



## Hipertansiyon

Neil R Poulter, Dorairaj Prabhakaran, Mark Caulfield

**Yüksek kan basıncı, küresel hastalık yüküne ve küresel ölüm oranlarına en büyük katkıyı sağlayan faktördür. Yüksek tansiyondan etkilenen insan sayısının ve dünya çapındaki yaygınlığının önümüzdeki on yılda artması bekleniyor. Bu nedenle, özellikle az gelişmiş ülkelerde acilen önleyici stratejilere ihtiyaç vardır ve hipertansiyon yönetimi optimize edilmelidir. Son zamanlarda hipertansiyonun bazı nadir nedenleri konusunda genetik ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak bugüne kadar tanımlanan tüm genetik lokusların kan basıncı üzerindeki toplam etkisi küçüktür. Bu nedenle, temel çevresel belirleyicilere yönelik müdahalelere ve denemeye dayalı tedavilerin etkili bir şekilde uygulanmasına ihtiyaç vardır. Üç ilaç kombinasyonu hastaların yaklaşık %90'ında hipertansiyonu kontrol edebilir, ancak bu ancak kaynakların hastaların tanımlanmasına izin vermesi ve ilaç dağıtımının uygun maliyetli olması durumunda mümkündür. Ayrıca her etnik grup için optimal ilaç tedavisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.**

### Epidemiyoloji

Kan basıncı normal dağılım gösteren bir biyolojik değişkendir; Dağılımın üst ucundaki değerler hipertansiyon olarak adlandırılır. Hipertansiyon tanısı, çeşitli kardiyovasküler hastalık riski ile tüm aralığı boyunca sürekli ve kademeli bir ilişkiye sahip olan bir ölçüm için keyfi bir kesme noktasına dayanmaktadır.<sup>1</sup> Ayrıca, yüksek tansiyona atfedilebilen hastalık yükünün %50'si bu keyfi kesim noktasının altındaki değerlerle ilgilidir. Hipertansiyonun pragmatik tanımı Geoffrey Rose tarafından onlarca yıl önce öne sürülmüştür; araştırma ve yönetimin zarardan çok fayda sağladığı kan basıncı düzeyidir. Çoğu ulusal ve uluslararası kılavuzda hipertansiyon tanısı için eşik, bir klinikte veya ofiste ölçülen sistolik kan basıncının en az 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının en az 90 mm Hg veya her ikisidir.

3-5

Küresel Hastalık Yüğü projesinin en son verileri, kan basıncının (sistolik > 115 mm Hg), her yıl 9,4 milyon ölüme yol açarak, küresel hastalık yüküne ve küresel ölüm oranlarına en büyük katkıyı sağlamaya devam ediyor. Bu etki büyük oranda koroner kalp hastalığı ve felç aracılığıyla sağlanmaktadır; Bu olayların her ikisine ilişkin göreceli riskler erkekler ve kadınlar için benzerdir. Bunlarla birlikte, koroner kalp hastalığı ve felçten kaynaklanan ölümlerin göreceli insidans oranları, coğrafi bölgeye göre büyük ölçüde değişmektedir; bu da muhtemelen diğer risk faktörlerinin, özellikle de dislipidemiyenin farklı birlikteliğini yansıtmaktadır. Ayrıca Birleşik Krallık'tan elde edilen kapsamlı veriler, sistolik ve diyastolik kan basıncının çeşitli kardiyovasküler son noktalar üzerindeki olumsuz etkilerinin uyumlu olmadığını ve bunların göreceli önemlerinin yaştan farklı şekilde etkilendiğini göstermektedir.<sup>8</sup>

Hipertansiyondan etkilenen insan sayısının 2000'den 2025'e kadar dünyanın tüm bölgelerinde artacağı öngörülmüyor. Bu sadece küresel nüfusun büyüyüp yaşlandığını ve dünyanın neredeyse her yerinde yaşla birlikte tansiyonun arttığını değil, aynı zamanda dünyanın %80'inden fazlasının gelişmekte olduğunu kabul edildiğini de yansıtır. Şimdiye kadar gelişim süreci, aşırı tuz, kalori ve alkol alımı gibi yüksek tansiyonun ana çevresel belirleyicilerine artan maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir.

