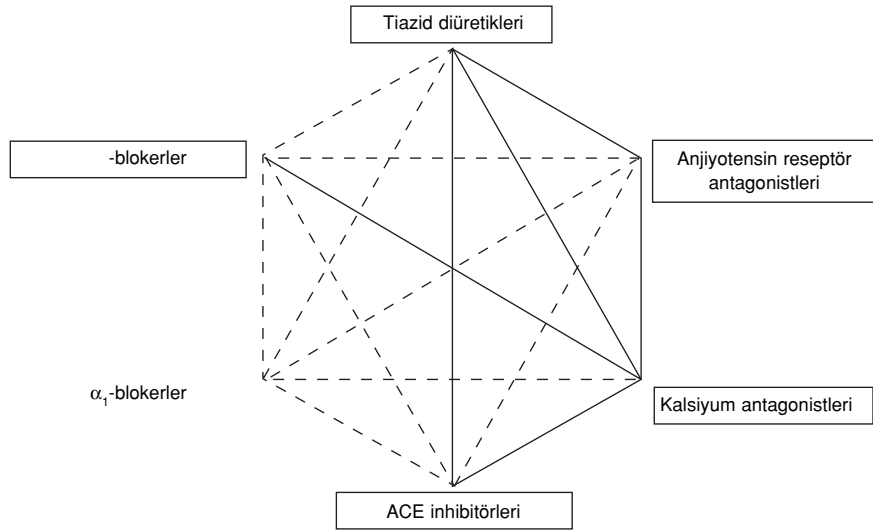
- Tiazid diüretik ve ACE inhibitörü
- Tiazid diüretik ve anjiyotensin reseptör antagonisti
- Kalsiyum antagonisti ve ACE inhibitörü
- Kalsiyum antagonisti ve anjiyotensin reseptör antagonisti
- Kalsiyum antagonisti ve tiazid diüretik
- -bloker ve kalsiyum antagonisti (dihidropridin)

Kutu 12 Durum değerlendirmesi: Tekli tedavi ile kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması

- Tekli tedavi, kullanılan ilaçtan bağımsız olarak, yalnızca sınırlı sayıda hastada KB hedefine erişilmesini sağlar.
- Hastaların çoğunda KB hedefine erişmek için birden çok sayıda ilaç kullanılması gereklidir. Çok sayıda etkili ve iyi tolere edilen kombinasyon bulunmaktadır.
- Başlangıç tedavisinde tekli tedavi veya düşük dozlarda iki ilacın kombinasyonu kullanılabilir ve ardından gerekirse, ilaç dozları veya sayısı artırılabilir (Şekil 3 ve 4).
- Tekli tedavi, düşük veya orta düzeyde toplam kardiyovasküler riskle birlikte hafif KB yükselmesinde başlangıç tedavisi olabilir. Başlangıçta KB 2. veya 3. dereceye veya toplam kardiyovasküler risk yüksek veya çok yüksekse, ilk seçenek tedavi olarak düşük dozlarda iki ilacın kombinasyonu tercih edilmelidir (Şekil 3).
- İki ilacın sabit kombinasyonları tedavi şemasını basitleştirebilir ve uyumu artırır.
- Bazı hastalarda KB kontrolü iki ilaçla sağlanamaz ve üç veya daha fazla sayıda ilacın kombinasyonu gerekir.
- Komplikasyonsuz hipertansiflerde ve ileri yaştakilerde antihipertansif tedaviye normalde kademeli olarak başlanmalıdır. Daha yüksek riskli hipertansiflerde, hedef kan basıncına daha hızlı erişilmelidir ve bu, başlangıçta kombinasyon tedavisi uygulanması ve dozların daha hızlı ayarlanması lehine bir durumdur.



Şekil 3 Tekli tedavi ve kombinasyon tedavisi stratejilerinin karşılaştırması



Şekil 3 Bazı antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar. Hipertansif topluluk genelinde tercih edilen kombinasyonlar kalın çizgilerle gösterilmiştir. Resimde, kontrollü girişim çalışmalarında yararlı olduğu kanıtlanmış ilaç sınıfları görülmektedir.

Bir tiazid diüretikleriyle bir β -bloker kombinasyonu, çok sayıda plasebo ve aktif kontrollü çalışmada da kullanılan gelenekselleşmiş bir kombinasyondur; ancak günümüzde bu ilaçların, birlikte uygulandığında daha da belirginleşebilecek dismetabolik etkileri olduğuna ilişkin kanıt bulunmaktadır (Bölüm 4.4.5 ve 4.5.5). O halde, bu kombinasyon halen terapötik bir alternatif olarak geçerli olmakla birlikte, metabolik sendromlu hastalarda ve yeni ortaya çıkan diyabet riskinin yüksek olduğu durumlarda kullanılmamalıdır. Bir tiazid ile bir potasyum tutucu diüretik (amilorid, triamteren veya spironolakton) kombinasyonu tiazid uygulamasına eşlik eden potasyum kaybını önlemek, olasılıkla ani ölüm insidansını düşürmek,⁵⁹¹ glukoz intoleransını önlemek ve tiazid ile indüklenen hipokalemiyle ilişkili diyabet insidansını düşürmek için yaygın şekilde yıllar boyu kullanılmıştır.^{592,593} Bir ACE inhibitörü ve bir anjiyotensin reseptör antagonisti kombinasyonu yakın tarihli çalışmaların odağı olmuştur. Bu kombinasyon

yondaki ilaçlar, farklı düzeylerde de olsa, aynı fizyolojik mekanizmaya müdahale edebilir; ancak bunların kombinasyonunun kan basıncında biraz daha büyük azalma sağladığı ve hem diyabetik hem de diyabet dışı nefropatide tek başına her bileşenden daha belirgin antiproteinürik etki gösterdiği bildirilmiştir.^{446,594} Bu kombinasyonun kalp yetersizliğinde sağkalımı düzelttiği de gösterilmiştir.⁵⁹⁵ Bu kombinasyonun avantajının, tekli tedavide sadece bir bileşenin dozunu artırmak yoluyla tekrarlanıp tekrarlanamayacağı açık değilse de,^{449,596} bir anjiyotensin reseptör antagonistiyle bir ACE inhibitörünün kombinasyonunun yararlarına ilişkin daha fazla kanıt ONTARGET çalışmasıyla elde edilecektir.³³⁹ Başka kombinasyonlar da olasıdır; ancak bunlar daha az sıklıkla kullanılır ve terapötik etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Bu kombinasyonlardan bazıları Şekil 4'teki grafikte noktalı çizgiyle gösterilmektedir.

Son olarak, tek bir tablette iki ilacın, genellikle düşük dozlar-

daki kombinasyonları (ama bazen ikisi de daha düşük veya daha yüksek dozlarda) günümüzde yaygın şekilde bulunmaktadır (özellikle de, bir anjiyotensin reseptör antagonistiyle bir tiazid diüretik; bir ACE inhibitörüyle bir tiazid diüretik veya bir kalsiyum antagonisti; bir β -blokerle bir diüretik; bir tiazidle bir potasyum tutucu diüretik). Kombinasyon bileşenlerin sabit dozda olması, artan veya azalan tedavi stratejilerinin esnekliğini sınırlamakla birlikte, sabit kombinasyonlar hastanın alacağı tablet sayısını azaltır ve bunun da tedaviye uyumda bazı avantajları vardır.^{584,597} Sabit doz kombinasyonları kan basıncını başarıyla kontrol altına almış olan hazırlıksız verilmiş kombinasyonların yerini alabilir; ancak düşük dozlarda, başlangıçta tekli tedavi yerine iki ilaç kullanımının endike olması koşuluyla, ilk seçenek tedavi olarak da düşünülebilir. İki ilaçlı kombinasyonların her zaman kan basıncını kontrol edemeyebildiği ve bazı hastalarda, özellikle böbrek hastalığı ve diğer karmaşık tip hipertansiyonu olanlarda üç veya dört ilaç kullanılmasının gerekebileceği vurgulanmalıdır. Bu tedavi yaklaşımının avantajları konusunda daha fazla bilgi ACCOMPLISH çalışmasının⁵⁹⁸ tamamlanmasından sonra elde edilecektir. Bu çalışmada, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde sabit dozda başlanan bir ACE inhibitörüyle bir kalsiyum antagonisti veya bir diüretik kombinasyonunun etkisi karşılaştırılmaktadır.

7. Özel durumlarda tedavi yaklaşımı

7.1 İleri yaştaki hastalar (Kutu 13)

İleri yaştaki hastalar sistolik-diyastolik hipertansiyon veya izole sistolik hipertansiyon bulunmasından bağımsız olarak, antihipertansif ilaç tedavisinden kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma şeklinde yarar sağlar.^{294,471} Bu bulgu, 60 veya 70 yaş ve üzerindeki hastaların dahil edildiği çok sayıda rastgele yöntemli çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarla ilgili bir meta-analiz, tedavi uygulanan 80 yaş ve üzerindeki hastalarda da ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler olaylar ve inmenin azaldığını; ancak tüm nedenlere bağlı mortalitenin azalmadığını göstermiştir.⁵⁹⁹ Çok yaşlılarda morbidite açısından yararlı etkiler, HYVET⁶⁰⁰ pilot çalışmasında kısa süre önce doğrulanmıştır; ancak mortalite açısından aynı durum söz konusu değildir.

Antihipertansif tedavinin sistolik-diyastolik hipertansiyonu olan ileri yaştaki hastalardaki yararını gösteren rastgele yöntemli kontrollü çalışmalarda ilk seçenek tedavi olarak bir diüretik ya da bir β -bloker kullanılmış ve bunlar plaseboyla veya tedavi uygulanmamasıyla karşılaştırılmıştır.^{281,282,287,288} Yeni yapılan bir meta-analiz, ileri yaştakilerde β -blokerlerin kardiyovasküler olaylar üzerinde diüretiklere göre daha az belirgin bir koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür; ancak bu hastaların birçoğunda diüretik ve β -bloker birlikte kullanılmaktaydı.⁶⁰¹ İzole sistolik hipertansiyon çalışmalarında, ilk seçenek ilaçlar bir diüretik²⁸⁰ veya bir dihidropridin kalsiyum kanal blokeridir.²⁸⁴ Biri sistolik-diyastolik hipertansiyon,²⁸⁵ diğeri ise izole sistolik hipertansiyonla²⁸⁶ ilgili Çin'den iki çalışmada da tedaviye bu sonuncu ilaç sınıfıyla başlanmış ve rasgele yöntemle gruplandırma yerine dönüşümlü tedavi yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde, aktif tedavi plaseboya ve hiç tedavi uygulanmamasına göre üstün bulunmuştur. Diğer ilaç sınıfları yalnızca "yeni" ilaçların "eski" ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda kullanılmıştır. STOP-2 çalışmasında³¹⁴ rastgele yöntemle kalsiyum

Kutu 13 İleri yaştakilerde antihipertansif tedavi

- Sistolik-diyastolik veya izole hipertansiyonu olan ≥ 60 yaşındaki hastalarla yapılan rastgele yöntemli çalışmalar, antihipertansif tedaviyle kardiyovasküler morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma sağlanabileceğini göstermiştir.
- Genel kılavuzlarla uyumlu olarak, ilaç tedavisine tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, ACE inhibitörleri ve β -blokerlerle başlanabilir. Özgül olarak izole sistolik hipertansiyonun tedavisine yönelik çalışmalarda, tiazidlerin ve kalsiyum antagonistlerinin yararı gösterilmiştir; ancak diğer çalışmaların altanalizi anjiyotensin reseptör antagonistlerinin etkinliğini de göstermektedir.
- Başlangıç dozları ve sonraki doz titrasyonu, özellikle çok yaşlı ve narin hastalarda istenmeyen etki olasılığı daha yüksek olduğundan, basamaklı olmalıdır.
- KB hedefi, eğer tolere edilebiliyorsa, daha genç yaştaki hastalarda olduğu gibi $<140/90$ mmHg'dir. Çok sayıda yaşlı hastada kan basıncını kontrol etmek için iki ya da daha fazla sayıda ilaç gerekir ve düzeyi <140 mmHg'ya düşürmek özellikle zor olabilir.
- İlaç tedavisi risk faktörlerine, hedef organ hasarına ve ileri yaştakilerde sık görülen kardiyovasküler olan ve olmayan ilişkili durumlara göre belirlenmelidir. Postüral hipotansiyon riski artmış olduğundan, KB her zaman dik dururken de ölçülmelidir.
- Yaşı 80 ve üzerinde olan hastalarda, antihipertansif tedavinin yararlarına ilişkin kanıtlar kesin değildir. Bununla birlikte, hasta 80 yaşına girdiğinde, başarılı ve iyi tolere edilen bir tedaviye ara vermek için herhangi bir neden yoktur.

antagonisti, ACE inhibitörü veya geleneksel tedavi (bir diüretik veya β -bloker) grubuna ayrılan ileri yaştaki hipertansiflerde kardiyovasküler olay insidansının benzer olduğu bulunmuştur ve ALLHAT³²² çalışması, yine 65 yaş ve üzerindeki hastaların oluşturduğu bir altgrupta, bir diüretik, bir kalsiyum antagonisti ve bir ACE inhibitörünün kardiyovasküler olayları aynı derecede etkilediğini göstermiştir. LIFE çalışması³³² 55-80 yaşlarındaki, sol ventrikül hipertrofisine ilişkin kanıt bulunan hipertansif hastalarda, anjiyotensin reseptör antagonisti losartanın kardiyovasküler olayları, özellikle de inmeyi azaltmada β -bloker atenololden daha etkili olduğunu ve bunun izole hipertansiyonu olan hastalar için de geçerli olduğunu göstermiştir.⁶⁰² SCOPE çalışmasında³⁰⁷ anjiyotensin reseptör antagonisti kandesartan içeren bir rejimle tedavi edilen 70 yaş ve üzerindeki hipertansif hastalarda ölümcül olmayan inmelerde, kandesartan içermeyen bir antihipertansif tedavi almakta olanlara kıyasla azalma gösterilmiştir. İzole sistolik hipertansiyonu olan SCOPE hastalarının bir altgrup analizi, kandesartanla tedavi edilen hastalarda inmede %42 oranında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.⁶⁰³ Dolayısıyla, ileri yaştaki hipertansif hastalardaki yararlar, görüldüğü kadarıyla, çeşitli ilaç sınıflarını (diüretikler, β -blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri) temsil eden en az bir ilaçla gösterilmiştir. O halde, antihipertansif ilaçların seçiminde yaşa bağlı bir strateji için yeterli bulgu bulunmamaktadır.³⁴⁴

İleri yaştaki hastalarda antihipertansif tedavi genel kılavuzlara göre başlatılmalıdır. Bu hastalarda postüral hipotansiyon riski antihipertansif ilaçlarla artmış olabileceğinden, tedaviden önce ve tedavi sırasında kan basıncı hem otururken hem de ayakta ölçülmelidir.⁶⁰⁴ İleri yaştaki hastalarda diğer risk faktörleri, hedef organ hasarı ve ilişkili kardiyovasküler veya kardiyovasküler olmayan klinik durumlar gençlere göre daha sık bulunur. Bu, ilk ilaç seçiminin sıklıkla, hastanın özelliklerine göre yapılması gerektiği anlamına gelir. Ayrıca, ileri yaştakilerde sistolik kan basıncını 140 mmHg'nın altına düşürmek özellikle güç olduğundan çok sayıda hastada kan basıncını kontrol için iki veya daha fazla sayıda ilaca gerek duyulacaktır.^{492,605}

Tedaviyle erişilmesi beklenen optimum diyastolik kan basıncı düzeyi belirgin değildir. Bir *post-hoc* analizde, SHEP araştırmacıları izole sistolik hipertansiyonu olan hastalarda tedavi sırasındaki diyastolik kan basıncının rolünü değerlendirdiler.⁶⁰⁶ Araştırmacılar, 70 mmHg'nın, özellikle de 60 mmHg'nın altındaki düzeylere indirilen diyastolik kan basıncının, sonlanımı daha kötü olan bir yüksek risk grubunu tanımladığı sonucuna vardılar. Araştırmacılara göre bunun nedeni, olasılıkla aşırı tedaviydi. Bununla birlikte, Syst-Eur çalışmasında, başlangıçta koroner kalp hastalığı öyküsü bulunması dışında, 55 mmHg'ya kadar (altındaki düzeyler için veriler yetersiz) diyastolik kan basıncının zararına ilişkin herhangi bir kanıt bulunmadı.⁶⁰⁷ Ayrıca, aynı çalışmada, düşük bir diyastolik kan basıncı, plasebo grubunda da daha yüksek kardiyovasküler nedenlere bağlı olmayan mortaliteyle ilişkiliydi ve bu bulgu, bu hastalardaki aşırı riskin aşırı tedaviye bağlı olmadığını düşündürmektedir. Birkaç bin hastanın dahil olduğu bir meta-analizde, sırasıyla, 60 ve 120 mmHg düzeylerinin altındaki diyastolik ve sistolik kan basıncı değerleri için kardiyovasküler nedenlere bağlı olan ve olmayan mortalite daha yüksek bildirilmiştir.⁴⁸⁷ Bu bulgu ters nedenselliği düşündürmektedir; yani başlangıçtaki yüksek risk, tedavi sırasında aşırı kan basıncı düşüşüne yol açıyor olabilir (bunun tersi değil). İleri yaştaki hastalarda kan basıncının güvenli bir şekilde hangi düzeye kadar düşürülebileceği, özellikle tedaviyle izole sistolik hipertansiyonun optimum kontrolünü sürdürmek için hangi diyastolik kan basıncı düzeylerinin kabul edilebileceği konusunda ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7.2 Diabetes mellitus (Kutu 14 ve 15)

Diyabetin farklı iki formu bulunmaktadır. Genellikle daha genç yaştakilerde rastlanan "tip 1", beta hücrelerinin yıkımıyla ve mutlak insülin eksikliğiyle tanımlanır. Orta-ileri yaştakilerde daha tipik olan "tip 2" ise, insülinin iskelet kas hücresi zarından glukozun taşınmasını kolaylaştırıcı yetisinin azalmasıyla tanımlanır; ancak insülin salgılama kusurları da bulunabilir.¹⁶⁸ Açık farkla daha sık görülen hastalık formu, tip 2 diyabetir ve insüline bağımlı tip 1 diyabetten 10-20 kat daha sık görülür ve hipertansiyon prevalansı %70-80'dir.⁴⁵³

Hipertansiyon ve herhangi bir tipte diabetes mellitusun birlikte bulunmasının, böbrek ve diğer organ hasarlarının gelişmesine ilişkin riski önemli düzeyde artırarak inme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite insidansının çok yükselmesine neden ol-

Kutu 14 Diyabet hastalarında antihipertansif tedavi

- Uygun olduğunda, tip 2 diyabette kilo verme ve tuz alımını azaltmaya özel önem verilerek, tüm diyabet hastalarında, yoğun ilaç dışı önlemler teşvik edilmelidir.
- Hedeflenen KB <130/80 mmHg olmalıdır ve antihipertansif ilaç tedavisine KB, yüksek normal aralıktayken bile başlanabilir.
- KB'yi düşürmek için etkili ve iyi tolere edilen bütün ilaçlar kullanılabilir. Sıklıkla, iki veya daha çok ilaçlı kombinasyona gerek duyulur.
- Mevcut kanıtlar, KB'nin düşürülmesinin böbrek hasarının ortaya çıkması ve ilerlemesi üzerinde de koruyucu bir etki gösterdiğine işaret etmektedir. Renin-angiotensin sisteminin bir blokeri (bir anjiyotensin reseptör antagonisti veya bir ACE inhibitörü) kullanılarak bir dereceye kadar ek koruma sağlanabilir.
- Renin-angiotensin sisteminin blokeri, kombinasyon tedavisinin sürekli bir bileşeni olmalıdır ve tekli tedavi yeterli olduğunda tercih edilmelidir.
- Mikroalbuminüri, başlangıç kan düzeyi yüksek normal aralıkta olduğunda da, antihipertansif tedavi kullanımına yönlendirmelidir. Renin-angiotensin sisteminin blokerlerinin belirgin antiproteinürik etkileri bulunmaktadır ve bunların kullanımı tercih edilmelidir.
- Tedavi stratejilerinde, tüm kardiyovasküler risk faktörlerine karşı, statini de içeren bir girişim de düşünülmelidir.
- Postural hipotansiyon olasılığı daha yüksek olduğundan, KB ayrıca dik durumdayken de ölçülmelidir.

duğu kesin olarak ortaya konulmuştur.⁴⁵⁴ Bölüm 3.6.3'te tarif edildiği üzere, mikroalbuminürinin saptanması böbrek hastalığının erken evre göstergesidir²⁴⁵ ve artmış kardiyovasküler riski gösterir.^{178,186,248} Antihipertansif tedaviyle kardiyovasküler korunmaya ilişkin veriler tip 1 diyabet için sınırlı olmakla birlikte, geleneksel tedavi ve ACE inhibitörü tedavisinin nefropatinin ilerlemesini geciktirdiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır.^{434,608}

Bölüm 4.4'te tartışılan mevcut kanıtlar, tip 2 diyabette kan basıncını düşürmenin, kullanılan ilaçtan bağımsız olarak önemli derecede kardiyovasküler koruyucu etkisi olduğu konusunda kuşkuyla yer bırakmamaktadır.^{296,609} Sonuçları olumlu olan plasebo kontrollü çalışmalarda, diüretikler (sıklıkla -blokerlerle kombinasyon halinde), kalsiyum antagonistleri ve ACE inhibitörleri kullanılmıştır. Bu durum, diyabette dahi kardiyovasküler yararın büyük ölçüde kan basıncını düşürmenin kendisinden kaynaklandığı sonucuna varılmasına neden olmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, daha düşük kan basıncı hedeflerinin tip 2 diyabetlilerde, diyabeti olmayanlara kıyasla daha da büyük kardiyovasküler yararlar yol açabileceğini düşündürmektedir.²⁹⁶ Kan basıncı hâlâ yüksek normal aralıktayken tedaviyi başlatma ve kan basıncını 130/80 mmHg'nın altına düşürmeye yönelik tavsiye, Bölüm 5.1 ve 5.2'de tartışılan verilerle desteklenmektedir. Daha düşük kan basıncı hedeflerinin diyabetik nefropati gelişmesini de geciktirip geciktirmediği ise henüz çok iyi belirlenmemiştir (*bkz.* Bölüm 4.5.4).