1980 ile 2008 yılları arasında hipertansiyonun küresel yaygınlığı erkeklerde ve kadınlarda çok az bir düşüş gösterdi<sup>9</sup> Bununla birlikte, etkilenen sayılarla birlikte, nüfus dağılımındaki değişikliklerin muhtemelen sınırlı olacağı muhtemelen Sahra altı Afrika hariç, dünyanın tüm bölgelerinde 2008 ile 2015 yılları arasında yaygınlığın artması bekleniyor.<sup>9</sup>

Küresel yaygınlıkta tahmin edilen %10 civarındaki artışın bir sonucu olarak, 2000 ile 2025 yılları arasında 560 milyon ilave kişinin etkileneceği tahmin ediliyor. Dolaşım Hastalıkları 2010 yılında yüksek tansiyonun dünya çapındaki ölümlerin en büyük nedeni olduğu göz önüne alındığında, bu ihtimal göz korkutucu.

Düşük ve orta gelirli ülkelerin çoğunda, şu anda hipertansiyon prevalansını tahmin etmek için sağlam epidemiyolojik veriler mevcut değildir. Ancak mevcut en iyi veriler, yaygınlığın son yirmi yılda yüksek gelirli ülkelerde bulunan oranlara benzer oranlara yükseldiğini göstermektedir (12 ulusal ankette %16.0-36.9).<sup>10</sup>), oranların kentsel çevrede kırsal çevreye göre daha yüksek olduğu ve tedavi ve kontrol oranlarının kadınlarda erkeklerle göre daha iyi olmasına rağmen düşük olduğu belirtiliyor.<sup>12,13</sup> Sahra altı Afrika'ya ilişkin incelemelerinde Twagirumukiza ve meslektaşları, 2008 ile 2015 yılları arasında etkilenen sayılarda %68'lik bir artış öngördü; 2008 yılı itibarıyla tedavi ve kontrol oranlarının düşük olduğu rapor edilmiştir. Hindistan'da da benzer şekilde, ancak yine de optimal olmayan verilere dayanarak oldukça anlamlı bir oran elde edilmiştir.

### Arama stratejisi ve seçim kriterleri

Medline ve PubMed'i 1 Temmuz 2009'dan 30 Haziran 2014'e kadar "hipertansiyon", "kan basıncı", "epidemioloji", "nüfus", "son gelişmeler", "kurallar" gibi arama terimlerinin çeşitli kombinasyonlarını kullanarak araştırdık. "Barker hipotezi", "uterus arası programlama", "tuz alımı", "sodyum alımı", "azaltma stratejileri", "genler", "tansiyon takibi", "gelişmekte olan ülkeler", "düşük veya düşük orta gelirli ülkeler", ve "sağlık teknolojisi". Bazıları 5 yıldan daha eski olan, ilgi çekici ek çalışmalar için belirlenen makaleleri araştırıyoruz. Kaliteye ve etkiye göre filtreledik. Referans listesi hakemlerden gelen yorumlara göre değiştirildi.

Lancet 2015; 386: 801-12

Yayınlanma Çevrimiçi

30 Mart 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9)

Uluslararası Dolaşım Sağlığı Merkezi, Imperial College London, Londra, Birleşik Krallık (Prof NR Poulter FMedSci); Hindistan Kronik Hastalık Kontrol ve Halk Sağlığı Vakfı Merkezi, Yeni Delhi, Hindistan (Prof D Prabhakaran DM); ve William Harvey Araştırma Enstitüsü ve Barts'taki NIHR Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyomedikal Araştırma Birimi, Londra Queen Mary Üniversitesi, Londra, Birleşik Krallık (Prof M Caulfield FMedSci)

Yazışma:

Prof Neil R Poulter, Uluslararası Dolaşım Sağlığı Merkezi,

Imperial College Londra, Londra

W2 1LA, Birleşik Krallık

[n.poulter@imperial.ac.uk](mailto:n.poulter@imperial.ac.uk)

1969 ile 2011 yılları arasında ülke genelinde yaygınlık eğilimi erkeklerde ve kadınlarda belirgindi; kontrol oranlarının da düşük olduğu bildirildi.<sup>15</sup>

İyi epidemiyolojik verilerin mevcut olduğu durumlarda bile, nüfusa dayalı araştırmalar ve diğer araştırmalar, kan basıncı kontrolünün değişkenlik gösteren yetersiz oranlarını göstermesi açısından Afrika ve Hindistan'dan alınan bu verilerle tutarlıdır. Ancak İngiltere ve Kanada gibi bazı yüksek gelirli ülkelerde hipertansiyona yönelik farkındalık, tedavi ve kontrol oranlarında büyük gelişmeler kaydedildi.<sup>16,17</sup> Bu iyileşmeler, hem az hem de çok gelişmiş ülkelerde genç yetişkinleri ve ergenleri giderek daha fazla etkileyen ve sadece diyabetin değil aynı zamanda hipertansiyonun yaygınlığıyla ilişkilendirilen obezite salgınına rağmen meydana geldi.

Genel olarak, hipertansiyon prevalansı Afrika kökenli insanlarda Avrupa kökenlilere göre daha yüksektir, ancak bu ilişki sosyoekonomik durumla karıştırılmaktadır.<sup>20</sup> Bu da büyük ölçüde vücut kitle indeksiindeki farklılıklarla açıklanmaktadır.<sup>21</sup>

İlginç bir gözlem, bir nüfusta gelişme başladığında, yüksek sosyoekonomik katmanlarda yüksek tansiyonun ortaya çıkma eğilimi göstermesi, daha sonra gelişme ilerledikçe kan basıncının, ülkenin gelişmiş olduğu kabul edilene kadar sosyal katmanlar arasında eşitlenmesi, ilişkinin tersine dönmesi ve Düşük sosyoekonomik durum daha yüksek kan basıncıyla ilişkilidir.<sup>21</sup>

### Kan basıncı regülasyonunun patofizyolojisi

Hipertansiyon genellikle birincil (esansiyel) veya ikincil olarak sınıflandırılır. Sekonder hipertansiyon genellikle daha erken yaşta başlar, aile öyküsü yoktur ve böbrek veya endokrin bozukluk gibi açık bir nedene veya oral kontraseptif kullanımı gibi iyatrojenik bir tetikleyiciye sahiptir. Çoğu kılavuz, 40 yaşın altındaki hipertansif hastalarda ikincil nedenlerin araştırılmasını önermektedir.<sup>3-5</sup> Bunun aksine, birincil veya esansiyel hipertansiyon, yaşam tarzı ile genetik faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak çoğunlukla orta veya ileri yaşlarda ortaya çıkar.

Kan basıncı kalıtsal bir özelliktir; Kan basıncındaki varyansın tahminen %30'u genetik faktörlerle ilgilidir. Özelliklerin genetik mimarisinin anlaşılması, orta yaşlı başlangıçlı ve tiazid duyarlılığına sahip insan esansiyel hipertansiyonuna benzeyen Gordon sendromu (psödohiperaldosteronizm tip II) gibi nadir mendel hipertansif fenotiplerinde ilerlemiştir. Bu fenotip, kan<sup>22</sup> basıncının genetiğinin karmaşıklığını göstermektedir; şu ana kadar ilişkili dört lokus tespit edilmiştir. Tanımlanan ilk mutasyonlar, distal kıvrımlı tübüldeki tiazidlerin etki noktası olan sodyum klorür ortak taşıyıcısını etkileyen iki farklı serin-treonin kinazdaydı. Son zamanlarda Gordon sendromunda iki ek yol daha suçlanmıştır (Kelch 3 ve Cullin); bu bulgu, bu nadir fenotipi etkili bir şekilde temellendirir ve diğer nadir hastalıklar için fikir sağlayabilir.<sup>23,24</sup> Mendellerin çoğunun ortak özelliği