Kutu 15 Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda antihipertansif tedavi

- Böbrek işlev bozukluğu ve yetersizliği, kardiyovasküler olaylara ilişkin riskin çok yüksek olmasıyla ilişkilidir.
- Böbrek işlev bozukluğuna karşı korumanın iki ana koşulu vardır: a) sıkı kan basıncı kontrolü (<130/80 mmHg düzeylerine ve proteinüri >1 g/gün ise daha da aşağı düzeylere); b) proteinüriyi olabildiğince normale yakın değerlere düşürmek.
- Kan basıncı hedefine ulaşmak için, genellikle birkaç antihipertansif ilacın (kıvrım diüretikleri dahil) kombinasyonu gereklidir.
- Proteinüriyi azaltmak için bir anjiyotensin reseptör blokleri, bir ACE inhibitörü veya ikisinin bir kombinasyonuna gereksinim vardır.
- Renin-anjiyotensin sistemi blokajının, belki Afrika kökenli Amerikalılar dışında, diyabet ve proteinüri olmayan hipertansiflerde nefroskleroza önleme veya geciktirmede yararlı bir rolü bulunup bulunmadığına ilişkin kanıtlar tartışmalıdır. Bununla birlikte, bu hastalarda gerek duyulan kombinasyon tedavisine bu ilaçlardan birinin eklenmesinin sağlam bir temeli var gibi görünmektedir.
- Böbrek hasarı olan hastalarda bütünleştirilmiş bir tedavi girişimi (antihipertansif, statin ve antitrombotik tedavi) sıklıkla düşünülmelidir çünkü bu koşullarda, kardiyovasküler risk son derece yüksektir.

Çeşitli kontrollü rastgele yöntemli çalışmalarda tip 2 diyabette bazı antihipertansif ilaçların, bizzat kan basıncını düşürmeyle ilişkili korumayı artırabilecek, özgül böbrek koruyucu özellikleri olup olmadığı araştırılmıştır. Bölüm 4.5.4'te tartışıldığı üzere, anjiyotensin reseptör antagonistlerinin ve ACE inhibitörlerinin üstünlüğüne ilişkin kanıtlar mevcuttur ve özellikle mikroalbuminüri ve proteinürinin önlenmesi ve azaltılması açısından güçlüdür.

Sonuç olarak, tip 2 diyabette, hastalara kan basıncını, mümkün olduğunda, <130/80 mmHg'ya düşürmeleri tavsiye edilebilir. Yoğun yaşam tarzı önlemlerine ve kilo vermeye yönelik girişimler (kalori kısıtlaması ve fiziksel aktivitede artış) özel olarak vurgulanmalıdır çünkü fazla kilo ve obezite tip 2 diyabette sık görülür ve kilo kaybı kan basıncında biraz azalma ve glukoz toleransında düzelmeye ilişkilidir.¹⁶⁸ Ayrıca, kan basıncı yüksek normal aralıktaysa ve mikroalbuminüri varsa, antihipertansif ilaçlar düşünülmelidir.^{319,473-475} Etkili kan basıncı kontrolünün özellikle diyabette zor olduğu ve sıklıkla iki veya daha çok ilaç gereksinim duyulabileceği akılda tutularak, bütün antihipertansif ilaçlar prensipte düşünülebilir. -blokerler ve tiazid diüretikleri insülin direncini kötüleştirebileceğinden ve antidiyabetik ilaç dozlarının veya sayısının artırılmasına yol açabileceğinden ilk seçenek ilaç olarak tercih edilmemelidir.^{316,331} Mevcut kanıtlar, mikroalbuminüri veya diyabetik nefropati bulunmasında, tedaviye renin-anjiyotensin sistemine karşı etki gösteren bir ilaçla başlanması veya tedaviye bu sınıftan bir ilacın dahil edilmesini düşündürmektedir. Tip 2 diyabette ACE inhibisyonunun mikroalbuminürinin görülmesini önlediğine ilişkin yeni kanıtlar nedeniyle,⁴³² ACE inhibitörleri de nefropatiye karşı birincil koruyucu girişimi olarak tavsiye edilebilir. Diyabet hastalarının, li-

Kutu 16 Serebrovasküler hastalığı olan hastalarda antihipertansif tedavi

- İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, antihipertansif tedavi yineleyen inme insidansını belirgin şekilde azaltır ve yine, ilişkili yüksek kardiyak olay riskini de düşürür.
- Antihipertansif tedavi hipertansif hastalarda ve KB'si yüksek normal aralıkta olanlarda yararlıdır. KB hedefi <130/80 mmHg olmalıdır.
- Çalışmalardan elde edilen kanıtlar yararın bizzat KB'nin düşürülmesine bağlı olduğunu düşündürdüğünden, mevcut bütün ilaçlar ve makul kombinasyonlar kullanılabilir. Çalışma verileri, çoğunlukla, diüretik ve geleneksel tedaviyle birlikte veya buna eklenen ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleriyle elde edilmiştir. Ancak bunların özgül serebrovasküler koruyucu etkileri belirleninceye kadar daha fazla kanıtla gerek duyulmaktadır.
- Günümüzde KB'yi düşürmenin akut inmede yararlı etkisi olduğuna ilişkin kanıt yoktur; ancak çok sayıda araştırma başlatılmaktadır. Daha fazla kanıt elde edilinceye kadar antihipertansif tedavi, inme sonrası klinik durumlar stabil hale gelince, genellikle olaydan birkaç gün sonra başlatılmalıdır. Bu alanda ek araştırmaların yapılması gerekmektedir çünkü ≥ 65 yaşındaki hastaların %15'inde bilişsel işlev bozukluğu ve %5'inde demans vardır.
- Gözlemsel çalışmalarda, bilişsel gerileme ve demans insidansının KB değerleriyle pozitif bir ilişkisi bulunmuştur. Her ikisinin de antihipertansif tedaviyle bir ölçüde geciktirilebileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır.

pid düzeylerinin sıkı şekilde kontrol altında tutulmasından yarar gördüğünü gösteren CARDS çalışmasının sonuçları nedeniyle, lipid düşürücü ilaçlar da düşünülmelidir.⁶¹⁰

7.3 Serebrovasküler hastalık (Kutu 16)**7.3.1 İnme ve geçici iskemik ataklar**

2003 ESH/ESC Kılavuzları'nda, antihipertansif tedavinin inme veya geçici iskemik atak öyküsü bulunan hastalarda yarar sağladığına ilişkin kanıtlar sunulmuştur. Bu kanıtlar, çift kör plasebo kontrollü iki rastgele yöntemli çalışmanın sonuçlarına dayanmaktaydı (PATS'de diüretik indapamid²⁸⁹ ve PROGRESS'de, sıklıkla indapamidle ilişkili bir şekilde ACE inhibitörü perindopril²⁸³ kullanılmıştı) ve her iki çalışma da, aktif tedavi verilen hastalarda yineleyen inmede yaklaşık %30'luk bir azalmayı göstermekteydi. Bu iki çalışmada, hem hipertansif olan hastalarda hem de başlangıçta normotansif olanlarda yarar bildirilmiştir. Plaseboya kıyasla ACE inhibitörlerinin yararlı etkileri yönünde bir eğilim, HOPE çalışmasına dahil edilen ve inme öyküsü olan bir hasta alt grubunda da gözlenmiştir.⁶¹¹ O halde, kan basıncını düşürme, serebrovasküler hastalığı olanlarda, başlangıç kan basıncı düzeyi 140/90 mmHg'nın altında olsa da, Bölüm 5.1'de tartışıldığı gibi, etkili bir ikincil koruyucu stratejiyi temsil etmektedir.

2003 Kılavuzları'nın yayımlanmasından bu yana, serebrovasküler hastalığı olan hastalarda antihipertansif tedavinin rolünü aydınlatan ek kanıtlar biriktirilmiştir. PROGRESS çalışmasının ek

analizi, yararın hem iskemik hem de hemorajik inmeyle ilgili olduğunu²⁸³ ve boyutunun kan basıncındaki azalmanın derecesiyle orantılı olduğunu göstermektedir.⁴⁸⁰ Bu çalışmada perindopril ve indapamidle kombinasyon tedavisi, sistolik kan basıncını 12.3 mmHg'ye düşürmüştü ve inme insidansını %43 azaltmıştır (iskemik inme %36 ve hemorajik inme %76), öte yandan, tek başına perindopril sistolik kan basıncında yalnızca küçük bir azalma sağlamış ve inmeye karşı anlamlı düzeye erişmeyen (%5) bir koruyucu etki göstermiştir. İnme ve geçici iskemik atak geçirip sağ kalanlarda maksimum yarar elde etmek için kan basıncının düşürülmesi gereken düzey kesin olarak bilinmemekle birlikte, PROGRESS'in bu *post-hoc* analizi, sistolik 130 mmHg'nin altındaki bir hedefi düşündürmektedir.

Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin kullanımına ilişkin bilgiler de biriktirilmiştir. SCOPE çalışmasının bir altgrup analizi, rastgele yöntemle kontrol tedavisi artı plasebo grubundan daha çok, kandesartan grubuna ayrılan, inme öyküsü olan hastalarda inme ve majör kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.⁶¹² Bölüm 4.4.4'te özetlendiği üzere, MOSES çalışmasında³³³ daha önce serebrovasküler olay geçirmiş olan hipertansif hastalarda anjiyotensin reseptör antagonisti eprosartanla kardiyovasküler olay insidansı, kalsiyum antagonisti nitrendipine kıyasla %31 daha düşük bulunmuştur; ancak inmenin yinelemesindeki azalma (%12) istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemiştir. Genel olarak, kan basıncını düşürmenin rolü çok iyi şekilde ortaya konulmuş gibi görünmekteyse de, farklı antihipertansif ilaçların inmenin yinelemesini önlemedeki karşılaştırmalı etkinliğinin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Akut inmede kan basıncının düşürülmesinde arzulanan düzey ve kullanılan en iyi yöntemlerle ilişkili bilgiler sınırlıdır. Anekdot niteliğindeki kanıtlar ve fizyopatolojik veriler, akut inmede serebral otoregülasyon bozulduğundan (özellikle infarktli veya hemorajik bölgede ve çevresinde), kan basıncında hızlı düşüşlerin penumbra bölgesinin yetersiz perfüzyonuna ve hasarın yayılmasına yol açabileceğini düşündürmektedir.⁶¹³ Bununla birlikte, hipertansif 339 hastanın dahil edildiği yeni bir çalışmada, inmenin birinci gününden itibaren kandesartan verilmesi, kümülatif 12 aylık mortaliteyi ve kardiyovasküler olay sayısını anlamlı ve belirgin bir şekilde azaltmıştır.⁶¹⁴ Kandesartan her iki tedavi grubuna da verildiğinden (bir grubun yalnızca anjiyotensin reseptör antagonistini aldığı ilk birkaç gün dışında) bu, kan basıncından bağımsız bir koruyucu etki göstermiş ya da kan basıncını daha çabuk kontrol etmeye bağlı bir koruyucu etki göstermiş olabilir. Konuyu aydınlatmak için, akut inme sırasında kan basıncı tedavisiyle ilgili başka rastgele yöntemli çalışmalara gerek duyulmaktadır ve birkaç çalışma başlatılmak üzeredir.^{615,616} Şimdilik, inme sonrası yükselmiş kan basıncı değerlerinin izleyen günlerde kendiliğinden düştüğü bulgusu da dikkate alındığında, inmeden sonraki ilk saatlerde kan basıncını düşürme konusunda dikkatli olunmalıdır.⁶¹⁴ Diğer yandan, ciddi tehlike altındaki bu hastalarda belirgin kan basıncı yükselmesi yaşamı tehdit edebilir ve akciğer ödemi, aort diseksiyonu ve yakın zaman önce geçirilmiş bir miyokard infarktüsü varsa kan basıncının hızla düşürülmesi gerekir. Her durumda, kan basıncı, dikkatle kontrol edilen koşullarda, yavaş bir şekilde düşürülmelidir.

7.3.2 Bilişsel işlev bozukluğu ve demans

Çeşitli gözlemsel çalışmalar, yüksek kan basıncının bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve hipertansif hastalarda veya

hipertansiyon öyküsü olanlarda demansın çeşitli şekillerine, kan basıncı normal düzeyde olanlara kıyasla daha sık rastlandığını göstermektedir.²⁷⁰⁻²⁷² Yüksek kan basıncının küçük damar hastalığına yol açtığı, bunun da laküner infarktler ve beyaz madde lezyonlarından sorumlu olduğu ve her ikisinin de hipertansif kişilerde daha sık görüldüğü ve bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^{270,617-620}

Kan basıncını düşürmenin inme riskinde azalmayla ilişkili olduğu konusunda kuşku götürmez kanıtlar bulunmakla birlikte beyaz madde lezyonları, bilişsel bozukluk ve demansın ilerlemesi gibi daha zor saptanan serebrovasküler hastalık formlarının etkilenmesi daha az belirgindir. Bölüm 4.5.3'te, antihipertansif tedavinin çoğunlukla plaseboya karşı çeşitli bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları yeni bir meta-analiz yardımıyla tartışılmıştır.⁴⁰⁶ Genel olarak, kan basıncını düşürmenin bilişsel performansı ve belleği hafifçe düzelttiği; ancak öğrenme kapasitesine yararı olmadığı belirlenmiştir. Şimdilik, hipertansiflerde bilişsel bozulma kan basıncını düşürmek için bir endikasyon olarak kabul edilebilir; ancak kanıtlar öncül nitelikte olduğundan ve bilişsel işlev bozukluğu ≥ 65 yaşındakilerin yaklaşık %15'inde bulunduğu ve bu yaşta %5 olan demans insidansı, ≥ 85 yaşındakilerde %25'e yükseldiğinden, bu alanda ek kanıtlara gerek duyulmaktadır.⁶²¹

7.4. Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği (Kutu 17)

Koroner kalp hastalığı olanlarda sıklıkla kan basıncı değerleri yüksektir veya hipertansiyon öyküsü bulunur⁶²² ve miyokard infarktüsü sonrasında ölümcül olan veya olmayan bir koroner olay riski, kan basıncı yükselmişse daha büyüktür.^{623,624} Miyokard infarktüsünden hemen veya bir süre sonra çeşitli -blokerler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri, plasebo veya aktif kontrollü rastgele yöntemli çalışmalarda denemiş ve kardiyovasküler morbidite veya mortalitede anlamlı düşüşler saptanmıştır.^{340,341,482,483,625} Birçok durumda, çalışma tasarımı kan basıncını düşürücü etki yerine ilaçların doğrudan organ koruyucu etkilerini araştırmaya odaklanmıştır; öyle ki bu çalışmalardan bazılarında kan basıncındaki değişiklikler bildirilmemiştir bile. Kan basıncı değişiklikleri bildirildiğinde, neredeyse her zaman, aktif tedavi verilen hastalarda kan basıncının daha düşük olduğu bulunmuştur; bu ise doğrudan ve kan basıncı aracılığıyla elde edilen yararların görece ağırlığının kolayca birbirinden ayırt edilememesine yol açmaktadır. Mekanizmalardan bağımsız olarak, yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda, özellikle de sistolik işlev bozukluğu komplikasyonu eklenmişse, -blokerler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri gibi antihipertansif ilaçların uygulanması lehinde açık kanıtlar bulunmaktadır.^{482,483,625}

Kronik koroner kalp hastalığı olan hastalarla ilgili olarak, yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü dört çalışmanın sonuçları Bölüm 4.2'de özetlenmiştir. Bunlardan biri dışında³⁰⁶ diğer üçünde,³⁰²⁻³⁰⁵ kardiyovasküler sonlanımda kan basıncının düşürülmesiyle ilişkili düzelleme gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı olanlarda kan basıncını düşürmenin önemli rolünü INVEST çalışmasının bir *post-hoc* analizi desteklemektedir. Bu analiz, tedavi türünden bağımsız olarak, bilinen koroner kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda kardiyovasküler olay insidansının, erişilen kan basıncı değeriyle ilişkili olarak, hızlı bir şekilde düşüğünü ve kan basıncı kontrol altında olmayan hastalara kıyas-

Kutu 17 Koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliği olan hastalarda antihipertansif tedavi

- Miyokard infarktüsü sonrasında sağ kalan hastalarda -bloker, ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör antagonistlerinin erken uygulanması yineleyen miyokard infarktüsü ve ölüm insidansını azaltır. Bu yararlı etkiler bu ilaçların özgül koruyucu özelliklerine atfedilebilir; ancak aynı zamanda KB'de küçük azalmayla da ilişkilidir.
- Antihipertansif tedavi kronik koroner kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda da yararlıdır. Farklı ilaçlar ve ilaç kombinasyonlarından (kalsiyum antagonistleri dahil) yarar sağlanabilir ve bu yarar KB'deki düşüşün derecesiyle ilişkili gibi görünmektedir. Başlangıç KB düzeyinin <140/90 mmHg olduğu durumlarda ve yaklaşık 130/80 mmHg veya altında KB düzeylerine erişildiğinde de yararlı etki gösterilmiştir.
- Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda hipertansiyon öyküsüne sık rastlanırken, yüksek KB görece ender görülür. Bu hastalarda, tedavide tiazid ve kıvrım diüretikleri, yine diüretiklere ek olarak -blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve antialdosteron ilaçları kullanılabilir. Kalsiyum antagonistleri, KB'yi veya angina semptomlarını kontrol altına almak için gerekli olduğu durumlar dışında kullanılmamalıdır.
- Diyastolik kalp yetersizliği hipertansiyon öyküsü olan hastalarda sıkı ve prognozu olumsuzdur. Günümüzde, özgül antihipertansif ilaçların üstünlüğüne ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

la kontrol altında olanlarda belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir.⁴⁷⁸

Farklı antihipertansif rejimleri karşılaştıran çalışmalardan IN-VEST çalışmasında, koroner ve kardiyovasküler olay insidansının verapamil (ve daha sonra trandolapril) veya atenolol (ve daha sonra hidroklorotiazid) tedavi edilen hipertansif koroner kalp hastalarında benzer olduğu bildirilmiştir.³³⁰ Klortalidon, lisinopril veya amlodipin tedavisiyle koroner ve kardiyovasküler olay insidansının benzer olduğunu gösteren ALLHAT çalışmasında, geniş bir hipertansif koroner hasta alt grubuna ait veriler bu bulguyu tamamlamaktadır.³²²

Bu nedenle görüldüğü kadarıyla, koroner kalp hastalığı olan hastalar kan basıncını düşürmeye yönelik girişimlerden yarar sağlamaktadır ve kan basıncının hangi ilaçla düşürüldüğü çok önemli değildir; özellikle de, kalsiyum antagonistlerinin koroner kalp hastalarında tehlikeli olabileceği iddialarının doğru olmadığı kanıtlanmıştır. Açıkçası, koroner kalp hastalarında kan basıncını kademeli olarak düşürmek ve taşikardi önlemek akılcı bir davranış olabilir.

Yüksek kan basıncı, pompalama yetersizliği ve kardiyak debide azalmaya bağlı belirgin kalp yetersizliği olan hastalarda ender olarak görülür. Birkaç rastgele yöntemli çalışmada, antihipertansif ilaç kullanımıyla sağkalımda düzelme ve hastaneye yatışlarda azalma gösterilmiştir. Tedavide tiazid ve kıvrım diüretikleri, yine diüretiklere ek olarak, -blokerler, antialdosteron ilaçları, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri kullanılabilir (bkz. Bölüm 4). Kalp yetersizliği olan hastalarda, hipertansiyon bu ilaçlar kullanıldıktan sonra devam

ederse, dihidropridin kalsiyum antagonistleri, özellikle eşzamanlı angina varsa, eklenebilir. Bununla birlikte, kronik kalp yetersizliği olan özellikle de hipertansif ve ileri yaştaki hastaların anlamlı bir bölümünün, sistolik işlev bozukluğuyla değil, sol ventrikül "diyastolik" işlev bozukluğuyla başvurduğuna ilişkin kanıtlar çoğalmaktadır (bkz. Bölüm 3.6.1). Yeni bir çalışmada, anjiyotensin reseptör antagonisti uygulamasının kalp yetersizliği olan ve sistolik işlevi korunmuş hastalarda ılımlı derecede yarar olduğu bildirilmiştir;⁶²⁶ ancak kanıtlar henüz sınırlıdır ve antihipertansif ilaç uygulamasının kalp yetersizliğinin sık görülen bu formundaki üstünlüğünün devam etmekte olan çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

7.5 Atriyal fibrilasyon

Hipertansiyon, toplum temelinde, atriyal fibrilasyon için en önemli risk faktörüdür.⁶²⁷ Atriyal fibrilasyon kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini, embolik inme riskinde belirgin artışla birlikte yaklaşık 2-5 kat artırır.⁶²⁸ Artmış sol ventrikül kitlesi ve sol atriumda genişleme, yeni ortaya çıkan atriyal fibrilasyonun bağımsız belirteçleri olarak saptanmıştır.²¹⁵ Bu değişikliklerin olduğu hipertansifler hastalarda görüldüğü kadarıyla, yoğun antihipertansif tedavi gerekir. Antikoagülan tedavisi verilirken kan basıncının daha sıkı kontrol edilmesi gerektiği izlenimi edinilmektedir çünkü inme ve kanama epizotları sistolik kan basıncı düzeyi ≥ 140 mmHg olduğunda daha siktir.⁶²⁹ Halen devam etmekte olan çalışmalarla doğrulanması istense de, anjiyotensin reseptör antagonistleriyle yeni atriyal fibrilasyon insidansının daha düşük olduğunu gösteren iki yeni çalışmanın *post-hoc* analizinin sonuçları³⁷⁶⁻³⁷⁸ göz önüne alındığında (bkz. Bölüm 4.5.1), bu ilaçlar tercih edilebilir.

Daha önce atriyal fibrilasyon geçirmiş hastalarda, iki çalışmada amiodarona anjiyotensin reseptör antagonistleri eklendiğinde daha az yineleme vakası bildirilmiştir^{383,384} (bkz. Bölüm 4.5.1). Yukarıda değinilen çalışmaların ikisi de görece küçük ölçeklidir ve atriyal fibrilasyonda ikincil korunmada bu ilaçların kuvvetle tavsiye edilmesi için, devam etmekte olan büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanması istenir. Bununla birlikte, şimdilik anjiyotensin reseptör antagonistleri, antihipertansif tedaviye gerek duyulan ve daha önce atriyal fibrilasyon atakları geçirmiş hastalarda da tercih edilebilir. Atriyal fibrilasyonda birincil ve ikincil korunmaya ilişkin yayımlanmış verilerin dahil edildiği bir meta-analizde, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri bu atakların insidansını, paroksizmal atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda benzer derecede düşürmüştür.⁶³⁰ Bu bulgu, renin-anjiyotensin sisteminin bu iki sınıftan biriyle blokajının yararlı olduğunu düşündürmektedir. Kalıcı atriyal fibrilasyonda, -blokerler ve dihidropridin dışı kalsiyum antagonistleri (verapamil ve diltiazem) ventrikül hızını kontrol etmek için önemli ilaç sınıfları olmaya devam etmektedirler.