Hipertansiyon formlarının özelliği, bunların sodyum homeostazisini etkilemesidir ve çoğu durumda tanılabilir, katmanlı tıp için potansiyel sunar; örneğin, Liddle sendromu amiloride yanıt verir ve glukokortikoid ile tedavi edilebilir hipertansiyon, genellikle yüksek kan basıncıyla daha fazla ilişkili olan steroidlere yanıt verir.<sup>22</sup>

Popülasyondaki kan basıncının genetiğine ilişkin anlayışımızdaki ilerlemeler, bireysel genetik lokusların kan basıncı üzerinde küçük etkilerinin olduğunu göstermektedir (sistolik 1.0 mm Hg ve diyastolik 0.5-27 mm Hg'den az). Genom çapındaki çalışmalar artık kan basıncını etkileyen 65'ten fazla lokus tespit etmiştir.

<sup>22,25-27</sup> Bu lokusların çoğu, hipertansiyonun biyolojisi hakkındaki bilgilerimize göre kan basıncını etkilemesi beklenmeyen genleri içerir.<sup>22</sup> Toplamda bu genler felç, koroner hastalık ve sol ventriküler yapı risklerini etkiliyor ancak kan basıncını etkileyen genomik faktörleri ve yaşam tarzını birlikte değerlendiren kan basıncı ölçümünün yerini alamayacaklar. Şu ana kadar yapılan keşifler kan basıncının kalıtsallığının yalnızca %3'ünü açıklıyor.<sup>22</sup> Nitrik oksit ve natriüretik yollar gibi belirli yolları vurguladılar ve guanilat siklaz uyarıcıları gibi hipertansiyona yönelik terapötik seçenekleri geliştirmek için ilaçla tedavi edilebilir çeşitli hedefler ve ilaç yeniden konumlandırma fırsatları belirlediler.

<sup>22</sup>

Yeni nesil dizileme yaklaşımı, aldosteronun otonom aşırı salgılanmasının hipertansiyon ve hipokalemiye yol açtığı adrenal adenom ve Conn sendromunun etiyojisine ilişkin yeni bilgiler sağlamıştır.<sup>28-30</sup> Nodüler adrenal hiperplazisi olan hastaların adrenal dokusundan alınan DNA dizilimi, içe doğrultucu potasyum kanalı KCNJ5'te iki somatik fonksiyon kazanımı mutasyonu tanımladı (*Kir3-4*) aldosteron üreten adenomların yaklaşık % 40'ında. Bu mutant kanallar sodyuma normal kanallardan daha fazla geçirgendir, bu da aldosteron salgılanması ve hücre çoğalması için yeterli olan kalsiyum akışıyla sonuçlanır ve bu da adenom gelişimine yol açar. L tipi kalsiyum kanalını kodlayan genlerdeki mutasyonlar (*CACNA1D*) ve bir sodyumpotasyum adenozin trifosfatı kodlayan genlerde (*ATP1A1*) veya bir kalsiyum adenozin trifosfatı (*ATP2B3*) diğer aldosteron üreten adenomlarda bulunur.

<sup>28-30</sup>

Hipertansiyonun öne sürülen en tartışmalı nedenleri arasında intrauterin programlama son birkaç yılda sürekli ilgi görmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden elde edilen verilerin gözden geçirilmesi<sup>31</sup> annenin yetersiz beslenmesinin yüksek sistolik ve ortalama arteriyel kan basıncıyla ilişkili olduğunu, yüksek diyastolik kan basıncının ise protein yetersizliğiyle ilişkili olduğunu öne sürdü. İnsanlardaki gözlemsel verilerin gözden geçirilmesinde, erken doğumun, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yüksek tansiyonun belirleyicisi olarak önemi vurgulanmıştır.<sup>32</sup> Hipotezi büyük ölçüde destekleyen veriler dört ülkedeki yerli halklardan elde edildi.<sup>33</sup> Daha ileri bir analiz şunu önerdi:

Yüksek doğum ağırlığı, küçük çocuklarda yüksek kan basıncıyla ilişkilendirilirken, düşük doğum ağırlığına sahip çocuklara kıyasla yaşamın ilerleyen dönemlerinde düşük kan basıncıyla ilişkilendirildi. Rahim içi programlamanın kan basıncını nasıl etkileyebileceğini açıklamak için çeşitli olası mekanizmalar önerilmiştir. Düzenleyici bölgelerin metillendiği ve kapatıldığı uterodaki genlerin epigenetik modifikasyonu, potansiyel bir açıklama olarak eklenmiştir.