7.6 Diyabet dışı böbrek hastalığı (Kutu 15)

Antihipertansif tedavi kullanıma sunulmadan önce, birincil hipertansiyonu olan hastalarda böbrek tutulumuna sık rastlanırdı. 1955 yılında Perera,⁶³¹ ölümlerine kadar izlediği 500 hastadan oluşan bir seride, proteinürünün %42 ve kronik böbrek yetersizliğinin %18 oranında saptandığını açıklamıştır. Bu serilerde, böb-

rek tutulumu sonrasında yaşam beklentisinin 5-7 yıldan uzun olmadığı bildirilmiştir. Antihipertansif ilaçların geliştirilmesinden sonra, hipertansiyonun böbrek komplikasyonlarının görece seyrek olduğu kabul edilmiştir; ancak glomerüler filtrasyon hızının ya da kreatinin klirensinin hesaplandığı formülün kullanılmaya başlamasıyla, hipertansif hastaların hiç de önemsiz olmayan bir bölümünde böbrek işlevinin bozuk olduğu fark edildi ve bu, kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüydü.²⁵²

Bölüm 4.5.4'te özetlendiği gibi, bu hastalarda, özellikle de proteinüri varsa, kan basıncını en azından 120/80 mmHg'ya düşürmek için yeterli kanıt bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda renin-anjiyotensin sisteminin blokajının son evre böbrek hastalığını ve serum kreatininde artışı geciktirmede ve proteinüri ve mikroalbuminüriyi azaltmada üstün olduğu gösterilmiştir.^{318,430,442} Kabul etmek gerekir ki, diğer çalışmalarda, örn. ALLHAT'ta bu bulgu saptanmamıştır;⁴³⁸ ancak çok düşük bir kan basıncı hedefine erişmek genellikle kombinasyon tedavisini gerektirir ve bu nedenle, tüm kombinasyonların bir ACE inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör antagonisti içermesi gerektiğini ve tek ilaç kullanılabilecek az sayıdaki vakada, bunun bir renin-anjiyotensin sistemi blokeri olması gerektiğini ileri sürmek mantıklı gibi görünmektedir. Kan basıncı hedefine erişilmesine karşın proteinüri >1.0 g/gün (veya >1 g/g kreatinin) devam ediyorsa, tedavinin yoğunluğu artırılmalıdır.⁶³² Bu bağlamda, serum kreatinin ve potasyumunda olası artışlara özel dikkat gösterilmesi koşuluyla, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin kombinasyon halinde^{446,450} veya anjiyotensin reseptör antagonistlerinin yüksek dozlarının^{451,452} kullanılmasına ilişkin umut verici veriler bulunmaktadır. Ancak bu alanda kuvvetli tavsiyelerde bulunmadan önce ek araştırmalar yapılması gerekmektedir.

7.7 Kadınlarda hipertansiyon (Kutu 18)

Kadınlarda 30-44 yaş grubunda sistolik kan basıncı düzeyleri, erkeklere kıyasla tipik olarak daha düşüktür.⁶³³ Bununla birlikte, sistolik kan basıncı erkeklere göre kadınlarda yaşla birlikte daha keskin bir artış gösterir⁶³⁴ ve bu, 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda kan basıncının ve hipertansiyon prevalansının daha yüksek olması anlamına gelmektedir. Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık arasındaki sürekli ilişki, yaşlılık öncesinde koroner hastalık mutlak insidansının kadınlarda daha düşük olması dışında, erkek ve kadınlarda benzerdir.⁶³⁵ Tek tek hastaların bir meta-analizinde, antihipertansif tedavinin plaseboya kıyasla yararlı etkileri her iki cinsiyette benzer bulunmuştur.²⁹⁵ Farklı aktif tedavileri karşılaştıran çalışmaların cinsiyete dayalı meta-analizi henüz yapılmamıştır; ancak çalışmaların çoğu, her iki cinsiyet grubunda çeşitli rejimlerde benzer düzeyde risk azalması göstermiştir. Bunun istisnaları, enalapril tedavisinin hidroklorotiazid temelli tedaviye üstünlüğünün erkeklerle sınırlı olduğunu gösteren ANBP 2 çalışması³²⁷ ve amlodipinin erkeklerde değil ama kadınlarda, kan basıncını ve kardiyak olayları azaltmada valsartandan daha etkili olduğunun bildirildiği VALUE çalışmasıdır.⁶³⁶

Kadınlarda antihipertansif tedaviye ilişkin en önemli tavsiye, çocuk sahibi olma yaşında teratojenik potansiyeli olan ilaçların kullanılmamasıdır. Günümüzdeki antihipertansif ilaçlar arasında, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri gebe kalabilecek kadınlarda kullanılmamalı veya gebelik durumunda hemen kesilmelidir.

Kutu 18 Kadınlarda hipertansiyon

1. Kadınlarda hipertansiyon tedavisi

Antihipertansif ilaçlara yanıt ve KB'yi düşürmenin yararlı etkileri kadınlarda ve erkeklerde benzer görünmektedir. Bununla birlikte, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinden gebelerde ve gebe kalmayı düşünen kadınlarda, gebelik sırasındaki teratojenik etki potansiyeli nedeniyle uzak durulmalıdır.

2. Oral kontraseptifler

Düşük doz östrojen içeren oral kontraseptifler de hipertansiyon, inme ve miyokard infarktüsü riskinde artışla ilişkilidir. Yalnızca projestogen içeren haplar, yüksek KB'li kadınlarda kontraseptif seçenektir; ancak kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır.

3. Hormon replasman tedavisi

Bu tedavinin tek yararının kemik kırığı ve kolon kanserinde azalma olduğu; ancak bu tedaviye koroner olay, inme, tromboembolizm, meme kanseri, safra kesesi hastalığı ve demans riskinde artışın eşlik ettiğine ilişkin kanıtlar vardır. Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda bu tedavi, kardiyoproteksiyon amaçlı tavsiye edilmez.

4. Gebelikte hipertansiyon

- Gebelikte hipertansif bozukluklar, özellikle de pre-eklampsi neonatal ve maternal sonlanımları olumsuz etkileyebilir.
- SKB 140-149 mmHg veya DKB 90-95 mmHg olan gebe kadınlarda farmakolojik olmayan tedavi (yakın gözlem ve aktivite kısıtlaması dahil) düşünülmelidir. Gestasyonel hipertansiyon (proteinüriyle birlikte veya tek başına) varsa, KB düzeylerinin $\geq 140/90$ mmHg olması durumunda ilaç tedavisi endikedir. SKB düzeylerinin ≥ 170 mmHg veya DKB düzeylerinin ≥ 110 mmHg olması hastaneye yatışı gerektiren acil durum olarak kabul edilmelidir.
- Şiddetli olmayan hipertansiyonda oral metildopa, labetalol, kalsiyum antagonistleri ve (daha az sıklıkla) -blokerler tercih edilen ilaçlardır.
- Pulmoner ödeme birlikte preeklampsinin tedavisinde, nitroglicerinin tercih edilen ilaçtır. Plazma hacmi azalmış olduğundan, diüretik tedavisi uygun değildir.
- Acil durumda, intravenöz labetalol, oral metildopa ve oral nifedipin endikedir. Perinatal istenmeyen etkilerinin fazla olması nedeniyle intravenöz hidralazin artık tercih edilen bir ilaç değildir. Hipertansif krizlerde intravenöz sodyum nitroprussid infüzyonu yararlıdır; ancak uzun süreli uygulamadan kaçınılmalıdır.
- Kalsiyum desteği, balık yağı ve düşük doz aspirin tavsiye edilmez. Bununla birlikte, erken başlangıçlı pre-eklampsi öyküsü olan kadınlarda profilaktik olarak düşük doz aspirin kullanılabilir.

7.7.1 Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler çoğu kadında kan basıncında hafif yükselmelere ve yaklaşık %5'inde yerleşik hipertansiyona neden olur.^{637,638} Kardiyovasküler komplikasyon riski, birincil olarak 35 yaşın üzerindeki ve sigara içen kadınlarda saptanır.⁶³⁸ Oral kontrasepsiyona bağlı hipertansiyon genellikle hafiftir ve ilaç

kesildikten sonraki 6 ay içinde kan basıncı normale döner. Oral kontraseptiflerin hızlanmış hipertansiyonun ortaya çıkmasındaki rolüne ilişkin çelişkili bildiriler bulunmaktadır.⁶³⁹ Öte yandan, bazı çalışmalarda oral kontraseptifler, birincil böbrek hastalığının yokluğunda biyopsiyle kanıtlanmış böbrek hasarıyla ilişkilendirilmiştir.⁶⁴⁰ Östrojenlerin kan basıncını yükseltici etkisinin başlıca sorumlusu olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır; ancak bunun mekanizmaları hâlâ bilinmemektedir.⁶⁴⁰ Östrojenlerin endotel işlevini düzelttiği bildirilmişse de,⁶⁴¹ östrojen verilmesi karaciğerde anjiyotensinojen sentezini de uyarabilir.⁶⁴² Ayrıca, östrojen konsantrasyonundaki dalgalanmalara bağlı olarak, arteriyel elastikiyet menstrüel siklus sırasında dalgalanma gösterir⁶⁴³ ve oral kontraseptif kullanımının albüminüride artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁴⁴

İçeriğinde 30 mikrogram östrojen ve 1 mg veya daha az progestojen bulunan preparatların görece güvenli olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, İngiliz kadınlarının tabakalandırılmış bir rastgele örneklem grubunda yapılan kesitsel bir araştırma, İngiltere'de 1994 yılında kullanılan kombine oral kontraseptiflerin çoğunun düşük dozda östrojen içermesine rağmen, oral kontraseptif kullananlarda kan basıncı değerlerinin hafif ama anlamlı şekilde daha yüksek (2.3/1.6 mmHg) olduğunu göstermiştir.⁶³⁷ Amerikalı hemşirelerle yapılan büyük ölçekli bir kohort çalışmasında, halen düşük doz oral kontraseptif kullananlarda hipertansiyon için düzeltilmiş görece riskin iki katına çıktığı belgelenmiştir.⁶³⁸

1960'lı yılların sonlarında yapılan birkaç vaka-kontrol çalışması oral kontraseptifler ve inme arasında bir ilişkinin varlığını desteklemiştir.⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ Bu ilişkinin düşük dozda oral kontraseptifler kullanıldığında da klinik açıdan önemli olup olmadığını sorgulayan yeni verilere⁶⁴⁸ rağmen, hipertansif kadınlarda kombine oral kontraseptif kullanımına ilişkin yeni bir sistematik derlemede, oral kontraseptif kullananlarda, kullanmayanlara göre inme ve akut miyokard infarktüsü riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁶⁴⁹ Trombotik inmenin de oral kontraseptif kullanımıyla daha sık görüldüğü ve venöz tromboembolik hastalık riskinde 2-6 kat artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁵⁰

Tek başına progestojen içeren haplar, kombine oral kontraseptiflere veya diğer nedenlere bağlı yüksek kan basıncı olduğu gösterilen kadınlarda kontraseptif seçenek olabilir. Bugüne kadar, 2-4 yıllık izlem süresince hipertansiyonla tek başına progestojen içeren hap kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır;⁶⁵¹ ancak, aile planlaması büyük ölçüde kişisel tercihe dayandığından, girişim ve kontrol kollarına rasgele yerleştirmek zor ve etik açıdan sorgulanır nitelikte olduğundan bu konu rastgele yöntemli çalışmalarda ele alınmamıştır.

7.7.2 Hormon replasman tedavisi

Batı toplumlarında, menopoz sonrasında kadınlarda sistolik kan basıncında daha hızlı bir artış olmaktadır; ancak bunun yaşa mı yoksa menopoza mı bağlı olduğu tartışmalıdır çünkü bu konuyu araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır, yani menopozla daha yüksek kan basıncı değerleri arasında ilişki⁶⁵²⁻⁶⁵⁵ gösterildiği gibi anlamlı kan basıncı farklılıklarının saptanamadığı da olmuştur.⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁸ Yeni bir kesitsel çalışmada, 18 326 kadın incelenmiş⁶⁵² ve menopozun kan basıncını artırıcı bazı etkileri bulunduğu, ancak bunun düşük düzeyde olduğu (yaklaşık 3/3 mmHg) ve büyük ölçüde yaşlanmanın presör etkisiyle maskeleyildiği gösterilmiştir.

Bununla birlikte, menopoz sonrasında kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu ve menopozun birçok kardiyovasküler risk faktörü üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu konusunda herhangi bir kuşku yoktur. Bu durum, hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler etkisinin araştırılmasına ilgi duyulmasına yol açmıştır. Bazı gözlemsel çalışmalar, hormon replasman tedavisi almakta olan kadınlarda, bu tedaviyi almayanlara kıyasla kardiyovasküler risk profiline daha iyi olduğunu⁶⁵⁹ ve koroner hastalık⁶⁶⁰ ve inme^{661,662} prevalansının düştüğünü göstermiştir. Ayrıca, kontrollere kıyasla, hormon replasman tedavisi almakta olan postmenopozal kadınlarda sistolik kan basıncında zaman içinde daha hafif bir artış gözlenmiştir.⁶⁶³ Bununla birlikte, büyük ölçekli yeni girişim çalışmaları kardiyovasküler yararı doğrulamak yerine, hormon replasman tedavisiyle kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermiştir.^{664,665} Yakın tarihte Cochrane veritabanının sistematik değerlendirmesi, bu tedavinin tek anlamlı yararının kemik kırığı ve kolon kanseri insidansında bir azalma olduğuna, ancak bunlara koroner olay, inme, tromboembolizm, meme kanseri, safra kesesi hastalığı ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda, demans riskinde artışın eşlik ettiğine işaret etmektedir.⁶⁶⁶ Bu nedenle, günümüzde kardiyoproteksiyon amacıyla postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi tavsiye edilmemektedir.⁶⁶⁷

7.7.3 Gebelikte hipertansiyon

Gebelikte hipertansif bozukluklar, dünyada maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Kan basıncı değerleri normalde ikinci trimesterde düşer ve gebelik öncesine göre yaklaşık 15 mmHg daha düşük düzeye erişir. Üçüncü trimesterde değerler gebelik öncesi düzeylerine döner veya bunları aşabilir. Yukarıdaki dalgalanmalar hem normotansif kadınlarda hem de daha önce hipertansif olanlarda veya gebeliğe özgü hipertansiyon gelişenlerde ortaya çıkar.

Gebelikte hipertansiyonun tektip tanımı yoktur.^{2,668} Bununla birlikte, geçmişte, ikinci trimesterde kan basıncında başlangıca (ilk trimester ya da gebelik öncesi) göre artış olmasına dayanan tanım yerine, günümüzde artık mutlak kan basıncı değerlerine (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) dayanan bir tanım tercih edilmektedir.⁶⁶⁹ Gebelikte hipertansiyon tanısı, iki farklı zamanda yapılan en az iki yüksek kan basıncı ölçümüne dayanmalıdır. Bununla birlikte, 24 saatlik kan basıncı değerlerinin proteinüri, miadından önce doğum, bebeğin doğum ağırlığı ve gebeliğin genel sonlanımının tahmin edilmesinde geleneksel ölçümlere üstün olduğu gösterilmiştir.⁶⁷⁰⁻⁶⁷² Dolayısıyla, hem tanı hem de tedavi amaçları doğrultusunda, özellikle yüksek riskli hipertansif gebe kadınlarda veya diyabeti veya böbrek hasarı olanlarda ambulatuvar kan basıncının izlenmesi yararlı olabilir. Yakın zamana kadar, diyastolik kan basıncının Korotkoff faz IV (sesin boğulması) ile belirlenmesi tavsiye edilmekteydi. Faz IV'ün, sıklıkla çok düşük değerlere işaret ettiği düşünülen faz V'e (sesin kaybolması) göre, intraarteriyel diyastolik kan basıncına daha yakından karşılık geldiği bildirilmiştir.⁶⁷³ Bununla birlikte, faz IV'ü saptamak daha zordur ve tekrarlanabilirliği sınırlıdır.⁶⁷⁴ Gebelikte kan basıncının ölçümü için artık Korotkoff faz V tavsiye edilmektedir^{675,676} ve faz IV, yalnızca Korotkoff seslerinin, manşon basıncı 0 mmHg'ya yaklaşırken devam etmesi durumunda endikedir.

Gebelikte hipertansiyon aşağıdakileri kapsar:

- **Önceden var olan hipertansiyon:** gebeliklerin %1-5'inde görülen bir komplikasyondur ve gebelikten önce var olan veya 20. gestasyon haftasından önce gelişen, sıklıkla doğum sonrasında 42 günden daha uzun süre devam eden $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı olarak tanımlanır.
- **Gestasyonel hipertansiyon:** Proteinüri olmaksızın, gebeliğe bağlı hipertansiyondur. Anlamlı proteinüriyle (>300 mg/L veya >500 mg/24 saat veya idrar çubuk testiyle 2+ veya daha fazla) ilişkili gestasyonel hipertansiyon preeklampsi olarak bilinir. Hipertansiyon gestasyonun 20. haftasından sonra gelişir ve çoğu vakada doğumdan sonra 42 gün içinde düzelir. Gestasyonel hipertansiyon yetersiz organ perfüzyonuyla tanımlanır.
- **Önceden var olan hipertansiyon ve buna eklenen proteinüri gestasyonel hipertansiyon:** Gestasyonun 20. haftasından sonra, önceden var olan hipertansiyona ek olarak, kan basıncında daha fazla artış ve 24 saatlik idrarda ≥ 3 g/gün protein atılımı saptanır. Daha önceki "kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi" tanımına karşılık gelir.
- **Antenatal dönemde sınıflandırılmayan hipertansiyon:** Önceki değerleri doğrulanmayan, 20. gestasyon haftasından sonraki kan basıncı ölçümleri temelinde belirlenen, sistemik belirtileri bulunan veya bulunmayan hipertansiyon. Bu koşullarda, doğum sonrası 42. günde yeniden değerlendirme yapılması gerekir. Hipertansiyon iyileşirse, bu durum, proteinüri veya proteinürisiz gestasyonel hipertansiyon olarak yeniden sınıflandırılmalıdır. Hipertansiyon düzelmezse, bu durum önceden var olan hipertansiyon olarak yeniden sınıflandırılmalıdır.

Ödem normal gebeliklerin %60 kadarında görülür ve preeklampsi tanısında artık kullanılmamaktadır.

Gebelikte hipertansif bozukluklar, özellikle proteinüri veya proteinürisiz gestasyonel hipertansiyon, hem neonatal hem de maternal sonlanımları olumsuz şekilde etkileyebilecek hematolojik, renal ve hepatik değişikliklere neden olabilir.

Klinik ortamda, sistolik kan basıncı 140-149 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90-95 mmHg olarak ölçülen gebe kadınlarda ilaç dışı tedavi⁶⁷⁷ düşünülmelidir. Kan basıncı düzeyine, gestasyonel yaşa ve maternal veya fetal risk faktörlerinin bulunup bulunmamasına bağlı olarak, tedavi yaklaşımı yakın gözetim ve aktivite kısıtlamasını da içerebilir. Tuz kısıtlaması olmaksızın normal diyet tavsiye edilir. Gestasyonel hipertansiyonu, özellikle de preeklampsi insidansını azaltmaya yönelik girişimler, örneğin kalsiyum desteği (2 g/gün),⁶⁷⁸ balıkyağı desteği⁶⁷⁹ ve düşük doz asetilsalisilik asit tedavisi,⁶⁸⁰ özellikle fetusta, umut edilen yararları tutarlı bir şekilde göstermediğinden, tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, erken başlangıçlı (<28 hafta) preeklampsi öyküsü olan kadınlarda, profilaktik olarak düşük doz aspirin kullanılmıştır. Kan basıncını düşürmede yararlı olmakla birlikte, obez kadınlarda gebelik sırasında kilo verme, yenidoğanda düşük vücut ağırlığı ve sonrasında bebeğin gelişme düzeyinin düşük olması nedeniyle tavsiye edilmez.⁶⁸¹

Antihipertansif ilaçların önceden hafif-orta düzeyde kan basıncı yükselmesi olan gebe kadınlarda kullanılmaya devam edilmesinin değeri, hâlâ tartışmalı bir konudur. Birincisi, bu kadınlarda gebeliğin kısa süresi boyunca kardiyovasküler komplikas-

yon riski düşüktür, maternal ve neonatal sonlanımlar iyidir.^{682,683} İkincisi, hipertansif anne için yararlı olabilir de, kan basıncındaki düşüş, uteroplasental perfüzyonu bozabilir ve dolayısıyla fetusun gelişimini tehlikeye sokabilir.^{684,685} Son olarak, hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan gebe kadınlarda farmakolojik tedaviye ilişkin verilerin büyük kısmı, obstetrik komplikasyonlarda öngörülebilir ılımlı düzeyde bir azalmayı saptayamayacak kadar küçük ölçekli çalışmalardan elde edilmiştir. Bununla birlikte, sistolik kan basıncı ≥ 150 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 95 mmHg olduğunda, ilaç tedavisinin tavsiye edilmesi mantıklı gibi görünmektedir. Ancak gestasyonel hipertansiyonu (proteinüri veya proteinürisiz), önceden var olan hipertansiyona eklenen gestasyonel hipertansiyonu veya gebelik sırasında herhangi bir anda subklinik organ hasarıyla veya semptomlarla birlikte hipertansiyonu olan kadınlarda daha düşük eşik düzeyler (140/90 mmHg) endikedir. Sistolik kan basıncının ≥ 170 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması, hastaneye yatışı gerektiren acil bir durum olarak kabul edilmelidir. Acil durumlarda kan basıncında düşüş, intravenöz labetalol, oral metildopa veya oral nifedipinle elde edilebilir. Intravenöz hidralazin kullanımı, diğer ilaçlara göre daha fazla perinatal istenmeyen etkilerle ilişkili olduğundan, artık düşünülmemelidir.⁶⁸⁶ intravenöz sodyum nitroprussid infüzyonu, hipertansif krizlerde tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir; ancak nitroprussid tiosiyana metabolize edildiğinden, uzun süre uygulanması fetal siyanür zehirlenmesi riskini artırır.⁶⁸⁷ Pulmoner ödemle ilişkili preeklampside nitroglicerine tercih edilen ilaçtır. Şiddetli olmayan hipertansiyonda ve acil olmayan durumlarda tercih edilen ilaçlar metildopa, labetalol ve kalsiyum antagonistleridir. Tedavi süresiyle bağlantılı fetal büyüme geriliğiyle ilişki konusunda bildirimler nedeniyle atenolol gebelikte dikkatli verilmelidir.⁶⁸⁸ ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri gebelikte hiçbir zaman kullanılmamalıdır. Oligüri bulunması dışında, diüretik tedavisi plazma hacminin azaldığı preeklampside uygun değildir. Intravenöz magnezyum sülfatın eklampsinin önlenmesinde ve nöbetlerin tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁶⁸⁹ Proteinüriyle birlikte gestasyonel hipertansiyonda ve görme bozuklukları, pıhtılaşma anormallikleri veya fetal stres gibi istenmeyen durumlarda doğum indüksiyonu uygundur.

Verilen bütün antihipertansif ilaçlar anne sütüne geçer. Bununla birlikte, anne sütündeki konsantrasyonları maternal plazmadakine benzer düzeyde olan propranolol ve nifedipin dışında, çoğu antihipertansif ilaç için anne sütündeki konsantrasyon, çok düşüktür.

Daha önce gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar sonraki yaşamlarında artmış kardiyovasküler hastalık riski altında gibi görünmektedir.^{690,691} Bu görece hiperandrojenik bir duruma bağlı olabilir. Ayrıca, daha önce gestasyonel hipertansiyonu olan, diğer yönlerden sağlıklı kadınlarda gösterilmiş olan endotel işlevi, karbonhidrat ve lipid metabolizması değişikliklerine bağlı olabilir.

7.8 Metabolik sendrom (Kutu 19)

Glukoz metabolizması, lipid metabolizması ve kan basıncında çeşitli anormallik kombinasyonlarıyla tanımlanan durumları kapsayan ve basit ve yaygın olarak (ancak evrensel olarak değil) benimsenen metabolik sendrom tanımı, Ulusal Kolesterol

Kutu 19 Metabolik sendrom

- Metabolik sendrom visceral obezite ile glukoz metabolizması, lipid metabolizması ve KB'deki değişikliklerin değişken kombinasyonu ile tanımlanır. Orta ve ileri yaştaki topluluklarda metabolik sendrom prevalansı yüksektir.
- Metabolik sendromlu hastalarda, ayrıca mikroalbüminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyel sertlik prevalansı da, metabolik sendrom olmayanlara göre daha yüksektir. Bu hastaların kardiyovasküler riskleri yüksektir ve diyabet gelişmesi riski belirgin şekilde artmıştır.
- Metabolik sendromlu hastalarda tanıya yönelik işlemler arasında subklinik organ hasarının daha ayrıntılı değerlendirilmesi yer almalıdır. Ambulatuvar ve evde KB ölçümü de arzu edilebilir.
- Metabolik sendromlu her hastada yaşam tarzına ilişkin yoğun önlemler benimsenmelidir. Hipertansiyon varsa, diyabetin ortaya çıkmasını kolaylaştırma olasılığı bulunmayan bir ilaçla ilaç tedavisine başlanmalıdır. Bu nedenle, renin-angiotensin sisteminin bir blokörü kullanılmalı, bunu gerektiğinde bir kalsiyum antagonisti veya düşük doz bir tiazid diüretik eklenmesi izlenmelidir. KB'yi normal aralığa getirmek arzu edilir bir hedef olarak görünmektedir.
- Özgül klinik çalışmalardan elde edilen kanıt bulunmaması, KB düzeyi yüksek normal olan, metabolik sendromlu her hastada antihipertansif tedavi kullanımına ilişkin güçlü tavsiyelerde bulunulmasını engellemektedir. Renin-angiotensin sistemini bloke etmenin yeni ortaya çıkan hipertansiyonu da geciktirebileceğine ilişkin bazı kanıtlar bulunmaktadır.
- Dislipidemi ve diyabet varsa, sırasıyla, statinler ve anti-diyabetik ilaçlar verilmelidir. İnsüline duyarlılığı artırıcı ilaçların yeni ortaya çıkan diyabeti belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir; ancak bunların metabolik sendrom bileşenleri olarak bozulmuş açlık glukoz düzeyleri veya glukoz intoleransı bulunması durumunda üstünlükleri ve eksiklikleri hâlâ kanıtlanmamıştır.

Eğitim Programı Erişkin Tedavisi (National Cholesterol Education Program adult Treatment) tarafından önerilmiştir.⁴⁹ Metabolik sendromun en sık rastlanan özellikleri aşağıdadır: 1) orta ve ileri yaştaki topluluklarda yaşa bağlı yüksek prevalans (%30-40'a varan oranlarda); 2) sendromun bulunmadığı kişilere göre, belirgin şekilde yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite;^{69,692-694} 3) diyabet gelişmesi riskinde 3-6 kat artış^{695,696} ve daha yüksek yeni ortaya çıkan hipertansiyon riski^{31-33,476} ve 4) mikroalbüminüri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı,⁶⁹⁷⁻⁶⁹⁹ arteriyel sertleşme,⁷⁰⁰ sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik işlev bozukluğu, atriyal genişleme^{69,697,698,701-703} ve bazı çalışmalarda, karotis arter duvarında kalınlaşma⁷⁰⁴ gibi subklinik organ hasarı ile sık ilişki (bazı hasar tipleri metabolik sendrom bileşeni olarak hipertansiyonun bulunmasından bağımsız olarak saptanabilir).^{69,705} Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı daha yüksek riske katkıda bulunur⁶⁹ (muayenehane değerlerine ek olarak, evde ve ambulatuvar kan basıncı düzeylerinde bir yükselmenin katkıda bulunması gibi).⁶⁹ Metabolik sendroma, ayrıca sıklıkla, hsCRP gibi enflamatuvar göstergelerin düzeylerinde artış da eşlik eder; bu durum, ateroskleroz etkisine katkıda bulunur⁷⁰⁶ kardiyovasküler riskte ek bir artışa neden olabilir.^{172,707}

Mevcut kılavuzlar, metabolik sendromu olanlarda düşük kalorili diyet ve fiziksel egzersizle vücut ağırlığında bir azalmayı ilk ve başlıca tedavi stratejisi olarak kabul etmektedir.⁷⁰⁸ Vücut ağırlığını 6-12 ay içinde, kalori alımında görece ılımlı bir kısıtlamayla (500-1000 kalori/gün) %7-10 azaltmak, gerçekçi bir hedeftir ve bu, aşırı sıkı bir diyet yaklaşımından genellikle daha etkilidir.⁷⁰⁹ Beslenme tedavisinde doymuş yağlar, trans yağ asitleri, kolesterol ve basit karbonhidratların az alınması, meyve, sebze ve kepekli tahıl tüketiminin artırılması da yer alır.⁷¹⁰ Kilo kaybı en iyi, düzenli egzersiz de (örn. günde en az 30 dakika süreyle orta düzeyde fiziksel aktivite) uygulanırsa uzun süre korunur.⁷¹¹ Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program) ve Fin Diyabeti Önleme Çalışması'nda (Finnish Diabetes Prevention Study),^{712,713} davranış değişiklikleri tip 2 diyabete ilerlemeyi neredeyse %60 azaltmış ve etki, metforminle elde edilenden daha fazla olmuştur. Diyabeti Önleme Programı'nın ikincil analizinde, metabolik sendrom prevalansı 3.2 yıl içinde yaşam tarzına yönelik girişim grubunda %51'den %43'e düşerken, geleneksel bakım grubunda %55'ten %61'e yükselme gözlemlenmiştir.⁷¹⁴ O halde, yaşam tarzı değişikliklerinin koruyucu bir etkisi vardır.

Metabolik sendromlu hastalarda, hipertansiyon, diyabet veya belirgin dislipidemi varsa, sırasıyla, antihipertansif, anti-diyabetik veya lipid düşürücü ilaçların eklenmesi gerekir. Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk yüksek olduğundan, sıkı bir kan basıncı kontrolü sağlamak, yani kan basıncını sendromun sık rastlanan bir bileşeni olan yüksek normal düzeylerin altına indirmek tavsiye edilebilir.⁶⁹ Bununla birlikte, bu hastalarda sağlanacak optimum kan basıncı değerleri hiçbir zaman araştırılmamıştır. Bölüm 4.4.5, 5.5 ve 6.2.1'de belirtildiği üzere, özgül endikasyonlar gerektirmiyorsa, metabolik sendromlu hastalarda, yeni ortaya çıkan diyabet insidansı ve vücut ağırlığı,⁷¹⁵ insülin duyarlılığı ve lipid profili⁷¹⁶ üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle -blokerler kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, görüldüğü kadarıyla bu etkiler karvedilol ve nebivolol gibi yeni vazodilatör -blokerlerle daha az belirgindir veya hiç görülmez.^{572,717} Diyabetojenik ve diğer dismetabolik etkiler, özellikle yüksek dozlarda, tiazid diüretiklerinin de tanımlayıcı bir özelliğidir⁴⁵⁵ ve bu nedenle metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek tedavi olarak kullanımı tavsiye edilmez. Düşünülebilecek sınıflar, angiotensin reseptör antagonistleri veya ACE inhibitörleridir. Bu ilaçlar diğer antihipertansiflere göre daha düşük diyabet insidansı ile ilişkilidir.^{455,458,460,718} ve organ hasarı üzerinde de olumlu etki gösteriyor olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Kan basıncı bu ilaçlardan biriyle yapılan tekli tedaviyle kontrol altına alınmazsa, bir dihidropridin veya dihidropridin dışı bir kalsiyum antagonisti eklenebilir, çünkü kalsiyum antagonistleri metabolik olarak nötrdür ve yine, organ hasarı üzerinde olumlu etki gösterir (bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca, renin-angiotensin sisteminin bir blokörüyle bir kalsiyum antagonisti kombinasyonunun, bir diüretik ve bir -blokerle geleneksel tedaviye göre daha düşük diyabet insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{330,331} Çoğunlukla obez ve kan basıncı tuza duyarlı olan metabolik sendromlu hastalarda,⁷¹⁹ düşük dozda bir tiazid diüretik mantıklı bir ikinci veya üçüncü seçenek tedaviyi de temsil edebilir. Düşük dozda tiazid diüretikleri, hâlâ bazı dismetabolik etkileri olabilir de,^{331,455,720} serum potasyum düzeyini daha az düşürerek, hipokaleminin insülin direnci, karbonhidrat toleransı ve yeni ortaya çıkan diyabet üzerindeki olumsuz etki-

sini hafifletir.⁷²¹ Vücut potasyumunun idamesinin tiazidlerin indüklediği glukoz toleransını önlediği gösterilmiştir.^{592,593} Bu da, tiazid diüretigi ve potasyum tutucu bir diüretik kombinasyonunu, tek başına tiazid diüretiklerine göre metabolik bir üstünlüğü olabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik sendromla ilgili özgül girişim çalışmalarının bulunmaması, diyabeti olan veya olmayan metabolik sendromlu hastalarda, antihipertansif ilaç tedavisiyle yaşam tarzı değişikliklerinin ilişkilendirilmesi konusunda tavsiyede bulunmaya engeldir. Ancak çeşitli risk faktörlerinin kümelenmesi ve organ hasarına sık rastlanması, bu hastalarda kardiyovasküler riski oldukça yükseltmektedir. Bu hastalarda kan basıncı yüksek normal aralıkta olduğunda bir renin-anjiyotensin sistemi blokeri uygulanmasının lehinde veya aleyhindeki görüşler Bölüm 5'te özetlenmiştir. Şimdilik yaşam tarzına yönelik yoğun önlemlerin başlıca tedavi yaklaşımı olarak kalması gerektiği ama bazı vakalarda yeni ortaya çıkan hipertansiyon ve yeni ortaya çıkan diyabeti ve bu yüksek riskli durumda özellikle sık görülen organ hasarının bir kısmını önlemedeki potansiyel etkileri nedeniyle, renin-anjiyotensin sistemi blokerleri gibi ilaçların düşünülebilmesi sonucuna varılmıştır. Diyabet bulunmaması durumunda, metabolik sendromlu hastaların antidiyabetik ilaçlardan yarar görüp göremeyeceğine ilişkin kanıtlar da yeterli değildir. Açlık glukoz düzeylerinin bozulduğu bireylerde α -glukosidaz inhibitörlerinin kullanıldığı ileriye yönelik beş çalışmayı içeren bir derlemede, daha düşük tip 2 diyabet insidansı bildirilmiştir. Bununla birlikte, mortalite, diğer morbidite tipleri, glikozillenmiş hemogloblin ve kan basıncında anlamlı fark saptanmamıştır.⁷²² İnsülin duyarılaştırıcı tiazolidindionlar, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamayı (PPR γ) uyarabildiğinden (bu, bir dereceye kadar bazı anjiyotensin reseptör antagonistlerinin de bir özelliğidir), tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.^{723,724} Bu bileşiklerden biri (rosiglitazon), glukoz toleransı bozuk olan kişilerde test edilmiş ve yeni ortaya çıkan diyabeti önlemede anlamlı şekilde etkili olduğu gösterilmiştir.⁷²⁵ Ancak bu ilaçlar vücut ağırlığında artışa ve sıvı tutulumuna neden olur ve bu nedenle, belirgin diyabet yoksa bunların yarar ve dezavantaj dengesi belirsiz hale gelir. Bununla birlikte, diyabet hastalarında pioglitazonun majör kardiyovasküler olay insidansında anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir⁷²⁶ ve bu sınıftan ilaçların kan basıncında küçük ama anlamlı düzeyde düşme sağlayan bir etki gösterdiği bildirilmiştir.⁷²⁷ Son zamanlarda, plasebo kontrollü çalışmalarda, endokanabinoid C1-reseptör blokeri rimonabant kullanımıyla vücut ağırlığında ve bel çevresinde uzun süreli azalmalar ve kardiyovasküler hastalığın diğer metabolik risk faktörlerinde, örneğin plazma glukoz, HDL-kolesterol, serum trigliseridleri ve insülin direncinde olumlu değişiklikler bildirilmiştir.⁷²⁸⁻⁷³¹ İlacın uygulanmasının kan basıncını yükseltmediğine ve hatta biraz düşüş sağlıyor olabileceğine ilişkin bazı kanıtlar da bulunmaktadır. Rimonabantın kardiyovasküler risk üzerindeki etkisi halen ileriye yönelik bir çalışmada araştırılmaktadır.⁷³²

Sonuç olarak, metabolik sendromlu hastalarda tanıya yönelik işlemler, çoklu organ hasarı prevalansının daha yüksek olması ve enflamatuar gösterge düzeylerinde artış nedeniyle, alışılagelmişten daha kapsamlı olmalıdır. Yaşam tarzıyla ilgili yoğun önlemler alınmalı ve kan basıncı düzeyi $\geq 140/90$ mmHg olduğunda, tercihan renin-anjiyotensin sistemi blokajıyla ve gerektiğinde, bir kalsiyum antagonisti veya düşük dozda bir tiazid di-

üretigi eklenerek, antihipertansif ilaç tedavisi uygulanır. Kan basıncı hâlâ yüksek normal aralıktayken, organ hasarına karşı korumak veya yeni ortaya çıkan diyabeti veya hipertansiyonu önlemek için bir renin-anjiyotensin sistemi blokerinin verilmesi günümüzde genel olarak tavsiye edilemez. Benzer şekilde, tip 2 diyabeti olan metabolik sendromlu hastalarda antidiyabetik ilaç tedavisine başlanmalıdır; ancak yalnızca glukoz tolerans bozulduğu olan kişilerde antidiyabetik ilaçların veya insülin duyarılaştırıcılarının kullanımı konusunda güçlü tavsiyelerde bulunmak henüz mümkün değildir. Statin verilen hastalarda olay insidansı daha düşük bildirilmiştir ve bu durum, lipid düşürücü tedavinin de düşünülebilmesi izlenimini vermektedir.⁷³³ Klinik araştırma sonuçlarından farklı olarak gerçek yaşamda yaşam tarzı değişikliklerine uyum düzeyi düşük olduğundan ve vücut ağırlığında direngen bir azalma ender görüldüğünden, hipertansiyon veya diyabet olmayan metabolik sendromlu hastalarda farmakolojik yaklaşımlar araştırılmaya değer.⁷³⁴

7.9 Dirençli hipertansiyon

Yaşam tarzına yönelik önlemleri ve uygun dozlarda en az üç ilacın (antidiüretik dahil) reçetelenmesini içeren bir tedavi planı, sistolik ve diyastolik kan basıncını hedeflenen düzeye düşürmede başarısız olduğunda, hipertansiyon genellikle tedaviye dirençli veya yanıt vermeyen şekilde tanımlanır. Bu tanıma göre, dirençli hipertansiyon prevalansı yüksektir: örneğin, ALL-HAT kohortunda hastaların %8'ine 4 veya daha fazla sayıda ilaç reçetelenmiştir ve en az %15'inin dirençli hipertansiyon hastası olarak sınıflandırılabilmesi hesaplanmıştır.³²² Bu gibi durumlarda, dirençli hipertansiyonun sıklıkla subklinik organ hasarı ve yüksek bir ek kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bildirildiğinden bir uzmana veya bir hipertansiyon merkezine sevk düşünülmelidir.⁷³⁵

Dirençli hipertansiyon nedenleri Kutu 20'de sıralanmıştır. Dirençli hipertansiyonun en sık rastlanan nedenlerinden biri, ilaç tedavisine veya tavsiye edilen yaşam tarzı değişikliklerine (özellikle alkol kötüye kullanımına son verilmesi) uyum veya bağlı kalma düzeyinin düşük olmasıdır. Bu durumda iki seçenek olasıdır. Yakın tıbbi gözetim altında tüm ilaç tedavisini askıya almak ve yeni, daha basit bir rejimle tekrar başlamak yararlı olabilir veya kan basıncını izlemeye devam ederken, gözetim altında tedavi uygulamak üzere, kısa bir süre için hastaneye sevk planlanabilir. Dirençli hipertansiyonun ender rastlanmayan bir diğer nedeni, olasılıkla gece hipoksisi, kemoreseptör uyarımı ve uyku yoksunluğunun uzun süreli etkilerine bağlı obstrüktif uyku apnesidir.⁷³⁶⁻⁷³⁹ Ayrıca, hipertansiyonun ikincil nedenlerinin dışlanması da zorunludur (*bkz.* Bölüm 9). Örneğin, gizli renal arter darlığı kan basıncının tedaviye yanıt vermemesine yol açabilir ve daha genç yaşta hastalarda kan basıncında düzelme olasılığı daha yüksek olsa da, revaskülarizasyon gibi işlemlerin sonucunda tedavi yükünü azaltmak hâlâ mümkündür; bu, sıklıkla balon anjiyoplasti ve stent uygulamasıyla yapılabilir. Kan basıncını hedef düzeye düşürmenin zorlukları, geridönüşsüz veya çok az geridönüşlü kardiyovasküler hasara da bağlı olabilir. Hacim aşırı yüklenmesi ilerleyen böbrek yetersizliğine, aşırı tuz alımına ve en sık olarak yetersiz diüretik tedavisine bağlı olabilir. Son olarak, taklit eden bir hipertansiyon olasılığı da, örneğin izole muayenehane (beyaz gömlek) hipertansiyonu ve kalın kollarda ölçüm sırasında geniş

manşon kullanılmaması (kan basıncı değerlerinin olduğundan yüksek ölçülmesine neden olur), göz önüne alınmalıdır. İleri yaştaki hastalarda, psödohipertansiyon olasılığı da dışlanmalıdır. Psödohipertansiyonda, aşırı derecede sertlik, damar duvarının dışardan uygulanan manşonla kompresyonunu zorlaştırdığından kan basıncı ölçümleri gerçek intraarteriyel değerlerden yanlış sonuç verecek şekilde dah ay yüksek çıkar.

Sonuç olarak, dirençli hipertansiyon tedavisinde ilk basamakta, öykünün dikkatli şekilde aydınlığa kavuşturulması, hastanın titiz şekilde muayenesi ve öncelikli olarak hipertansiyonun ikincil nedenlerini dışlamak amacıyla inceleme yönünden iyi bir destek yer alır. İnceleme, kan basıncındaki yükselmenin derecesine ve kardiyovasküler riskteki artışın özelliklerine ilişkin ek bilgiler verebilecek ambulator kan basıncı monitörizasyonunu da içermelidir.⁹⁶ Uyumun iyi olup olmadığı sınımalıdır ve öykünün dikkatli alınması, nedene ilişkin önemli ipucu sağlayabilir: örneğin dipsomani, bireyin kan basıncını kontrol altına almanın neden güç olduğunu açıklayabilir.

Sonuçta, birçok hasta üçten fazla ilaç uygulanmasına gerek duyacaktır. Günümüzde, 3., 4. ve 5. seçenek antihipertansif ilaçlarda optimum seçim, rastgele yöntemli, uygun çalışmalarla ele alınmamıştır. Bununla birlikte, yakın tarihli gözlemsel çalışmalar, aldosteron antagonisti spironolaktonun, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda çoklu ilaç tedavisi rejimlerine eklendiğinde kan basıncında anlamlı düzeyde ek azalma sağladığını düşündürmektedir.^{575,740} Plasebo kontrollü rastgele yöntemli tek çalışmada, Saha ve arkadaşları⁷⁴¹ spironolaktona göre amiloridin daha büyük bir ek antihipertansif etki gösterdiğini saptamıştır. Bununla birlikte, spironolaktonun görece düşük bir dozda (25-50 mg/gün) verildiğinde, iyi bir ek antihipertansif yanıtı yol açtığı bulunmuştur.⁷⁴² Ayrıca, amiloride iyi yanıt verildiği de bildirilmiştir.⁷⁴³ Bazı dirençli hipertansif hastaların antialdosteron ilaçlara iyi yanıt vermesinin, saptanmamış birincil aldosteroniz-

me mi yoksa çoklu tedaviyle indüklenen ikincil aldosteronizme mi bağlı olduğu halen bilinmemektedir. Bu ilaçların düşük dozlarına ilişkin olarak bildirilen etkililik, spironolaktonla ilgili istenmeyen etki olasılığını azaltmaktadır; ancak serum potasyum ve kreatinin konsantrasyonlarına dikkat edilmesi gerekir çünkü bu hastaların birçoğunda böbrek işlevi bozulmuş olabilir ve aynı zamanda renin-anjiyotensin sistemi blokerleri alıyor olabilir. Dirençli hipertansiyonu olduğu belirlenen hastalarda endotelin antagonistlerinin uygulanmasının üstünlüğü halen araştırma evresindedir. Kısa bir süre önce, bu hastalarda, implante elektrikli cihazlar aracılığıyla karotis sinüs sinirlerinin kronik alan uyarımıyla kan basıncında düşüş bildirilmiştir.⁷⁴⁴

7.10 Hipertansif acil durumlar

Hipertansif acil durumlar, yüksek kan basıncının şiddetli şekilleri hedef organlarda akut hasarla ilişkili olduğunda gözlemlenir. Organ hasarında akut kötüleşmeyle ilişkili olarak kan basıncında belirgin artışlar (izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılarda bazen görülenler), uygun olmayan şekilde acil durumlar diye tanımlanmıştır ve tedavi, vakit geçirmeksizin, ancak kronik kan basıncı yükselmelerinde olduğu gibi verilmelidir. En önemli acil durumlar *Tablo 8*'de sıralanmıştır. Bu tür acil durumlar ender görülür; ancak yaşamı tehdit edebilir. Bu durumlarda, hipertansiyon tedavisi hızlı olmalıdır. Bununla birlikte, kan basıncındaki aşırı hızlı düşüşlerle ilişkili olarak beyinde yetersiz perfüzyon ve serebral infarkt veya miyokard veya böbrek hasarı gibi komplikasyonların oluşmaması için özen gösterilmelidir.