## Ölçüm ve teşhis

Yakın zamana kadar hipertansiyon tanısı tamamen klinikte kan basıncının ölçülmesine dayanıyordu. Kan basıncının evde veya 24 saatlik ambulator izleme yoluyla ölçülmesi lehine biriken kanıtlar, 2011 yılında Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'nün (NICE) kılavuzunda bir değişikliğe yol açtı. Klinik ölçümü karşılaştıran mevcut verilerin meta-analizi Tanıda evde ölçüm ve ambulator kan basıncı izleme, en az 14 ölçüm üzerinden yapılan ambulator kan basıncı izlemesinden elde edilen gündüz ortalamasının, tanı veya prognoz için evde veya klinikte yapılan ölçümlerden daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Ayaktan kan basıncı izlemenin değeri, Uluslararası Ambulator Kan Basıncı Veri Tabanı ve İspanyol Ambulator Kan Basıncı Kaydı verileriyle güçlendirilmiştir.

Beyaz önlük hipertansiyonunun ortadan kaldırılmasıyla hipertansiyon tanısında %25'lik bir azalmanın etkisi, birinci basamakta daha az konsültasyonla birleştiğinde ayaktan kan basıncı izlemesini maliyet etkin hale getirir; Monitörlere yapılan ilk yatırıma rağmen İngiltere'de 5 yılda 10 milyon £ tasarruf sağlandı.<sup>38</sup> Beyaz önlük hipertansiyonunun tahmini prevalansı %25, İspanya'dan gelen verilerle desteklenmektedir.<sup>39</sup> Ek olarak, uyku apnesi ile ilişkili gece hipertansiyonu veya maskelenmiş kontrolsüz hipertansiyon gibi kan basıncı fenotipleri yalnızca ambulator kan basıncı izlemesiyle tespit edilebilir. İrlanda'da, herhangi bir doğrulanmış ayaktan kan basıncı monitöründen gelen verileri işleyebilen ve hastaya anında rapor sunabilen, merkezi bir kayıt defterine bağlı eczane tabanlı bir hizmet, hem hastalar arasında popülerdir hem de bilgilendiricidir.

Evde kan basıncı takibi hastalar tarafından giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ambulator kan basıncının nedenlerinden biri izleme, Anglo-İskandinav Kardiyo Sonuç Çalışması'ndan ve 2011 NICE meta-tarifesindeki kan basıncı izlemesinden açıkça daha üstündür. Analiz, evde kan basıncı takibinden elde edilen verilerin göreceli olarak az olmasından kaynaklanmış olabilir. 2014'te yayınlanan evde kan basıncı izleme çalışmaları, bu tekniğin prognostik değerini doğrulamış ve maskelenmiş hipertansiyon (klinikte normal kan basıncı ve evde anormal kan basıncı) ile ilişkili kardiyovasküler riskin iki ila üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. gerçek optimal geleneksel kan basıncı için olandan daha fazla.<sup>40,41</sup> Uygun maliyetli ve doğru evde kan basıncı izlemenin ortaya çıkmasıyla birlikte, hastaların giderek artan bir şekilde kan basıncını izlemek istemeleri muhtemeldir.