Akut immede, kan basıncında aşırı veya hızlı düşüşlerden kaçınılmalıdır (*bkz. bölüm 7.3.1*).

7.11 Kötü huylu hipertansiyon

Dirençli ve kötü huylu hipertansiyon açıkça örtüşmekle birlikte, gelişmiş toplumların çoğunda kötü huylu evre hipertansiyon ender olarak ve çoğunlukla yoksul katmanlarda gözlemlenir. Kötü huylu hipertansiyon, özellikle retinal kanamalar, eksüdalar ve/veya papilla ödemi olarak gözlemlenen vasküler hasarla birlikte, arteriyel kan basıncında (diastolik kan basıncı, her zaman olmamakla birlikte, sıklıkla > 140 mmHg) şiddetli bir yükselme sendromunu kapsar.⁷⁴⁵ Bazı hekimler, bu tür bir sendromun ortaya çıktığı, ancak retina muayenesinde papilla ödemi saptanmadığı durumlarda hızlanmış hipertansiyon terimini kullanmak-

Kutu 20 Dirençli hipertansiyonun nedenleri

- Tedavi planına yetersiz uyum
- Aşağıdakiler de dahil yaşam tarzını değiştirmede başarısızlık:
 - vücut ağırlığında artış
 - aşırı alkol alımı (NB: dipsomani)
- Kan basıncını yükselten ilaçları devamlı kullanmak (meyan kökü, kokain, glukokortikoidler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, vs.)
- Obstrüktif uyku apnesi
- Kuşku edilmeden ikincil neden
- Geridönüşsüz veya çok az geridönüşlü organ hasarı
- Aşağıdaki nedenlere bağlı hacim yüklenmesi:
 - uygun olmayan diüretik tedavi
 - ilerleyici böbrek yetersizliği
 - yüksek sodyum alımı
 - hiperaldosteronizm

Taklit eden dirençli hipertansiyon nedenleri:

- İzole muayenehane (beyaz gömlek) hipertansiyonu
- Kalın kolda geniş manşon kullanmamak
- Psödohipertansiyon

Tablo 8 Hipertansif Acil Durumlar

- Hipertansif ensefalopati
- Hipertansif sol ventrikül yetersizliği
- Miyokard infarktüsüyle birlikte hipertansiyon
- Kararlı olmayan angina ile birlikte hipertansiyon
- Aort diseksiyonu ve hipertansiyon
- Subaraknoid kanama veya serebrovasküler olayla ilişkili şiddetli hipertansiyon
- Feokromositomayla ilişkili krizler
- Amfetaminler, LSD, kokain veya ekstazi gibi zevk verici maddelerin kullanımı
- Perioperatif hipertansiyon
- Şiddetli preeklampsi veya eklampsi

tadır. Kötü huylu hipertansiyon çeşitli durumlarda görülebilir. Şiddetli veya yeterince tedavi uygulanmamış esansiyel hipertansiyon, kötü huylu evre hipertansiyonun genellikle en yaygın habercisidir; ancak çeşitli çalışmalarda hipertansiyonun ikincil bir nedeninin varlığı olduğundan düşük tahmin edilmiş olabilir.⁷⁴⁶ Anekdot niteliğinde bir bilgi olarak, kötü huylu hipertansiyonlu hastaların büyük bir bölümünün halen sigara içmeye devam ettiği ve siyah ırktan olanların beyaz ırktan olanlara göre daha sık etkilendiği bildirilmiştir.⁷⁴⁷ Hipertansif hastalarda kötü huylu hipertansiyon prevalansı, hipertansiyonun daha erken tedavisine, daha etkin terapötik programlara ve yatınlığa yol açan nedenlerin çoğunda bir azalmaya bağlı olarak, belirgin şekilde azalmıştır. Kötü huylu hipertansiyonun prognoz açısından böylesine kötü duruma gelmesinin nedeni, arter duvarının sürekli olarak aşırı yüksek kan basıncı düzeylerine maruz kalması sonucunda otoregülasyonun çökmesidir. Vasküler duvarla ilgili patolojik çalışmalar, miyointimal proliferasyon ve fibrinoid nekroz olduğunu göstermektedir. Proliferatif yanıtın şiddeti, yüksek kan basıncına maruz kalmanın şiddeti ve süresiyle paraleldir.⁷⁴⁸ Fibrinoid nekroz küçük arteriyollerin spazmını ve zorlu dilatasyonunu gösterir. Hücre dışı boşluğa sıvı sızması küçük kanamalarla ve tabii ki hedef organ hasarıyla ilişkilidir.⁷⁴⁸

Kötü huylu evre hipertansiyonla ilişkili en tehlikeli durum hipertansif ensefalopatidir.^{745,747} Hipertansif ensefalopati nörolojik işlevde geridönüşlü değişikliklerle ilişkilidir ve baş ağrısı, mental durumda bozulma ve görme bozukluğunu içerebilir. Böbrek işlevinde kötüleşme yine bu durumla ilişkilidir ve prognoz açısından önemli olarak tanımlanmıştır; böbrek yetersizliğinin daha şiddetli şekilleri, hipertansiyona hızlı ve etkili yaklaşıma rağmen, yaşam beklentisinde azalmaya ilişkilidir. Bazı hastalarda, sürekli diyaliz de dahil renal replasman tedavisini gerektiren geridönüşsüz böbrek hasarı vardır. Kötü huylu evre hipertansiyon ayrıca hemolizle, kırmızı hücre fragmantasyonu ve yaygın damar içi koagülasyona ilişkin bulgularla da ilişkilidir.

Kötü huylu hipertansiyon tedavi edilmediğinde, prognozu son derece kötüdür ve hastaların %50'si 12 ay içinde ölür.^{254,749} Bununla birlikte, etkili yaklaşım programlarının oluşturulmasından sonra, daha önce rastlanan bu tür sorunlarının insidansı azalmıştır.^{750,751} Sağlık daha iyidir ve bu durum, yalnızca daha iyi kan basıncı kontrolünü değil, ikincil nedenlerin daha iyi belirlenmesini ve böbrek diyalizi ve transplantasyon gibi hizmetlere daha yaygın şekilde erişilebilmesini yansıtmaktadır.

Kötü huylu evre hipertansiyon, hipertansif acil durum olarak kabul edilmelidir. Kan basıncı yanıt veriyorsa, diyastolik kan basıncını 24 saat içinde 100-110 mmHg'ya düşürmek amacıyla oral ilaç verilebilir.

8. İlişkili risk faktörlerinin tedavisi (Kutu 21)

8.1 Lipid düşürücü ilaçlar

İkincil ve birincil korunmayla ilgili rastgele yöntemli birkaç çalışma, statinlerle lipid düşürücü girişimlerin etkilerinin analizine olanak sağlamıştır.⁷⁵²⁻⁷⁵⁴ Epidemiyolojik veriler, kolesterol konsantrasyonunun inmeyle değil ama koroner olaylarla yakından ilişkili olduğunu göstermekteyse de,⁷⁵⁵ statinlerin hem koroner hem de serebrovasküler olayları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir ve her iki sonlanımın önlenmesi, hipertansif ve normo-

Kutu 21 Durum değerlendirme: İlişkili risk faktörlerinin tedavisi

Lipid düşürücü ilaçlar

- Yerleşik kardiyovasküler hastalığı veya tip 2 diyabeti olan tüm hipertansif hastalarda statin tedavisi düşünülmelidir. Hedeflenen serum total ve LDL kolesterol düzeyleri, sırasıyla, <4.5 mmol/L (175 mg/dL) ve <2.5 mmol/L (100 mg/dL) ve mümkünse, daha da düşük olmalıdır.
- Belirgin kardiyovasküler hastalığı bulunmayan ama kardiyovasküler riski yüksek (10 yıl içindeki olay riski \geq %20) olan hipertansif hastalarda da, başlangıç total ve LDL serum kolesterol düzeyleri yükselmiş olmasa bile statin tedavisi düşünülmelidir.

Antitrombotik tedavi

- Antitrombotik tedavi, özellikle de düşük doz aspirin, aşırı kanama riski bulunmaması koşuluyla, daha önce kardiyovasküler olay gelişen hipertansif hastalara reçetelenmelidir.
- Hipertansif hastalarda düşük doz aspirin tedavisi, yine, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan hipertansif hastalarda, hasta 50 yaşın üzerindeyse, serum kreatininde orta derecede artış varsa veya kardiyovasküler risk yüksekse, düşünülmelidir. Bütün bu durumlarda, bu girişimin yarar-risk oranının (miyokard infarktüsünde azalma, kanama riskinden daha büyük) olumlu olduğu kanıtlanmıştır.
- Hemorajik inme riskini en aza indirmek için antitrombotik tedaviye KB kontrolü sağlandıktan sonra başlanmalıdır.

Glisemik kontrol

- Hipertansiyon ve diyabeti olan hastalarda etkili glisemik kontrol büyük önem taşır.
- Bu hastalarda diyabetin diyetle ve ilaçla tedavisinde plazma açlık glukozunu \leq 6 mmol/L (108 mg/dl) ve glikozillenmiş hemoglobini <%6.5'e düşürmek hedeflenmelidir.

tensiflerde benzerdir.⁷⁵²⁻⁷⁵⁴ Bir statinle bugüne kadar yapılan en büyük ölçekli rastgele yöntemli çalışma olan Kalp Koruma Çalışması'nda (Heart Protection Study),⁷⁵⁶ yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan hastalara simvastatin verilmesi, kardiyak ve serebrovasküler olayları plaseboya göre belirgin şekilde azaltmıştır. Etkiler hipertansif altgrupta (kohortun tamamının %41'i), kullanılan antihipertansif tedavi tipinden bağımsız olarak belirgindi. Benzer sonuçlar, PROSPER çalışmasında, %62'si hipertansif olan ileri yaştaki hastalarda pravastatinle elde edilmiştir.⁷⁵⁷ Daha önce inme geçirmiş hastalarda, bir başka statin, atorvastatinle de etkili korunma sağlandığı saptanmıştır.⁷⁵⁸ Bu nedenle, koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, daha önce geçirilen inme gibi yerleşik kardiyovasküler hastalığı veya uzun süreli (en az 10 yıl) diyabeti olan, en az 80 yaşına kadar hastalar statin kullanmalıdır. Bütün bu hastalarda, total ve LDL serum kolesterol hedefi sırasıyla, 4.5 mmol/L (175 mg/dL) ve <2.5 mmol/L (100 mg/dL) olarak belirlenmelidir ve daha düşük hedefler de, örn. <4.0 ve <2.0 mmol/L (155 ve 80 mg/dL) düşünülebilir.

İki çalışmada, ALLHAT ve ASCOT'ta, statin kullanımıyla ilişkili yararlar özellikle hipertansif hastalarda değerlendirilmiştir. ALLHAT'ta, 10 000 hipertansif hastaya (yaklaşık üçte ikisinde yerleşik vasküler hastalık vardı) verilen 40 mg/gün pravastatin, serum total ve LDL kolesterolü olağan tedaviye göre azaltmış (sırasıyla, %11 ve %17); ancak koroner kalp hastalığı, inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.⁷⁵⁹ Buna karşılık, ASCOT'ta,⁷⁶⁰ ek kardiyovasküler risk faktörleri bulunan ve serum total kolesterol düzeyi <6.5 mmol/L olan 10 000'den fazla hipertansif hastada, 10 mg/gün atorvastatin uygulaması serum kolesterol düzeyini plaseboya göre %19.9 azaltmıştır. Bu azalmaya hem toplam kardiyovasküler olaylar (%36 azalma) hem de inme (%27 azalma) yönünden önemli yararlar eşlik etmiştir. ALLHAT'ta yarar saptanmadığı bildirilmesine karşılık, ASCOT çalışmasında görülen yararlı etki, kontrol grubuna kıyasla aktif tedavi uygulananlarda total ve LDL kolesterol düzeylerinde görece daha büyük farka bağlı olabilir.

ASCOT çalışması⁷⁶⁰ sonuçları göz önüne alındığında, 80 yaşın altındaki, 10 yıllık tahmini kardiyovasküler hastalık riski \geq %20 veya kardiyovasküler ölüm riski (SCORE modeli temelinde) %5 ve üzerinde olan hipertansif hastalarda statin tedavisini düşünmek mantıklı gibi görünmektedir. Hipertansif hastalarda statin uygulamasının yararları arasında, kan basıncında biraz azalmanın bulunabilmesine ilişkin bildiriler vardır;⁷⁶¹ ancak ASCOT⁷⁶⁰ ve PHYLLIS³⁹⁰ çalışmalarında antihipertansif tedaviye statin eklenmesine, ayrıca belirgin bir kan basıncını düşürücü etki eşlik etmemiştir. Hedef düzeyler serum total ve LDL kolesterol için, sırasıyla <5 mmol/L (190 mg/dL) ve <3 mmol/L (115 mg/dL) olmalıdır. Hastaların çoğu bu hedeflere, uygun dozlarda bir statini farmakolojik olmayan önlemlerle birlikte kullanarak erişecektir. Hedeflere erişemeyen veya HDL kolesterol veya trigliserid düzeyleri anormal olmaya devam eden (sırasıyla, örn. <1.0 mmol/L, >2.3 mmol/L) hastalarda ezetimib⁷⁶² veya başka tedaviler eklenmesi ve bir uzman servise sevk düşünülebilir.

8.2 Antitrombositler tedavi

Antitrombositler tedavinin, özellikle de düşük doz aspirinin (75-100 mg/gün) inme ve/veya miyokard infarktüsü riskini düşürdüğü, düşük kardiyovasküler riskli asemptomatik orta yaşlı bireylerden yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan hastalara kadar çeşitli topluluklarda gösterilmiştir.⁷⁶³ Bu tedaviyle ciddi vasküler olay riski yaklaşık %25 azalmaktadır. Bununla birlikte, düşük doz aspirinle uzun süreli tedavi, ekstrakraniyal majör kanama riskini yaklaşık iki katına çıkarmaktadır. Yerleşik kardiyovasküler hastalığı bulunan ve düşük doz aspirin almakta olan hastalar için, ciddi bir vasküler olayın önüne geçileceği birey sayısı, açık şekilde, majör kanama sorunu olan hasta sayısını aşmaktadır.^{764,765} Aspirinin yararlarının daha düşük riskli kişilerde kanamanın risklerinden fazla olup olmadığı belirsizdir. Bu nedenle, hipertansif hastalarda aspirin eklenmesi kararı, toplam kardiyovasküler riskle ve/veya organ hasarı bulunmasıyla uyumlu olarak verilmelidir. Hipertansif hastalara düşük doz aspirin uygulanmasının yararlarına ve olası zararlarına ilişkin kanıt, HOT çalışmasında elde edilmiştir.³¹¹ Genel olarak, çalışmada, majör kardiyovasküler olaylarda %15 ve akut miyokard infarktüsünde %36 azalma gösterilmiş, bu sırada inme üzerinde

herhangi bir etki, intraserebral kanama riskinde artış saptanmamıştır; ancak majör kanama olayı riskinde aspirinle ilişkili %65'lik bir artış belirlenmiştir. Bununla birlikte, HOT verilerinin bir altgrup analizinde,⁷⁶⁴ zarara göre daha fazla mutlak yarar olasılığı bulunan hipertansif hasta altgrupları belirlenmiştir. Serum kreatinin düzeyi >115 mikromol/L (>1.3 mg/dL) olan hastalarda kardiyovasküler olaylarda ve miyokard infarktüsünde anlamlı olarak daha fazla azalma saptanırken (-13 ve -7 olay/1000 hasta yılı), kanama riskinde anlamlı bir artış görülmemiştir. Aspirinin yararlı ve zararlı etkileri arasında olumlu bir denge, başlangıçta daha yüksek genel risk ve daha yüksek sistolik veya diyastolik kan basıncı olan hastalarda da gözlemlenirken (zararlı etki için, 1.0 ilâ 1.4 kanama/1000 hasta yılına karşı yararlı etki için, -3.1 ilâ -3.3 kardiyovasküler olay/1000 hasta yılı), başlangıç riski daha düşük olan hipertansiflerde aspirinin zararları yararlarına ağır basmıştır. Bu gözlemler, hipertansif olmayan hastaların da dahil edildiği birincil korunma çalışmalarının birkaç meta-analizi⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁹ ve çok düşük riskli kişilerin dahil olduğu büyük bir kohortla yapılan Kadınlarda Önleme Çalışmasının (Women Prevention Study) yakın zamanda yayımlanan ve aspirinin belirgin yararının olmadığını veya çok az olduğunu gösteren sonuçlarıyla da⁷⁶⁶ aynı doğrultudadır. Bu nedenle, düşük doz aspirin tedavilerinin, yalnızca toplam kardiyovasküler riski belirli bir eşğin üzerinde (10 yıl içinde %15-20) olan hastalarda yarar/zarar oranı olumludur. Serum kreatinin düzeyinde orta derecede artış olan hipertansif hastalar, toplam kardiyovasküler riski yüksek veya çok yüksek veya başlangıç kan basıncı değerleri daha yüksek olan 50 yaş ve üzerindeki hipertansif hastalar bu kategoriye girmektedir. HOT çalışmasında, düşük doz aspirinin eşzamanlı antihipertansif tedavinin kan basıncını düşürücü etkisini engellemediği de vurgulanmalıdır.⁷⁷⁰ Yararlar, etkili kan basıncı kontrolü sağlanan hastalarda (neredeyse tüm hastalarda diyastolik kan basıncı \leq 90 mmHg'ydü) görülmüştür ve bu kontrolün, bazı çalışmalarda bildirilen intraserebral kanamadaki artışın önüne geçmede rol oynamış olması mümkündür.^{311,765,766-769} Bu nedenle, yüksek veya çok yüksek riskli olan hipertansif hastalarda aspirine, yalnızca etkili kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra başlanmasını önermek mantıklı gibi görünmektedir.

8.3 Glisemik kontrol

Diyabet de bozulmuş glukoz toleransı da kardiyovasküler hastalık için başlıca risk faktörleridir.⁷⁷¹⁻⁷⁷³ Bölüm 7.2'de belirtildiği gibi, hipertansiyon tip 2 diyabetli hastalarda sık görülür ve diyabetik hipertansif hastalarda toplam kardiyovasküler riskte belirgin bir artış saptanır. Ayrıca, hipertansiyonun kendisi tip 2 diyabet gelişme riskinin iki katına çıkmasıyla ilişkilidir.⁷⁷⁴ Etkili glisemik kontrol, hipertansiyonu ve diyabeti olan hastalarda büyük önem taşır. UKPDS çalışmasında, tip 2 diyabetli hipertansif hastalar esas olarak mikrovasküler komplikasyonlar açısından yoğun kan basıncı kontrolünden yarar sağlamıştır.⁷⁷⁵ Bununla birlikte, diğer çalışmalar, bozulmuş glukoz metabolizmasını normalleştirmeye yönelik daha yoğun yaşam tarzı veya ilaç girişimlerinin makrovasküler komplikasyonlara karşı da korunma sağladığını göstermiştir⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁸ ve yakın zaman önce EDIC izlem çalışması, bunun en azından tip 1 diyabette doğru olduğunu göstermiştir.⁷⁷⁹ Makro ve mikrovasküler komplikasyonlarla ortalama HbA1c arasında doğrudan bir ilişki mevcut-

tur ve altındaki düzeylerde riskin artık azalmadığı bir HbA1c eşik değerine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır. Diyabet tedavisi kılavuzlarına göre tedavi hedefleri, yemek öncesi plazma glukoz konsantrasyonları için ≤ 6.0 mmol/L (108 mg/dL) (birkaç ölçüm ortalaması) ve glikozillenmiş hemoglobinin için %6.5'in altı olarak belirlenmiştir.^{168,781} Tiazid diüretiklerinin ve -blokerlerin glukoz metabolizması üzerinde bilinen etkisi nedeniyle, bu antihipertansif ilaçların glukoz toleransı bozuk olan kişilerde kullanımı antidiyabetik ilaçlara daha erken ve daha yoğun başlanmasını gerektirebilir.^{316,331} Sıkı kan glukozu kontrolünün kardiyovasküler yararlarına ilişkin ek bilgi, tip 2 diyabetli hastalarla yürütülen büyük ölçekli iki rastgele yöntemli çalışma olan ACCORD (www.accord-trial.org) ve ADVANCE⁷⁸² tamamlandıktan sonra elde edilecektir. Bu çalışmalarda sıkı kan basıncı kontrolünün ek korucuyu etkileri de araştırılmaktadır.

9. Hipertansiyonun ikincil formlarına yönelik tarama ve tedavi

Hipertansif erişkinlerin küçük bir bölümünde kan basıncı yükselmesinin özgül bir nedeni saptanabilir. Hipertansiyonun ikincil formlarına yönelik basit bir tarama klinik öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar araştırmalarıyla yapılabilir. Ayrıca, şiddetli bir kan basıncı yükselmesi, ani başlangıçlı veya kötüleşen hipertansiyon ve ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren kan basıncı, ikincil bir hipertansiyon formunu düşündürür. Bu vakalarda, aşağıda ana hatlarıyla verildiği üzere, tanıya yönelik özgül işlemler gerekli olabilir.

9.1 Renal parankimal hastalık

Renal parankimal hastalık ikincil hipertansiyonun en sık rastlanan nedenidir. Fizik muayenede, üst batında iki taraflı kitle saptanması, polikistik böbrek hastalığıyla uyumludur ve abdominal ultrason muayenesini gerektirir. Günümüzde böbrek ultrasonu, böbreklerin anatomik yönden araştırılmasında intravenöz piyelografinin yerini tamamen almıştır. Intravenöz piyelografi, potansiyel olarak nefrotoksik kontrast maddesi enjeksiyonunu gerektirirken, ultrason invazif değildir ve böbrek boyutu ve biçimi, kortikal kalınlık, idrar yolu obstrüksiyonu ve böbrek kitleleri hakkında gerekli bütün anatomik veriyi sağlar.⁷⁸³ İdrarda protein, eritrosit ve lökositin değerlendirilmesi ve serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi, renal parankimal hastalığa yönelik uygun işlevsel tarama testleridir.^{784,785} Bu testler hipertansiyonu olan tüm hastalara uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 3.4). Tekrarlanan ölçümlerde idrar analizi ve serum kreatinin konsantrasyonu normale renal parankimal hastalık dışlanabilir. Eritrosit ve lökosit bulunması, idrarın mikroskopik incelemesiyle doğrulanmalıdır. Renal parankimal hipertansiyona yönelik tarama testleri pozitifse, böbrek hastalığı için ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır.