evde tansiyon. Bununla birlikte, İspanya Ambulator Kan Basıncı Kaydı'ndan elde edilen veriler, yalnızca maskelenmiş kontrolsüz hipertansiyonun yaygın olduğunu (klinikte kan basıncı kontrollü olan kişiler arasında %30'un üzerinde) değil, aynı zamanda bu maskeli hipertansiyonun çoğunun, kan basıncının gece kontrolünde zayıf olmasından kaynaklandığını da gösterdi. Bu bozukluk tek başına evde kan basıncı ölçümüyle kolayca tespit edilemez. Uzunlamasına okumaların mükemmel ve hastanın erişebileceği görüntülerini üreten, kullanımı kolay akıllı telefon uygulamaları artık mevcut olmasına rağmen, ayaktan kan basıncı izleme, kan basıncının teşhisinde ve değerlendirilmesinde hala önemli bir role sahiptir. Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin (ESH) elektronik kan basıncı ölçümünün kullanımına ilişkin açıklaması, bu yaklaşımların tanılal ve prognostik değerini güçlendirmiştir.

## Kollar arasındaki kan basıncı farklılıkları

2011 NICE kılavuzu, kan basıncının her iki koldan da ölçülmesini ve daha yüksek olanın kullanılmasını önermektedir. Bu tavsiye, kollar arasındaki sistolik kan basıncı farklılıkları ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkinin meta-analizinin sonuçlarıyla desteklenmiştir; 15 mm Hg veya daha fazla bir fark, periferik vasküler hastalık, önceden var olan serebrovasküler hastalık ve artmış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirildi.

## Kan basıncı değişkenliği ve kardiyovasküler hastalık

Oxford Vasküler Çalışması'nda kan basıncıyla ilişkili olarak felç olaylarının doğası ve zamanlamasına ilişkin gözlemlere dayanarak,<sup>42</sup> Rothwell ve meslektaşları, felçlerin ve geçici iskemik atakların, kronik olarak yüksek olağan ortalama kan basıncından ziyade epizodik hipertansiyon ve dolayısıyla kan basıncı değişkenliği tarafından hızlandırıldığını öne sürdüler. Hipotezi destekleyen veriler birkaç gruptan ortaya çıktı.<sup>46-51</sup> sistolik kan basıncındaki kısa vadeli değişkenlik (örn. 24 saatin üzerinde) yerine uzun vadeli (ziyaret-ziyaret) değişkenlik ölçümlerinin, felç olaylarını ortalama sistolik kan basıncından daha güçlü bir şekilde öngördüğü çalışma.

Bu kanıt, Mart 2010'da yayınlanan dört ufuk açıcı makalenin ortaya çıkmasına neden oldu.<sup>52-55</sup> Analizlerini içeriyordu mevcut tüm kan basıncı ölçümleri arasında kardiyovasküler olayların en iyi belirleyicisinin ziyaret-ziyaret değişkenliği olduğunu gösterdi.<sup>52</sup> Ayrıca, bu denemede kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılan amlodipin ve perindopril kombinasyonunun üstünlüğünün, uzun vadeli değişkenlik üzerinde bu ilaçların atenolol/tiyazid kombinasyonuna göre daha iyi etkisinden kaynaklandığı ortaya çıktı. 389 çalışmanın gözden geçirilmesi, ilaç sınıflarının kan basıncı değişkenliği üzerinde farklı etkiler gösterdiğini ileri sürdü; kalsiyum kanal blokerleri en etkili,  $\beta$  blokerler ise en az etkili olanlardır.<sup>53</sup> Bu verilerin geçerliliği tartışmalı olmasına rağmen,

Yüksek kan basıncının klinik yönetiminin tanı, tedavi eşikleri, ilaç seçimi ve izleme dahil olmak üzere birçok önemli özelliği açısından potansiyel olarak çok büyük sonuçlar doğurabilir.

Rothwell ve meslektaşlarının analizleri arasında çarpıcı bir bulgusu: Oldukça düşük bir ortalama sistolik kan basıncına sahip epizodik hipertansiyonun, sınırlı kan basıncı değişkenliğine sahip sürekli hipertansiyona göre daha büyük bir kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu ortaya çıktı. Bu bulguların sonuçları, eğer doğrulanırsa, ortalama kan basınçları oldukça düşük olsa bile, yüksek derecede değişken kan basıncına sahip kişiler için tedavinin endike olacağı yönünde olacaktır.