9.2 Renovasküler hipertansiyon

Renovasküler hipertansiyon, ikincil hipertansiyonun en sık rastlanan ikinci nedenidir ve uzmanlaşmış merkezlerde yapılan ölçümlerde, kan basıncı yüksekliği saptanan erişkin hastalardaki

prevalansı yaklaşık %2'dir.⁷⁸⁶ Bunun nedeni, ekstrarenal arterlerde bir veya birden çok darlıktır ve bu, ileri yaştaki toplulukta sıklıkla aterosklerotik bir yapıdadır. Fibromusküler displazi toplam vakaların %25'e varan oranını oluşturur ve genç erişkinlerde en sık rastlanan türdür. Ani başlangıçlı veya kötüleşen hipertansiyon, ayrıca tedavisi giderek güçleşen yüksek kan basıncı bu durumu akla getirir. Renal arter darlığı bulguları arasında, lateralizasyonla birlikte abdominal brui, hipokalemi ve böbrek işlevinin giderek azalması yer alır. Ancak bu bulgular renovasküler hipertansiyonu olan çok sayıda hastada bulunmaz. Ultrasonla böbreğin uzunlamasına çapının belirlenmesi, tarama işlemi olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, renal arter darlığı için tanı koydurucu olarak kabul edilen, iki böbrek arasında 1.5 cm'nin üzerindeki bir uzunluk farkına renovasküler hipertansiyonlu hastaların yalnızca %60-70'inde rastlanır.⁷⁸⁷ Renkli Doppler ultrasonografi renal arter darlığını, özellikle de damarın çıkışına yakın yerdeyse sıklıkla saptayabilir⁷⁸⁸ ve ayrıca, anjiyoplasti ve stent uygulaması sonlanımına ilişkin tahmin faktörü olan direnç indeksinin belirlenmesine de olanak sağlar. Renal vaskülatürün nefes tutularak çekilen üç boyutlu gadolinyum kontrastlı manyetik rezonans anjiyografisi, renovasküler hipertansiyon için tercih edilen tanı işlemidir.⁷⁸⁹ Benzer bir duyarlılıkta diğer görüntüleme yöntemi, spiral bilgisayarlı tomografidir; ancak kontrast madde uygulamasını ve görece yüksek X ışını dozlarının kullanımını gerektirir. Renal arter darlığı kuşku güçlüyse, doğrulama için intraarteriyel dijital substraksiyon anjiyografi yapılmalıdır. Bu invazif işlem, renal arter darlığının saptanmasında hâlâ altın standarttır. Renal ven renin oranının saptanması birden çok kateterizasyonu gerektirir ve kabul edilebilir bir düzeyde duyarlılık ve özgüllük, yöntemin invazifliğini ve karmaşıklığını telafi etmez. Dolayısıyla, bir tarama yöntemi olarak tavsiye edilemez.

Renovasküler hipertansiyonu olan hastaların tedavisi, farklı tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran büyük ölçekli uzun süreli sonlanım çalışmalarının sınırlı sayıda olması ve tek tek hastalarda, böbrek revaskülarizasyonuna kan basıncı yanıtının öngörülmesinin güç olması nedeniyle tartışmalı bir konudur.⁷⁸⁶ Bununla birlikte, mevcut veriler aşağıdaki tavsiyeleri haklı çıkarmaktadır: 1) yanıt vermeyen hipertansiyon (uygun dozlarda bir diüretik de dahil olmak üzere en az üç ilaç verilmesine rağmen yüksek kan basıncı değerleri) ve böbrek işlevinde ilerleyici bir gerileme revaskülarizasyon için endikasyondur; 2) farklı görüşler olmakla birlikte, cerrahi revaskülarizasyon günümüzde daha ender uygulanmaktadır ve yerini giderek anjiyoplastiye bırakmaktadır;⁷⁹⁰ 3) tek başına anjiyoplasti, fibromusküler displazide tercih edilen tedavidir; buradaki uygulama sonrasında tedavi başarısı oranı yüksektir (kan basıncının kalıcı normalleşmesi veya ilaç tedavisine daha fazla yanıtı gösteren değerlerle azalması).^{787,791} Başarı oranı, restenoz insidansının daha yüksek olduğu aterosklerotik hastalıkta daha düşüktür;⁷⁹¹ ancak restenoz stent uygulamasıyla azaltılabilir ve dolayısıyla günümüzde stent uygulaması, aterosklerotik yapıdaki renovasküler darlıklarda uygulanan anjiyoplastiye neredeyse düzenli olarak eklenmektedir. 4) Tıbbi tedavi bazı çalışmalarda anjiyoplastiyle karşılaştırılmış⁷⁹²⁻⁷⁹⁴ ve bunların meta-analizi anjiyoplastinin mütevazı ancak anlamlı bir üstünlüğünü göstermiştir.⁷⁹⁵ Bununla birlikte, bu işlemin sonucu büyük oranda hekimin becerisine ve deneyimine dayanmaktadır ve tıbbi tedavi, aterosklerotik renovasküler hastalığı olanlarda çok önemli olmaya devam etmek-

tedir. Böbrek işlevi korunmuşsa, kan basıncı kontrolü sağlanabiliyorsa, renal arter darlığı çok fazla değilse veya uzun süreli (örn. >10 yıl) hipertansiyon öyküsü varsa, tercih edilen seçenek olarak görülmelidir. Aterosklerotik lezyonların ilerleme riski yüksek olduğundan, bunların tedavisi yaşam tarzında yoğun değişiklikler, düşük doz aspirin, statin ve çoklu antihipertansif ilaç uygulamasından oluşur. Uygun dozlarda bir tiazid diüretigi, bir kalsiyum antagonisti, iki taraflı renal arter darlığı dışında olasılıkla bir renin-anjiyotensin blokleri eklenerek kullanılmalıdır. Bu tedavi renovasküler hastalığı olanların çoğunda kan basıncını düşürebilir. Başlıca risk, darlık alanının ötesinde perfüzyon basıncındaki belirgin düşüş nedeniyle böbrek işlevinin akut kötüleşmesi ve serum kreatinin düzeyinin yükselmesidir. Bu, bir renin-anjiyotensin sistemi blokleri kullanıldığında daha sık görülür; ancak serum kreatinindeki değişim, tedavi kesildiğinde normalde geri döner.

9.3 Feokromositoma

Feokromositoma çok ender görülen bir ikincil hipertansif durumdur (kan basıncı yüksek olan tüm vakaların %0.2-0.4'ü) ve tahmini yıllık insidansı milyonda 2-8'dir.⁷⁹⁶ Bu durum, kalıtsal veya edinilmiş olabilir. Hipertansiyon tüm feokromositoma vakalarının yaklaşık %70'inde saptanır, kararlı veya paroksizmal (baş ağrısı, terleme, çarpıntı veya solukluk gibi semptomlarla ortaya çıkar) formları eşit oranda görülür. Tanı, plazma veya idrar katekolaminlerinde ya da metabolitlerinde artış saptanmasına dayanır ve tümörün yerini belirlemek için tasarlanmış işlevsel görüntüleme işlemleri öncesinde yapılması gereken farmakolojik testlerle desteklenebilir. En yüksek duyarlılık düzeyine (%97-98) erişen test, idrar fraksiyone metanefrinleriyle birlikte plazma serbest metanefrinlerinin ölçülmesidir. Bununla birlikte, rutin tanıda plazma serbest metanefrinlerinin ölçümü yer almadığından, idrardaki fraksiyone metanefrinlerin ve idrardaki katekolaminlerin ölçümü tercih edilen tanı yöntemi olmaya devam etmektedir.⁷⁹⁷ Çok yüksek değerler başka testi gerektirmez.⁷⁹⁸ Öte yandan, plazma veya idrar değerleri yalnızca ılımlı düzeyde yükseldiğinde, klinik olarak güçlü feokromositom kuşkusu olsa da, glukagon veya klonidin ile, sırasıyla, uyarı veya baskılama testleri yapılabilir; ancak biyokimyasal test sonuçlarının sınırda olması durumunda (ve farmakolojik testlere yanıtın sınırlı özgüllüğü dikkate alındığında) çok sayıda klinisyen doğrudan görüntüleme yöntemlerini kullanmayı tercih etmektedir.⁷⁹⁹ Glukagon testi, hormon enjeksiyonundan sonra kan basıncındaki belirgin artışları önlemek için, hasta bir α -adrenoreseptör antagonistiyle etkili şekilde tedavi edildikten sonra yapılmalıdır. Plazma katekolaminlerinde belirgin bir azalma olduğunda klonidin baskılama testi negatif olarak kabul edilir.⁸⁰⁰

Feokromositoma tanısı konulduktan sonra, tümörün yerinin belirlenmesi zorunludur.⁸⁰¹ Tümörlerin %95'i adrenal bezlerde veya yakınındadır ve bunlar sıklıkla büyük boyutlu olduğundan bazen ultrasonla saptanabilir. Bununla birlikte, en duyarlı yöntemler (%98-100), BT ve özellikle manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG); ancak ikincisinin özgüllüğü düşüktür (%50). BT taraması veya MRG'yi tamamlayıcı olarak meta-iyodobenzilguanidin kullanılarak izotop taraması, ekstraadrenal feokromositomaları ve %10'u kötü huylu feokromositoma metastazının yerini belirlemede veya BT veya MRG ile yeri belirlenen fe-

okromositomaları işlevsel olarak doğrulamada yararlı olabilir. Feokromositoma insidansında artışla ilişkili çeşitli ailesel bozukluklar bulunmaktadır ve bunlar arasında birden çok endokrin neoplazi tip 2 (MEN2), von Hippel-Lindau hastalığı (VHL) ve nörofibromatoz tip 1 yer almaktadır. Ailesel paragangliomalar da feokromositomayla birlikte kümelenir. Bu nedenle, özellikle feokromositoma kalıtsal sendromlarla ilişkiliyse, hastalara ve aile üyelerine genetik test yaptırılmaları tavsiye edilir. Günümüze kadar, beş gende, feokromositomayla ilişkili ailesel bozukluklara yol açan germ soyu mutasyonları tarif edilmiştir.⁸⁰² Kesin tedavi için tümörün çıkarılması gerekir. Cerrahi girişim öncesinde hasta uygun şekilde hazırlanmalıdır. Bunun için bir α -adrenoreseptör blokleri uygulanmalıdır ve bu blokerle uygun tedaviden sonra -blokerlere başlanabilir. Bundan sonra, bu günlerde sıklıkla laparoskopik olarak yapılan cerrahi eksizyon, ancak uygun sıvı replasmanı yapıldıktan sonra gerçekleştirilebilir. Feokromositoma uzun süreli maruz kalma, basınç natriüresi ve venokonstriksiyonla birlikte önemli hacim kaybına neden olduğundan, bu gereklidir.

9.4 Birincil aldosteronizm

Birincil aldosteronizm son yıllarda hipertansiyon tedavisinde önemli tartışma alanlarından biri haline gelmiştir. Bunun nedeni, seçilmemiş birincil hipertansiflerde yapılan farklı çalışmalarda prevalansının %1 ile %11 arasında değişmesidir.^{803,804} Bir tarama testi olarak, serum potasyum düzeylerinin belirlenmesi önemli olarak kabul edilir; ancak yalnızca az sayıda hastada hastalığın erken evresinde hipokalemi saptanacaktır.^{805,806} Birincil aldosteronizm vakalarının %30'una, kadınlarda daha sık ve çocuklarda daha seyrek görülen adrenal adenomlar yol açar. Vakaların %70'ine ise adrenal hiperplazi neden olur; adrenal karsinom ve otozomal baskın bir hastalık olan glukokortikoidle iyileştirilebilir aldosteronizme bağlı vaka ender görülür.⁸⁰⁶ Kan basıncı profili, tedaviye dirençli orta veya belirgin düzeyde yükselmeyi gösterir. Glukokortikoidle iyileştirilebilir hipertansiyon yaşamın erken evresinde ve sıklıkla çocuklukta ortaya çıkar. Birincil aldosteronizmin feokromositoma, hiperparatiroidizm ve akromegaliyle ilişkisi vardır. Yalnızca kıskırtılmamış hipokalemi veya gerçekten dirençli hipertansiyonu olan hastaların birincil aldosteronizm yönünden değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir.⁸⁰⁷ Dirençli hipertansiyonda ve kıskırtılmamış hipokalemi bu durumdan kuşulanmalıdır. Fludrokortizon baskılama testi (4 gün süreyle hormon uygulamasının plazma aldosteron düzeyini eşik değer altına düşürmede başarısız olması) ve standartlaştırılmış koşullarda aldosteron ve renin düzeylerinin ölçümü ile doğrulanabilir.⁸⁰⁸ Son yıllarda aldosteron-renin oranını ölçme yönünde bir eğilim vardır.⁸⁰⁹ Ancak ileri yaşta kişilerde veya siyah ırktan hastalarda aldosteron düzeyi yüksek veya renin düzeyi düşük olabilir. Yüksek aldosteron-renin oranı, yüksek potasyumun aldosteron salınımı uyardığı kronik böbrek hastalığında ve artmış aldosteron düzeylerine yol açan nadir genetik mutasyon durumlarında da gözlemlenir. On bin üç yüz doksan altı hastanın dahil olduğu 19 çalışmanın bir meta-analizinde, aldosteron-renin oranında yüksek değişkenlik saptanmıştır. Hastaların %5.5 ilâ %39'unda yüksek oranlar gözlemlenmiş; ancak adenomlar, hastaların yalnızca %0 ilâ %6.5'inde belirlenmiştir.⁸¹⁰ Bu ölçümlerin yararı, bu nedenle tartışmalıdır. Böbreküstü bezleri, günümüzde genellikle BT, manyetik rezonans

görüntüleme veya radyoaktif işaretli kolesterol kullanılan izotop teknikleriyle incelenmektedir. Bununla birlikte, BT veya manyetik rezonans görüntülemede saptanan adenomlar, hiperplaziye bağlı da çıkabilir. Zona glomerulozanın nodüler hiperplazisi işlevsel adenomlar varken bile bildirildiğinden ve gözlemlenen adenomlar da aslında işlevsel olmayabileğinden, yalancı pozitif sonuçların görece sık olması beklenebilir.⁸¹¹ Bu da, eğer görüntüleme yöntemi kullanılıyorsa, yöntemi desteklemek için adrenal venöz örneklemenin gerekli olabileceği anlamına gelmektedir. Bu yapılmadığı takdirde, yalnızca BT'ye dayanıldığında, hastaların %25'inde gereksiz adrenalektomi gerçekleştirilmiş olacağına öne süren bildirimler bulunmaktadır.⁸¹² Kuşku bir adenomu cerrahi olarak çıkarmada kullanılan teknik, laparoskopik adrenalektomidir. Serilerde ölüm bildirilmemektedir, morbidite en düşük düzeydedir ve cerrahi girişim sonrası hastanede kalış süresi ortalama 2.6 gündür. Cerrahi girişim öncesinde veya adrenal hiperplazide, spironolakton gibi bir aldosteron antagonistisiyle tedavi tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, ilacın jinekomasti gibi yan etkilerle ilişkili olması yararlılığını azaltabilir. Bu durumda, eplerenon düşünülebilir; ancak tavsiye edilen dozlardaki etkisi spironolaktonunkinden daha düşüktür.⁸¹³

9.5 Cushing sendromu

Cushing sendromu toplam topluluğun <%0.1'ini etkilemektedir.⁸¹⁴ Hipertansiyon çok sık rastlanan bir bulgudur ve bu tür hastaların %80'inde bildirilir; çocuklarda ve ergenlerdeki hastalıkta, hipertansiyon prevalansı %50'dir. Sendromu genellikle, hastanın tipik vücut görünümü düşündürür. Yirmi dört saatlik idrarda kortizol atılımının belirlenmesi en pratik ve güvenilir tanı testidir ve 110 mmol'ü (40 mikrog) aşan bir değer Cushing sendromunu kuvvetle düşündürür. Tanıyı doğrulamak için 2 günlük düşük doz deksametazon baskılama testi (sekiz doz, her 6 saatte bir 0.5 mg) veya gecelik deksametazon baskılama testi (saat 23:00'da 1 mg) yapılır. İki günlük testte, ikinci gün, idrarda günde 27 mmol'den (10 mikrog) yüksek kortizol atılımı, Cushing sendromunu gösterir. Aynı tanı, gecelik testte plazma kortizol konsantrasyonunun, saat 8:00'da 140 mmol/L'nin (5 mikrog/dL) üzerinde olması durumunda geçerlidir. Normal bir sonuç Cushing sendromu olasılığını dışlar. Yakın zaman önce, gece yarısı/gece yarısından sonra serum veya tükürük kortizol düzeyinin belirlenmesi tanı için daha basit bir yöntem olarak önerilmiştir.⁸¹⁵ Sendromun çeşitli şekillerini birbirinden ayırt etmek için başka testlerin ve görüntüleme işlemlerinin kullanılması gerekir.

9.6 Obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) respiratuar hava akımında yineleyen kesilme epizotlarıyla tanımlanır. Bunun nedeni uyku sırasında üst hava yollarının inspiratuar çöküştür ve sonucunda, oksijen satürasyonunda azalma meydana gelir.⁸¹⁶ Obez hastaların, özellikle de geleneksel ilaç tedavisine dirençli hipertansiyonu olanların tanımlanmasında obstrüktif uyku apnesini göz önüne almak önemlidir.⁷³⁶⁻⁷³⁹ Ayrıca, ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde "non-dipper" olarak sınıflandırılan hipertansif hastalar obstrüktif uyku apnesi yönünden araştırılmalıdır. Bul-

gu ve semptomlar arasında gündüz uyuklama hali, konsantrasyonda bozulma, dinlendirmeyen ve huzursuz uyku, uyku sırasında boğulma epizotları, tanık olunan apneler, noktüri, iritabilite ve kişilik değişiklikleri, libido azalması ve motorlu taşıt kazalarında artış yer almaktadır. Kuşku olduğunda, geçerliliği sınanmış anketlerden biri kullanılmalıdır: Epworth Uyukluluk Ölçeği veya Berlin Anketi. Polisomnografi, uykuda bozulan nefes alıp vermeyi değerlendirmede altın standart olmaya devam etmektedir. Apne-hipopne indeksi (bir saatteki apne veya hipopne olaylarının sayısı) sendromun varlığının ve şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılır. Beş ile 10 arası bir apne-hipopne indeksi hafif apneye işaret ederken, 15-30 orta şiddette apneyi ve 30'un üzeri şiddetli apneyi gösterir. Tedavi edilmeyen obstrüktif uyku apnesinin kardiyovasküler işlev ve yapı üzerinde, çeşitli mekanizmalar (sempatik aktivasyon, oksidatif stres, enflamasyon ve endotel işlevi bozukluğu dahil) aracılığıyla doğrudan ve zararlı etkileri olabilir.⁷³⁸ Sendrom, hipertansif hastaların büyük bir oranında yüksek kan basıncına katkıda bulunabilir; presör etkiye, olasılıkla, refleks kardiyovasküler regülasyonda bir kusur ve endotel işlevi bozukluğu yol açmaktadır.⁸¹⁹ Obez kişilerde kilo verme sendromu hafifletir; yine pozitif basınç cihazı kullanmak da sendromda düzelleme sağlar.

9.7 Aort koarktasyonu

Aort koarktasyonu çocuklarda ve genç erişkinlerde hipertansiyonun ender görülen bir şeklidir. Tanı sıklıkla fizik muayene ile konulur. Zaman içinde sürekli hale gelebilecek bir diyastol ortası üfürüm, göğüs duvarının ön kısmında ve ayrıca sırtta duyulur. Femoral nabız alınmaz veya radyal nabza göre daha geç alınır. Üst ekstremitelerde hipertansiyon saptanmasıyla eşzamanlı olarak alt ekstremitelerde kan basıncı düşüktür veya ölçülemez. Düzeltme veya stent uygulaması sonrasında, özellikle erişkinlerde, hemodinamik ve vasküler etkiler nedeniyle hipertansiyon devam edebilir ve birçok hastada antihipertansif tedaviye devam etmek gerekebilir.

9.8 İlaça bağlı hipertansiyon

Kan basıncını yükseltebilen madde veya ilaçlar arasında aşağıdakiler yer alır: meyan kökü, oral kontraseptifler, steroidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, kokain ve amfetaminler, eritropoietin, siklosporinler, takrolimus. Klinik öyküsü alınırken hastaya kullandığı ilaçlar sorulmalı ve kan basıncını yükseltebilecek ilaç kullanımı dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

10. İzlem (Kutu 22)

İlaç titrasyonu evresinde, erişilen kan basıncıyla veya yan etkilerin ortaya çıkmasıyla uyumlu olarak, seçilen tedavi rejimini ayarlamak (ilaç dozunun yükseltilmesi, başka ilaçların eklenmesi, dozun düşürülmesi veya ilacın kesilmesi) için hastalar sık (örn. 2-4 haftada bir) görülmelidir. Bu evrede, hastaya kan basıncını evde kendi kendine ölçmesi öğretilerek, doz titrasyonu veya hedefe erişme konusunda yardımcı olunabilir. Hedef kan basıncı düzeyi ve düzeltilebilir tüm risk faktörlerinin kontrolü de dahil, tedavi hedeflerine bir kez erişildikten sonra, ziyaretlerin sayısı önemli ölçüde azaltılabilir. Kardiyovasküler riski düşük ve kan

Kutu 22 Hastaların izlenmesi

- KB kontrolü için titrasyon, KB değişiklikleri ve yan etkilerin ortaya çıkmasıyla ilgili olarak tedavi rejimini değiştirmek amacıyla, sık ziyaret yapılmasını gerektirmektedir.
- Hedef KB'ye bir kez erişildiğinde, ziyaretlerin sayısı önemli ölçüde azaltılabilir. Ancak aşırı uzun aralar tavsiye edilmez çünkü bu durum, hasta uyumu açısından yaşamsal önem taşıyan, iyi doktor-hasta ilişkisini olumsuz yönde etkileyebilir.
- Düşük riskli veya 1. derece hipertansiyonu olan hastalar 6 ayda bir görülebilir ve evde düzenli KB ölçümleri bu aralığı daha da uzatabilir. Yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda ziyaretler daha sık olmalıdır. Antihipertansif yanıt değişken ve girişime uyum düşük olduğundan, bu durum, yalnızca ilaç dışı tedavi almakta olan hastalar için de geçerlidir.
- İzleme ziyaretleri geridönüslü tüm risk faktörlerinin kontrolünün sürdürülmesini ve organ hasarı durumunun kontrol edilmesini hedeflemelidir. Sol ventrikül kitlesinde ve karotis arter duvarında tedaviyle indüklenen değişiklikler yavaş oluştuğundan, bu incelemeleri 1 yıldan daha kısa aralıklarla gerçekleştirmek için bir neden yoktur.
- Doğru tanı konulmuş hastalarda tedavinin kesilmesini genellikle hipertansif durumun geri dönmesi izlediğinden, hipertansiyon tedavisi yaşam boyu devam etmelidir. Uzun süreli kan basıncı kontrolü sonrasında düşük riskli hastalarda, özellikle de ilaç dışı tedavi başarıyla uygulanabiliyorsa, mevcut tedavinin dikkatli bir şekilde, azaltma yönünde titrasyonu denenebilir.

basıncındaki yükselme hafif düzeyde olan hastalar 6 ayda bir görülebilecekken, başlangıç kan basıncı düzeyi daha yüksek olan veya kardiyovasküler riski yüksek veya çok yüksek olan hastalar daha sık görülmelidir. İlaç dışı tedavi alan hastalarda da aşağıdaki nedenlerle daha sık izleme ziyaretleri gerekir: 1) bu girişim türünde uyum düşüktür,^{500,584} 2) kan basıncı yanıtı değişkendir⁸²⁰ ve 3) bu tedavi pekiştirmeyi ve başarısızlık durumunda zamanında ilaç uygulamasına geçmeyi gerektirir.

Evde kan basıncı ölçümü ziyaretler arasını uzatmaya olanak sağlayabilir ve yeni teknolojiler, örneğin evde ölçülen kan basıncı değerlerinin hekimin muayenehanesine telefonla bildirilmesi, izlem ziyareti şemasını daha basitleştirebilir ve hastanın tedaviye bağlılığını daha da artırdığı gösterilmiştir.⁸²¹ Bununla birlikte, genel olarak, izlem ziyaretlerinin arasının çok açılması tavsiye edilmez çünkü iyi doktor-hasta ilişkisi tedavi için yaşamsal önem taşımaktadır ve sık ziyaretler bunu korumaya yardımcı olmaktadır. Altı ay içinde kan basıncı hedeflerine erişilmemesi durumunda veya daha önce sağlanmış olan iyi düzeydeki kan basıncı kontrolü yetersiz hale gelirse, hipertansiyon konusunda uzman bir hekime veya bir hipertansiyon kliniğine sevk düşünülmelidir. Bunun önemli güçlükler içerdiği bilinmekle birlikte, izlemde organ hasarının belirli aralıklarla değerlendirilmesinin avantajı olabilir, çünkü gerilemenin veya ilerleme olmamasının prognoza ilişkin olumlu anlamları olabilir (Bölüm 4.5). Kesin bir takvim verilemez, ancak protein atılımında teda-

viye bağlı değişikliklerin haftalar içinde ortaya çıkmasının beklenileceğini akılda tutmak yararlıdır.⁴⁷³ Öte yandan, sol ventrikül hipertrofindeki değişiklikler genellikle bir yıldan önce belirgin değildir ve bu süreden sonra bazı değişiklikler olur.³⁵⁷ Doğru şekilde hipertansif tanısı konulmuş hastalarca tedavinin bırakılması sonrasında, kan basıncı, er ya da geç, tedavi öncesindeki yüksek düzeylerine geri döner. Bununla birlikte, uzun süreli kan basıncı kontrolü sonrasında, kullanılan ilaç dozu ve sayısında, özellikle yaşam tarzına ilişkin önlemlere katı şekilde uyan hastalarda dikkatli ve kademeli bir azaltma girişiminde bulunmak mümkün olabilir. Bunun yapılabilmesinin nedeni, kan basıncı kontrolünün anatomik vasküler değişiklikleri (örn. arteriolar yeniden biçimlendirme [remodelling]), en azından kısmen geri döndürebilmesidir.⁴⁷⁶ Bununla birlikte, tedavide "basamaklı azaltma" girişimleri tedbirli bir şekilde yapılmalı ve kan basıncı değerleri devamlı olarak izlenmeli, tercihan evde izleme sonuçlarıyla ilişkilendirilmelidir.

11. Kılavuzların uygulanması**Tıbbi pratikte uzman tavsiyeleriyle kötü kan basıncı kontrolü arasındaki boşluğun kapatılması**

Hipertansiyonun majör bir kardiyovasküler risk faktörü olduğuna ve kan basıncını düşürme stratejilerinin riski önemli ölçüde azalttığına ilişkin çok sayıda kanıtın varlığına rağmen, çeşitli kıtalarda ve çeşitli Avrupa ülkelerinde⁸²² gerçekleştirilen çalışmalar tutarlı bir şekilde göstermektedir ki 1) hipertansif kişilerin dikkat çekici bir bölümü durumlarının farkında değildir veya farkındaysa da, tedavi uygulamamaktadır^{605,823} ve 2) tedavinin reçetelenmesinden ve hastaların uzman veya pratisyenlerce izlenmesinden bağımsız olarak, kan basıncı hedeflerine ender olarak erişilmektedir.^{824,825} Sistolik kan basıncı kontrolü özellikle seyrek ve diyabetlilerde ve çok yüksek riskli hastalarda önerilen daha düşük değerlere (<130 mmHg) neredeyse istisnai durumlarda erişilebilmektedir.⁸²⁵ Bu durum yüksek kan basıncının hem dünyada hem de sanayileşmiş ülkelerde neden önde gelen ölüm ve kardiyovasküler morbidite nedeni olmaya devam ettiğini açıklamaktadır. Hipertansiyonun saptanmasına olanak sağlayan işlemlerin toplumun daha geniş bir kesimine yaygınlaştırılması ve etkili tedavi için çok daha fazla sayıda hastanın "yakalanması" yönündeki güçlü gereksinimi de vurgulamaktadır (Kutu 23).

Şimdiki kılavuzların amacı bu hedefe erişmeye yardımcı olmaktır. Bununla birlikte, tek başına kılavuzları hazırlamak, yukarıdaki sorunlara yanıt vermek için yetersizdir. Eğitimi ve denetlemeyi içeren sürekli bir uygulama süreci de olmalıdır. Kılavuzların başarıyla uygulanması, tıp çalışanlarının kılavuzların tam potansiyelini gerçekleştirmek için uyumlu çaba içinde olmalarını gerektirmektedir. Hipertansiyonla ilgili olarak Avrupa ülkeleri arasında yaklaşımlar farklı olabilir. Bazı ülkelerde, hipertansiyonun saptanması ve kontrolü dahil kardiyovasküler hastalığın önlenmesi birinci basamakta, pratisyen hekimlerin/aile hekimlerinin ve bu konuya yoğunlaşmış hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının sorumluluğu altındadır. Diğer ülkelerde uzmanlar ve hastane hekimleri daha yoğun rol oynayabilir. Bu nedenle, uluslararası bir uzman kurulunun yayımladığı kılavuzlar, yerel kültürel yapıya, sosyoekonomik duruma ve sağlık sisteminin örgütlenmesine göre ulusal düzeyde uyarlanmalıdır.

Tedaviye uyum nasıl artırılır

- Hastaya hipertansiyonun riski ve etkili tedavinin yararı hakkında bilgi verin.
- Tedavi hakkında yazılı ve sözlü açık talimatlar verin.
- Tedavi rejimini, hastanın yaşam tarzına ve gereksinimlerine uygun şekilde belirleyin.
- Mümkünse, günlük alınacak ilaç sayısını azaltarak tedaviyi basitleştirin.
- Hastalığa ilişkin bilgiyi ve tedavi planlarını hastanın partneri veya ailesiyle paylaşın.
- Evde kendi kendine KB ölçümü ve hatırlatma sistemleri gibi davranışsal stratejilerden yararlanın.
- Yan etkilere (belirli belirsiz dahi olsa) büyük önem verin ve gerekli durumlarda ilaç dozlarını veya tipini değiştirmeye hazırlıklı olun.
- Hastayla tedaviye bağlı kalma konusunda diyalog içinde olun ve sorunları hakkında bilgi edinin.
- Güvenilir destek sistemi ve hastanın ödeyebileceği fiyatlar sunun.

Şimdiki kılavuzların ulusal hipertansiyon dernekleri ve birliklerince yaygın olarak kabul görmesi, yaklaşımın hayata geçirilmesini pratikte teşvik etmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için bir ön koşuldur. Bu bağlamda, şimdiki kılavuzlar, Dördüncü Avrupa Ortak Görev Grubu (Fourth Joint Task Force of European) ve diğer Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi Dernekleriyle (Societies of Cardiovascular Disease Prevention) yakın işbirliği içinde hazırlanmıştır.⁷¹ Bu nedenle, bunların tavsiyeleri, 2007'de yayımlanacak olan Dördüncü Ortak Görev Grubu Kılavuzları'ndaki tavsiyelerle uyum içindedir. Ayrıca, ESH ve ESC'nin, Ortak Önleme Komitesi'nde, klinik pratikte kardiyovasküler hastalığa karşı korunmayla ilgilenen dernekler platformunun bir üyesi olması da önemlidir. Platformdaki diğer dernek veya birlikler şunlardır: Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society), Avrupa Diyabet Çalışması Birliği (European Association for the Study of Diabetes), Uluslararası Diyabet Federasyonu-Avrupa, (International Diabetes Federation-Europe), WONCA-Europe (Avrupa Pratisyen Hekimlik/Aile Hekimliği Derneği), (WONCA-Europe [European Society of General Practise/Family Medicine]), Avrupa Kalp Ağrı ve Uluslararası Davranışsal Tıp Derneği (European Heart Network ve International Society of Behavioural Medicine). Bu işbirliği yaşamsal önem taşır çünkü pratisyen hekim/aile hekimleri, mensubu oldukları derneklerin katılımıyla geliştirilen kılavuzları daha büyük olasılıkla kabul etmekte ve kullanmaktadır.

Kılavuzların başarıyla uygulanması tavsiyeler ve uygulama arasına giren engellerin farkında olmayı gerektirir. İlk engel, hekimlerin bilgisi ve kabul etmesidir. Hekimlere verilen kılavuzların sayıca çokluğu, bunların çok fazla sayıda bilimsel dernek, yerel kuruluş, sağlık hizmeti sunan ajanslar tarafından çoğaltılmasıyla bilgiyi tehlikeye düşürmektedir. Tavsiyeler arasındaki küçük farklılıklar dahi kafa karışıklıklarına neden olmaktadır ve bazı kılavuzların uzmanların bilimsel yanlılığından veya ilaç endüstrisi veya özel ya da kamusal sağlık hizmeti sunan kuruluş-

lardan aşırı etkilenmiş olabileceği düşüncesi kuşku yaratmaktadır. Ayrıca, hekimler doğru olarak, görevlerinin çoğunlukla, birbirinden farklı bireyleri tedavi etmek olduğunun farkında olsalar da, kılavuzlar, zorunluluk nedeniyle tıbbi durumları genel olarak ele almaktadır. Bu, 2003 ESH/ESC Kılavuzları 3 hazırlanırken dikkatle göz önüne alınmıştır ve bunların büyük ölçüde bilgilendirici ve minimum düzeyde reçeteye yönelik olmasının tercih edilmesi, kabul görmelerinde önemli bir neden olabilir. Bu güncel kılavuzlar hazırlanırken bu tercihe sadık kalınmıştır.

Uygulamaya karşı engeller yalnızca klinisyenle değil, hastayla da ilgilidir. Yaşam tarzı değişikliklerine bağlı kalma ve birden çok ilaca uzun süreli uyum başlıca sorunlardır. Yaşam tarzı değişiklikleri çok sık olarak bir uygulama hedefi olarak değil, bir tavsiye nesnesi ve ilaç tedavisinin maliyetlerine karşı ucuz bir alternatif olarak algılanmıştır; ancak davranışsal tıp alanında uzmanların kılavuzluğunda, pahalı bir profesyonel yaklaşıma sıklıkla gerek duyulmaktadır.

Hasta ve doktor dışında, sağlık sisteminin kendisi de bir engel teşkil edebilir. Gerçekten de, sağlık hizmeti sunanlar bazen yanlış olarak hipertansiyon tedavisini birkaç dakikalık muayene ziyaretleri konusu olarak görmektedir ve hekimlere buna göre geri ödeme yapılmaktadır. Kılavuzlar sıklıkla maliyeti düşürmenin bir yolu olarak görülmekte ve keyfi sınır değerlere göre tanımlanmış yüksek riskli durumlar için geri ödemeler sınırlanmaktadır. Bu nedenle, politikacılar ve sistemin örgütlenmesinden sorumlu olan herkes kapsamlı bir koruma programı geliştirilmesine katılmalıdır.

Kurul, bu kılavuzları yayımlamanın kendi başına fark yaratmayabileceğinin, ancak daha kapsamlı bir kanıt dayalı koruyucu tıp stratejisinin bir parçası olarak yardımcı olabileceğinin farkındadır. Kılavuz aşağıdaki durumlarda yararlı olabilir:

- arteriyel hipertansiyonun saptanması ve kontrolüne katılan tüm taraflar arasında görüş birliği,
- eğitim ve uygulamalı eğitim için bir temel,
- ulusal görev gruplarının bu kılavuzları ulusal sağlık politikaları ve mevcut kaynaklarla uyumlu olarak benimsemesi ve/veya uyarlaması için bir şablon,
- hipertansiyon kontrolünde en uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesine yönelik bilimsel kanıtlar temelinde bir referans noktası,
- sağlık ekonomisi amaçlarına yönelik iyi bir temel.

EK:**GÖREV GRUBU ÜYELERİ**

Giuseppe Mancia, Başkan^a, Guy De Backer Başkan^b, Anna Dominiczak^c, Renata Cifkova^d, Robert Fagard^e, Giuseppe Germano^f, Guido Grassi^g, Anthony M. Heagerty^h, Sverre E. Kjeldsenⁱ, Stephane Laurent^j, Krzysztof Narkiewicz^k, Luis Ruilope^l, Andrzej Rynkiewicz^m, Roland E. Schmiederⁿ, Harry A.J. Struijker-Boudier^o, Alberto Zanchetti^p

^aUniversity of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milan, İtalya; ^bDepartment of Public Health, University Hospital, Ghent, Belçika; ^cUniversity of Glasgow, Glasgow, İngiltere; ^dInstitute for Clinical Experimental Medicine, Prag, Çek Cum-

huriyeti; ^eCatholic University, Leuven, Belçika; ^fUniversity La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Roma, İtalya; ^gUniversity of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, İtalya; ^hUniversity of Manchester, Manchester, İngiltere; ⁱUllevaal University Hospital, Oslo, Norveç; ^jPharmacology Department, Hopital European Georges Pompidou, Paris, Fransa; ^kDepartment of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonya; ^lHospital 12 de Octubre, Madrid, İspanya; ^mDepartment of Cardiology, Medical University of Gdansk,

Gdansk, Polonya; ⁿMedizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Almanya; ^oDept. of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, Hollanda; ^pUniversity of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, İtalya

Kaynaklar için Kısaltmalar

KÇ: kontrollü çalışma; KL: kılavuz/uzman görüşü; MA: meta-analiz; GÇ: gözlemsel çalışma; RÇ: rastgele yönlü çalışma; D: derleme

Kaynaklar

- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993;**11**: 905–918. GL.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;**17**:151–183. GL.
- Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**:1011–1053. GL.
- Top 10 papers published. *The Scientist* 2005;**19**:26. OS.
- ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;**21**:1779–1786. GL.
- Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002;**23**:1148–1152. GL.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;**335**:765–774. MA.
- Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977;**237**: 255–261. GL.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980;**140**:1280–1285. GL.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;**335**:827–839. MA.
- Prospective Studies Collaboration. 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. MA.
- European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg. RV.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;**275**:1571–1576. OS.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from Hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;**275**:1557–1562. OS.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;**326**:381–386. OS.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;**334**:13–18. OS.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;**365**:217–223. OS.
- Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;**25**:73–79. OS.
- 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, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;**289**:2363–2369. OS.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;**360**:1347–1360. RV.
- Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;**17**(Suppl 5):S29–S36. RV.
- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**: 673–680. OS.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbohm T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;**355**: 865–872. MA.
- Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;**13**: 392–400. OS.
- 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. OS.
- Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;**20**: 145–151. MA.
- Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1085–1089. MA.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;**27**: 2588–2605. GL.
- Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961; 1–151. RV.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;**42**:1206–1252. GL.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing Hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;**287**:1003–1010. OS.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to Hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;**358**: 1682–1686. OS.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.

- N Engl J Med* 2001;**345**:1291–1297. OS.
34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders- Elsevier; 2007. pp. 571–575.
 35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;**13**(Suppl 1):S3–S10. OS.
 36. 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. OS.
 37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;**144**:1058–1065. OS.
 38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;**116**:1713–1724. OS.
 39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;**24**: 837–843. OS.
 40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;**45**:1072–1077. OS.
 41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;**112**:3384–3390. OS.
 42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;**15**:254–273. OS.
 43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;**16**: 1407–1414. GL.
 44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601–1610. GL.
 45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;**286**:180–187. OS.
 46. 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, Thomssen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**: 987–1003. OS.
 47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**: 1983–1992. GL.
 48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971;**27**:37–42. RV.
 49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;**285**:2486–2497. GL.
 50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;**114**:2850–2870. RV.
 51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;**16**:31–41.
 52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. 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.
 53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004;**18**:453–459. OS.
 54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**:664–670. OS.
 55. 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. OS.
 56. 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 long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;**166**:529–535. OS.
 57. 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. OS.
 58. 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. OS.
 59. 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. OS.
 60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;**24**:775–781. OS.
 61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;**16**:895–899. MA.
 62. Benetos A, Rudnicki 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. OS.
 63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2313–2321. OS.
 64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; **113**:1489–1494. OS.
 65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;**24**: 603–610. GL.
 66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;**129**:585–588. OS.
 67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;**19**:796–800. OS.
 68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;**30**:1267–1273. OS.
 69. 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. OS.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952. OS.
 71. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; in preparation. GL.
 72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96–104. OS.
 73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16:1585–1592. OS.
 74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Genesini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155–161. OS.
 75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848. GL.
 76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001;322:531–536. GL.
 77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19: 1755–1763. OS.
 78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;4: 148–156. OS.
 79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007;25:1087–1094. OS.
 80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493–1502. OS.
 81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–1470. OS.
 82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22–29. OS.
 83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81: 528–536. OS.
 84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981–1989. OS.
 85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81–S84. OS.
 86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251–254. OS.
 87. 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. *JAMA* 1999;282: 539–546. OS.
 88. 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. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;348:2407–2415. OS.
 89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777–1783. OS.
 90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663–1666. OS.
 91. 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. *Hypertension* 2005;46:156–161. OS.
 92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort 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. OS.
 93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499–504. OS.
 94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240–245. OS.
 95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006;354:2368–2374. RV.
 96. 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. OS.
 97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;10:385–391. OS.
 98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469–473. OS.
 99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597–601. OS.
 100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8: 311–315. OS.
 101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994;12: 1035–1039. OS.
 102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397. RV.
 103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183–2189. OS.
 104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793–801. OS.
 105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149–154. OS.
 106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243–250. OS.
 107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65–68. OS.
 108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395–400. OS.
 109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequ-

- ency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;**313**:1315–1322. OS.
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;**29**:992–996. MA.
111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;**1**:795–797. OS.
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide 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. OS.
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J. editor *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1–55. RV.
114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;**92**:3201–3205. OS.
115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004;**109**:2507–2510. OS.
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;**32**:965–971. OS.
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002;**89**:27A–33A. RV.
118. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989;**21**:429–433. OS.
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;**11**:1133–1137. OS.
120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; **102**:1536–1541. OS.
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;**1**:3–11. OS.
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS.
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;**67**:723–727. MA.
124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995;**13**:1377–1390. OS.
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;**32**: 255–259. OS.
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;**10**:798–803. OS.
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;**16**:971–975. OS.
128. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed Hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997;**10**:58–67. OS.
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;**259**:225–228. OS.
130. 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. OS.
131. 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. OS.
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;**9**:209–215. OS.
133. 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. OS.
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat Hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:508–515. OS.
135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;**98**:1892–1897. OS.
136. 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 treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;**102**:1139–1144. OS.
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;**291**:1342–1349. OS.
138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;**45**:203–208. OS.
139. 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 PAMELA population. *Circulation* 2001;**104**:1385–1392. OS.
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat Hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;**20**:639–644. OS.
141. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory Hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;**107**:1297–1302. OS.
142. Lurbe E, Torro I, 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. OS.
143. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension*. Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104–122. RV.
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;**36**:533–553. GL.
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;**99**:1831–1836. OS.
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;**63**:737–743. OS.
147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;**7**: 234–241. CT.
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991;**5**: 69–75. OS.
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; **20**:337–339. OS.
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992;**116**:203–210. OS.
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992;**69**:225–228. OS.
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995;**75**:53–57. OS.
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in

- the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996;**9**: 915–923. OS.
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998;**16**: 1215–1217. RV.
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007;**49**:55–61. OS.
156. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002;**89**:536–540. OS.
157. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994;**23**(Suppl 1):1168–1171. OS.
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006;**97**:240–244. OS.
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;**28**:31–36. OS.
160. 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. OS.
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiological mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;**38**:1–9. OS.
162. O' Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension*. Elsevier; 2006. Vol 23:3–19. pp.
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;**17**:118–123.
164. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;**95**:1827–1836.
165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003;**21**:1299–1305.
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. 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. RT.
167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;**19**:214–219. RT.
168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136. GL.
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;**103**:1813–1818. OS.
170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;**355**:2631–2639. OS.
171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;**107**:391–397. OS.
172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;**108**:414–419. OS.
173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;**22**: 1597–1604. OS.
174. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998;**16**:1871–1878. RV.
175. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;**10**:254–270. RV.
176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;**12**:61–70. RV.
177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;**104**:545–556. RV.
178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial Hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;**35**:898–903. OS.
179. De Leeuw PW, Ruijlope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2459–2464. RT.
180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raji L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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. GL.
181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;**286**: 421–426. OS.
182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, Beveers 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. OS.
183. 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. OS.
184. 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. OS.
185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;**106**: 1777–1782. OS.
186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004;**43**(Suppl. 1):S16–S33. RV.
187. 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. OS.
188. 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. OS.
189. 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. OS.
190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;**87**(Suppl II): II56–II65. OS.
191. 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. OS.
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The ro-

- le of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;**128**:262–269. OS.
193. 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. OS.
194. 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. OS.
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;**292**: 2343–2349. OS.
196. 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. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;**44**:459–464. OS.
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;**107**: 565–570. OS.
198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;**85**: 164–171. OS.
199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;**59**:256–262. OS.
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;**63**:1391–1398. OS.
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;**57**: 450–458. OS.
202. 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. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;**7**:79–108. GL.
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and mal-function by antihypertensy treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18, pp. 184–223. RV.
204. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;**43**:731–738. OS.
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;**93**: 259–265. OS.
206. 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. OS.
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115–1140. GL.
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006;**23**:817–828. OS.
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;**296**:2209–2216. OS.
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;**24**(suppl 6):41. (abstract). OS.
211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; **93**:54–58. OS.
212. 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. OS.
213. 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. OS.
214. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1788–1793. OS.
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;**41**: 218–223. OS.
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;**151**:412–418. OS.
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;**10**:657–664. OS.
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984;**69**: 775–782. OS.
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;**110**:552–557. RT.
220. 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. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. 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. RT.
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004;**22**: 1201–1212. RT.
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;**16**:1667–1676. RT.
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;**344**:1608–1621. RV.
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; **270**:465–469. OS.
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;**87**:119–128. OS.
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;**41**:523–530. OS.
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Rubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arte-

- rial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:716–721. OS.
228. 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. RV.
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;**34**:1203–1206. OS.
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;**39**:10–15. OS.
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001;**19**:921–930. OS.
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;**22**:523–526.
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;**103**:1238–1244.
234. 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. OS.
235. 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.
236. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;**349**:465–473. RV.
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;**104**:2673–2678. OS.
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;**106**:653–665. OS.
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;**20**:1671–1674. RV.
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;**353**:999–1007. OS.
241. 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.
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;**67**:2089–2100. GL.
243. 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. OS.
244. Culeton 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. OS.
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;**335**:1682–1683. RV.
246. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;**2**:962–967. RV.
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;**20**:353–355. RV.
248. Arnlöv 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. OS.
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes 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. OS.
250. 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. RT.
251. 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. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. 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. OS.
252. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004;**22**:1635–1639. RV.
253. 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, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;**144**:172–180. OS.
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;**197**: 332–343. OS.
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001;**2**:702–706. OS.
256. 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. OS.
257. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with Hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;**9**:547–551. OS.
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;**287**:1153–1159. OS.
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;**358**:1134–1140. OS.
260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semiautomatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;**49**:912–917.
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;**24**:889–894.
262. 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. OS.
263. 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. OS.
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997;**28**: 1158–1164. OS.
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996;**27**:2262–2270. OS.
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;**33**:21–25. OS.
267. 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. OS.

268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;**61**:1531–1534. OS.
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000;**34**:1126–1129. OS.
270. 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 dementia. *Lancet* 1996;**347**:1141–1145. OS.
271. 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. OS.
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;**274**:1846–1851. OS.
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; **19**:1–7. RV.
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005;**23**:1113–1120. RV.
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;**162**: 2046–2052. CT.
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;**22**:847–857. CT.
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;**134**:629–636. CT.
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;**202**:1026–1034. RT.
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; **291**:97–104. RT.
280. SHEP Collaborative 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. RT.
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;**338**:1281–1285. RT.
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;**1**:1349–1354. RT.
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**: 1033–1041. RT.
284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;**350**:757–764. RT.
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;**16**:1237–1245. CT.
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;**16**:1823–1829. CT.
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;**293**:1145–1151. RT. 288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of Hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;**304**: 405–412. RT.
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;**108**:710–717. RT.
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;**69**:725–732. RT.
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;**1**:1261–1267. RT.
292. 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. MA.
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;**21**:1055–1076. MA. 2
94. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;**355**: 865–872. MA.
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;**126**:761–767. MA.
296. 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. MA.
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;**24**: 2131–2141. MA.
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;**356**:1955–1964.
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;**141**: 614–627. MA.
300. 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. RT.
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;**23**:2157–2172. RT.
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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. RT.
303. 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, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. 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. RT.
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;**23**:641–648. CT.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihyper-

- tensive agents on cardioprovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2217–2225. RT.
306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;**351**:2058–2068. RT.
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;**21**:875–886. RT.
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; **345**:861–869. RT.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Collaborative Study Group. 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. RT.
310. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;**18**(Suppl A):7A–14A. MA.
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;**351**:1755–1762. RT.
312. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;**307**:976–980. RT.
313. 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 (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:611–616. RT.
314. 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**:175–1756. RT.
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvstensen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359–365. RT.
316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;**317**:713–720. RT.
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S. African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;**285**:2719–2728. RT.
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. 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. RT.
319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;**61**:1086–1097. RT.
320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:645–652. RT.
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to doubleblind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;**356**:366–372. RT.
322. The ALLHAT Officers, Coordinators 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. RT.
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;**289**:2073–2082. RT.
324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;**12**:160–167. RT.
325. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;**34**:1129–1133. RT.
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;**27**:181–191. RT.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for Hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;**348**: 583–592. RT.
328. 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.
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;**25**:951–958. MA.
330. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906. RT.
331. 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. RT.
332. 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, Opail 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. RT.
333. 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. RT.
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanai K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with Hypertension and other cardiovascular disease (Jikei

- Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;**369**:1431–1439. RT.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Larragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork 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. RT.
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004;**329**:1248–1249. RV.
337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006;**24**: 1681–1682. RV.
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; **26**:2381–2386. MA.
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/ TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;**148**:52–61. RT.
340. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;**360**:752–760. RT.
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–1896. RT.
342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;**355**:1582–1587. RT.
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;**366**:1545–1553. MA.
344. Hypertension: management of Hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. www.nice.org.uk/CG034 www.nice.org.uk/CG034.
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004;**13**:330–334. RV.
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;**293**:1595–1608. CT.
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; **20**:2293–2300. RT.
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;**115**:41–46. MA.
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijsns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;**19**:303–309. RT.
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;**104**:1248–1254. RT.
352. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001;**19**(Suppl 2):S92. (abstract). RT.
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;**23**:1091–1098. CT.
354. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;**98**:2037–2042. RT.
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nyström F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human Hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;**19**:1167–1176. RT.
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential Hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;**20**:1855–1864. RT.
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;**110**: 1456–1462. RT.
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzberger G, Battegay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;**17**: 660–667. RT.
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;**23**: 2063–2070. RT.
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;**22**:1623–1630. RT.
361. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;**108**:1831–1838. RT.
362. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005;**18**:1563–1569. RT.
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;**18**:1465–1475. RT.
364. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;**13**: 1091–1095. OS.
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;**15**:1021–1028. OS.
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;**21**:20–23. RV.
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of

- myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381. (abstract). RT.
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Winberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006;15:198–206. CT.
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22: 1597–1604. OS.
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684–690. RT.
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61–66. RT.
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003;145:993–998. RT.
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:633–640. RT.
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23: 1589–1595. OS.
375. 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. OS.
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of Hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;25: 15–23. RV.
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719. RT.
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;24:S3 (abstract). RT.
379. Verme 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. RT.
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Yusuf S. CHARM Investigators. 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. RT.
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–557. RT. 3
82. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242–1248. OS.
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;106: 331–336. RT.
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46–50. RT.
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G. on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT 1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29–38. RT.
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933–1940. MA.
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–443. RT.
388. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH. on behalf of the PREVENT IT Investigators; PREVENT IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649–653. RT.
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol- Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103: 1721–1726. RT.
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. on behalf of PHYLLIS Investigators. 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. RT.
391. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–2954. CT.
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309–1316. RT.
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102: 1503–1510. RT.
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation* 2001;103:919–925. CT.
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT.
396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002;20: 1589–1596.
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancina G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005;23:1203–1209. CT.
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:387–397. RV.
399. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:959–965. OS.
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–926. RT.
401. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with

- mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003;**16**:439–444. RT.
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;**17**: 1050–1055. RT.
403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;**19**:214–219. RT.
404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;**49**:389–400. RV.
405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; **112**:1644–1650. CT.
406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006;**24**:1907–1914. MA.
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeau S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissevey V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998;**352**:1347–1351. RT.
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;**18**:1052–1059. RT.
409. Goldstein G, Materson BJ, Chushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmer FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;**15**: 361–369. RT.
410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993;**12**:300–305. RT.
411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; **24**(Suppl 3):S73–S77. RT.
412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;**44**:411–415. CT.
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;**59**:863–868. RT.
414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of Hypertension in older adults. *BMJ* 1996;**312**:801–805. CT.
415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;**366**:2026–2033. MA.
416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;**367**: 899–900.
417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitors. *Lancet* 2006;**367**:900.
418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;**20**:2099–2110. RV.
419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in *Hypertension and diabetes*. *J Hum Hypertens* 2006;**20**:239–253. RT.
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**(5 Suppl 1):S1–290. GL.
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:2426–2439. CT.
422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**(Suppl 2):B54–B64. RT.
423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006;**19**: 1241–1248. RT.
424. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**365**:939–946. RT.
425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Scherthner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3027–3037. CT.
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. 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. MA.
427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998;**317**:703–713. RT.
428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253–259. RT.
429. 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. *Br Med J* 2000;**321**: 412–429. OS.
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;**349**:1857–1863. RT.
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**:936–942. RT.
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;**351**:1941–1951. RT.
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;**41**:1063–1071. RT.
434. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456–1462. RT.
435. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**: 870–878. RT.
436. Schjoed KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;**70**:536–542. RT.
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of

- renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;**19**: 511–519. RT.
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;**165**:936–946. CT.
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005;**42**(Suppl 1):S42–S49. RT.
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;**29**:595–600. CT.
441. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;**106**:672–678. RT.
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; **23**:2055–2061. RT.
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;**41**:1021–1026. RT.
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;**17**:259–266. RT.
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;**22**: 1613–1622. RT.
446. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;**361**: 117–124. RT.
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**:597–601. RT.
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of reninangiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;**321**:1440–1444. RT.
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;**28**:273–277. RT.
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:8–20. MA.
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;**68**: 1190–1198. RT.
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**:3038–3045. RT.
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991;**121**:1268–1273. OS.
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**16**: 434–444. CT.
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;**24**:3–10. RV.
456. Norris K, Bougouigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:739–751. RT.
457. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;**21**:1563–1574. RT.
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;**22**:1453–1458. MA.
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic Hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;**95**: 29–35. CT.
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;**369**:201–207. MA.
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:705–708. RT.
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;**286**:1882–1885. RT.
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;**362**:759–766. RT.
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;**355**:1551–1562. RT.
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;**105**:132–137. RV.
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;**33**:1130–1134. OS.
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; **326**:681. OS.
468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003;**26**:848–854. CT.
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;**43**: 963–969. OS.
470. Almgren T, Willemsen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated Hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS.
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; **50**:272–298. MA.
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;**96**:39F–44F. RT.
473. 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 di-

- abetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;**45**:281–287. OS.
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;**134**:370–379. MA.
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;**60**:228–234. OS.
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;**354**:1685–1697. RT.
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;**363**:2049–2051. CT.
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with Hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:547–551. OS.
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;**21**:1635–1640. OS.
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;**24**:1201–1208. OS.
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Wa-eber B, Wedel H. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;**21**:797–804. CT.
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999;**318**:1730–1737. MA.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1529–1538. MA.
484. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997;**30**:1–6. OS.
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;**22**:435–445. MA.
486. 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. OS.
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. 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. MA.
488. Samuelsson OG, Wilhelmson LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990;**8**:547–555. OS.
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987;**5**:489–498. OS.
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;**298**:1552–1556. CT.
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;**160**:621–627. MA.
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;**20**:1461–1464. RV.
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wager G, Ruilope LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;**41**:431–436. RT.
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001;**19**(Suppl 3):S33–S40. RV.
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:704–712. RV.
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;**14**:809–811. RV.
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;**19**:819–825. OS.
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003;**21**: 2207–2209. RV.
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005;**7**:324–326. RV.
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;**24**:215–233. MA.
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;**288**:2880–2883.
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;**10**: 495–499.
503. 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.
504. 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.
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974;**87**: 558–564.
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;**13**:1209–1215. OS.
507. 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. OS.
508. 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.
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997;**15**: 245–249. OS.
510. Primates 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. OS.
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;**5**: 71–77. RV.
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;**309**:901–911. OS.
513. 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. OS.
514. 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.
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;**160**:939–944. MA.
516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991;**83**:1194–1201. OS.
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;**343**: 139–142. MA.
518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;**24**:946–955. RT.
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1561–1568. RT.
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997;**315**:973–980. RV.
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995–2001. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1961–1967. OS.
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;**319**:1523–1528. MA.
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006;**14**:101–132. RV.
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, Hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;**2**:159–170. RV.
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;**27**:1033–1039. OS.
526. 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. RT.
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;**10**(Suppl 5):S42–S45. RV.
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. www.who.int. RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**(Suppl 2): S643–S651. MA.
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;**279**:1383–1391. MA.
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;**42**:1093–1099. RV.
532. Robertson JJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003;**9**:1–22. RV.
533. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989;**A11**: 1011–1024.
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;**38**:321–325. OS.
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002;**106**: 1957–1961.
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997;**29**:802–807.
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;**47**:296–308. GL.
538. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. *The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press; 2006. RV.
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. 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. RT.
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;**88**:523–533. MA.
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;**20**:1493–1499. MA.
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;**153**:1429–1438. MA.
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;**21**:785–796. RV.
544. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004;**22**:73–80. RT.
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999;**12**:84–92. MA.
546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;**15**:691–696. MA.
547. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004;**92**:335–340. OS.
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a lowglycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;**292**:2482–2490. OS.
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;**293**: 1468–1471. RT.
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;**32**:710–717. OS.
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;**28**: 37–41. OS.
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;**1**:347–362. OS.
553. 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. MA.
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;**153**:849–858. CT.
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;**134**:1–11. RT.
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for Hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;**128**:81–88. OS.
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and Hypertension incidence in overweight people with highnormal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;**157**:657–667. RT.
558. Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR,

- Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of Hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985;**253**:657–664. RT.
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of Hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;**279**:839–846. RT.
560. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;**328**:533–537. OS.
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;**46**:667–675. OS.
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;**33**:S484–S492. OS.
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;**23**:251–259. MA.
564. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;**15**:567–569. RV.
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005;**127**:1072–1073. GL.
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;**12**:326–331. GL.
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**: 1927–1936. MA.
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;**37**:250–254. RV.
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2002;**20**:1879–1886. RT.
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Gierd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;**24**:1405–1412. RT.
571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;**24**:1397–1403. RT.
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000;**160**: 825–831. CT.
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410. RV.
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;**25**:747–750. RV.
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;**283**:1967–1975. RT. 577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;**69**:1503–1506. RV.
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;**25**:217–226. RT.
579. 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. RT.
580. 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. RT.
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratz P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;**46**:569–576.
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;**324**: 1098–1104. OS.
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; **14**:196–209. RV.
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;**21**:973–985. RV.
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;**16**:1685–1691.
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of Hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;**18**:1691–1699. OS.
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;**326**:1427. MA.
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of Hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;**8**:189–192. RT.
589. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;**14**:241–247. RV.
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;**353**:2008–2013. OS.
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;**123**:481–487. OS.
592. Helderma JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;**32**:106–111. OS.
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;**273**:1135–1143. RV.
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;**20**:125–130. RT.
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; **362**:767–771. RT.
596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1275–1282. OS.
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*

- 2006;8(Suppl A):A72 (abstract). MA.
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;**17**:793–801. RT.
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;**353**:793–796. MA.
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;**21**: 2409–2417. RT.
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for Hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;**279**: 1903–1907. MA.
602. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic Hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;**288**:1491–1498. CT.
603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1175–1180. CT.
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993;**87**: 631–636. RV.
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of Hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;**20**:1297–1302. OS.
606. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2004–2009. OS.
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW *et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS.
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;**285**:685–688. OS.
609. Mancia G. The association of Hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005;**42**(Suppl 1):S17–S25. RV.
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;**364**:685–696. RT.
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;**324**:699–701. RT.
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition, Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;**14**:31–37. CT.
613. Bathl P, Chalmers J, Powersl W, Beilini L, Davisl S, Lenfantl C, Mancial G, Neall B, Whitworthl J, Zanchettl A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;**21**:665–672. GL.
614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; **34**:1699–1703. RT.
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;**23**:455–458. RT.
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S. The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005;**23**:649–655. RT.
617. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A. CASCADE ConsortiumThe association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;**44**: 625–630. OS.
618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;**34**:1126–1129. OS.
619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;**348**:1215–1222. OS.
620. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano- Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;**20**:519–524. OS.
621. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;**4**: 487–499. RV.
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;**13**(Suppl 1):S3–S10. RV.
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007;**25**:307–313. OS.
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:951–958. OS.
625. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;**141**:693–704. MA.
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781.
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: populationbased estimates. *Am J Cardiol* 1998;**82**:2N–9N. OS.
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:1638–1645. RV.
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of Hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;**28**:752–759. OS.
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1832–1839. MA.
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;**1**:33–42.
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;**39**:794–798. OS.
633. Lawes CMM, Vander Hoom S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;**24**:413–422. OS.
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;**96**:308–315. OS.
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;**59**:91G–94G. RV.
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Out-

- comes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;**24**: 2163–2168. CT.
637. 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. OS.
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, 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. OS.
639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant Hypertension in young women is related to previous Hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997;**90**:571–575. OS.
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998;**11**:1111–1115. RV.
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:914–919. OS.
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969;**36**:67–76. OS.
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:1925–1929.
644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;**33**:90–95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968;**2**:193–199. OS.
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968;**2**:199–205. OS.
647. Masi AT, Dudgate M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970;**72**:111–121. RV.
648. Han W-S, 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. MA.
649. Curtis KM, Mohlajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;**73**:179–188. MA.
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1965–1976. OS.
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;**69**:89–97. RV.
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;**23**:2269–2276. OS.
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998;**8**:39–45. OS.
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988;**6** (Suppl):S614–S616. OS.
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;**11**:507–514. OS.
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;**14**:729–736. OS.
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;**40**:629–636. OS.
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002;**161**:409–415. OS.
659. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;**273**:199–208. RT.
660. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;**135**:1–8. OS.
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;**153**: 1201–1209. OS.
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993;**153**:73–79. OS.
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001;**135**:229–238. OS.
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;**280**:605–613. RT.
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:321–333. RT.
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868. CD004143.pub2. MA.
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;**27**:994–1005. GL.
668. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:1689–1712. GL.
669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of 15 mm Hg to a level .90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**: 787–792. GL.
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;**6**:355–370. GL.
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;**349**:7–10. OS.
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:521–526. OS.
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990;**301**:1198.
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;**347**:139–142. OS.
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;**357**:131–135.
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;**24**:761–781. GL.
677. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;**157**:907–919. GL.

678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software, 2000. MA.
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials offish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:382–395. RT.
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford, Update Software, 2000. MA.
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;**4**:227–237. RV.
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:960–967. RT.
683. Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate Hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:718–722. RT.
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;**355**:81–82. RV.
685. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;**355**:87–92. MA.
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of Hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999;**318**:1332–1336. GL.
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;**11**:749–757. RV.
688. Lydakis C, Lip Gy, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;**12**:541–547. OS.
689. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**359**:1877–1890. RT.
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:1233–1238. OS.
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of Hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003;**326**:845–851. OS.
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;**288**:2709–2716. OS.
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;**93**:136–141. OS.
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;**112**:666–673. OS.
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;**26**:861–867. OS.
696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;**28**:2013–2018. OS.
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;**257**:503–513. OS.
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;**257**:454–460. OS.
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;**22**:1991–1998. OS.
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;**45**:1978–1982. OS.
701. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;**20**:323–331. OS.
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;**47**:881–886. OS.
703. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;**23**:875–882. OS.
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005;**44**:1232–1238. OS.
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; **23**:1589–1595. OS.
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;**111**:1805–1812. RV.
707. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;**21**:810–817. RV.
708. Mancica G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
709. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;**2**(Suppl 6):515–209S. GL.
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RH, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;**102**:2284–2299. GL.
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003;**107**:3109–3116. GL.
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393–403. RT.
713. 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. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**:1343–1350. RT.
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;**142**:611–619. RT.
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;**2**:275–280. RV.
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;**11**:1258–1265. RV.
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scher-

- hag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13. RT.
718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:821–826. MA.
719. Rocchini AP. Obesity Hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;**10**:287–294. RV.
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;**29**:2592–2597.
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;**48**:219–224. MA.
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD005061. RV.
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;**22**: 2253–2261. RV.
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;**109**:2054–2057.
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368**:1096–1105. RT.
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289. RT.
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006;**15**:135–150. RV.
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**:1389–1397. RT.
729. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;**353**:2121–2134. RT.
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;**295**:761–775. RT.
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006;**368**:1160–1172. RT.
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: [http:// clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/). RT.
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;**368**:919–928. RT.
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;**82** (1 Suppl):222S–225S. RV.
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;**19**:2063–2070. OS.
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;**19**:2271–2277. OS.
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**:201–214. RV.
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;**7**:435–440. RV.
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; **24**:205–208. RV.
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;**9** (Suppl 1):19–24. RV.
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;**46**: 481–487. RT.
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;**25**: 891–894. OS.
743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;**22**:2217–2226. OS.
744. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006;**24**(Suppl 4):S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant Hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD editor. Textbook of Hypertension. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp.1233–1248. RV.
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular Hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;**301**:1273–1276. OS.
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant Hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;**12**:1297–1305. OS.
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964;**62**:497–515. OS.
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of Hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958;**27**: 117–154. OS.
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;**3**(Suppl 3):405–407. OS.
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;**13**: 915–924. OS.
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;**96**: 34F–38F. RV.
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006;**8**:390–396. RV.
754. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**: 2307–2313. MA.
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997;**16**: 107–115. RV.
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22. RT.
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1623–1630. RT.
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic 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. RT.
759. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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. RT.
760. 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. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003;**361**:1149–1158. RT.
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;**4**:277–285. RV.
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**:467–494. RV.
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**: 71–86. MA. 764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; **20**:2301–2307. CT.
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:331–337. RT.
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;**352**:1293–1304. RT.
767. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;**136**: 161–172. MA.
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;**326**:1419. RV.
769. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;**85**:265–271. MA.
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;**20**: 1015–1022. RT.
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229–234. OS.
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434–444. OS.
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;**40**:680–686. OS.
774. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; **342**:905–912. OS.
775. 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. RT.
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;**290**:486–494. RT.
777. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**:383–393. RT.
778. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977–986. RT.
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**353**:2643–2653. CT.
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;**21**:360–367. OS.
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;**16**:716–730. GL.
782. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001;**19**(Suppl):S21–S28. RT.
783. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors, *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV.
784. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;**33**:1004–1010. GL.
785. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;**40**:115–120. OS.
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Blackh & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier, 2007, pp. 93–105. RV.
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;**344**: 431–442. RV.
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliigel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;**50**:1288–1292. OS.
789. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;**135**:401–411. MA.
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;**23**(Suppl 3):S23–S29. RV.
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;**75**:373–383. RV.
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;**31**:823–829. RT.
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;**12**:329–335. OS.
794. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in O'tveld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on Hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;**342**:1007–1014. OS.
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;**114**:44–50. MA.
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006;**24**: 2331–2339. RV.
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:553–558. OS.

798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994;**15**:356–368. RV.
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;**43**:907–910. RV.
800. Sjöberg RJ, Sircic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1193–1197. RV.
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:479–491. RV.
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;**31**:45–60. RV.
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porter E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2293–2300. OS. 8
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'nonselective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;**21**: 2149–2157. OS.
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983;**74**:641–651. RV.
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;**339**:1828–1834. RV.
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;**22**:863–869. RV.
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;**21**:315–318. OS.
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986;**113**:564–569. OS.
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens* 2006;**8**:887–893. RV.
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:4526–4533. OS.
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV.
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensinaldosterone system in the management of Hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;**25**:25–35. RV.
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;**367**:1605–1617. RV.
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3746–3753. RV.
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;**334**:99–104. RV.
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;**320**: 479–482. OS.
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**: 1875–1882. OS.
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. *Secondary hypertension: Sleep Apnea*. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV.
820. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989;i: 399–402. RT.
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005;**11**(Suppl 1):34–36. OS.
822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;**22**:11–19. RV.
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of Hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;**26**: 60–69. OS.
824. 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. OS.
825. 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. OS.