Bu analizlere yönelik eleştiriler, <sup>52-55</sup> yükseltilmiş gibi uzun vadeli değişkenlik yalnızca kalp atış hızı değişkenliğini, zayıf uyumu veya kısa etki süresine sahip ilaçların kullanımını yansıtır ve temelsiz görünmektedir.<sup>52,55</sup> Benzer şekilde, uzun vadeli değişkenlik ölçümleri, 24 saatlik kan basıncı değişkenliği ve maksimum veya minimum kan basınçlarının ötesinde ek bilgiler sağlıyor gibi görünüyor; bunların tümü, rasyonel olarak artan kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilendirilebilir.

Eğer uzun vadeli kan basıncı değişkenliği, Rothwell ve meslektaşlarının bulguları kadar önemliyse, bu fenotiple ilişkili yüksek kardiyovasküler risk altındaki kişileri belirlemek için gereken şey, bu değişkenliğin bazı vekil belirteçleridir (normalde hipertansiyon anında belirgin değildir). teşhis edilir), hızlı ve kolay bir şekilde ölçülebilir.

## Hipertansiyon yönetimi

### Diyet ve yaşam tarzı

Son birkaç yılda yüksek kan basıncının farmakolojik olmayan tedavisine ilişkin önerileri değiştirmek için çok az yeni bilgi elde edildi. Sonuç olarak, ABD'den gelen en son yönergeler,<sup>56</sup> İngiltere,<sup>3</sup> ve Avrupa'nın yıl önce yapılan diyet ve yaşam tarzı önerilerine göre çok az değişiklik gösteriyor<sup>57</sup> (tablo 1). Bununla birlikte, en azından nüfus düzeyinde tuz alımının azaltılmasına yönelik öneriler tartışmalara neden oldu.

58,59

Bazı gözlemsel çalışmalar, tuz alımı ile kardiyovasküler hastalık riski (en düşük ve en yüksek sodyum alımında artan risk) arasında J şeklinde bir ilişki veya yüksek tuz alımı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmalar tuz, kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tasarlanmamıştı ve katılımcılar, yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya yerleşik hastalığı olan hastalardı. Bu nedenle, çalışmaların metodolojik sınırlamaları vardı ve sonuçların sağlıklı, serbest yaşayan popülasyondaki durumu yansıtmaması pek olası değil. Amerikan Kalp Derneği'nin bu çalışmaları inceleyen 2012 tarihli incelemesi, aşırı tuz alımının sağlık üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin kanıtların güçlü kaldığını ve tuz alımının azaltılmasına ilişkin mevcut tavsiyelerin değiştirilmesine gerek olmadığını gösterdi.

64

51.290 kişiden oluşan geniş bir gözlemsel çalışmadan elde edilen veriler, yüksek sodyum alımı ile yüksek tansiyon arasında doğrudan bir ilişki olduğunu destekledi.<sup>65</sup> Ancak sodyumun kan basıncı üzerindeki etkilerinde hipertansiyon durumuna ve yaşa bağlı olarak önemli derecede heterojenlik olduğu görüldü. Düşük sodyum alımında ve genç ve normotansif bireylerde sodyumun kan basıncı üzerindeki etkisi küçüktü; bu da çok düşük sodyum alımının faydalı olmayabileceğini gösteriyor. Ancak idrar sodyum atılımı spot idrar değerlendirmesiyle ölçülmüştür ve bu basit ölçüm yöntemi ile kan basıncı arasındaki korelasyon zayıftır. Ayrıca ters nedensellik de mümkündür. Bununla birlikte, bu çalışmada ölüm oranı ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olarak tuz alımının analizinin sonuçları, J şeklinde bir ilişki olduğunu öne sürdü.

66

Tuzun zararları veya zararları konusundaki kutuplaşmış görüşlere rağmen, güncel bilimsel kanıtlara dayanan ve Dünya Sağlık Örgütü ve diğer önde gelen sağlık kuruluşları tarafından desteklenen makul bir fikir birliği, günlük 5 g veya daha az tuz alımının önerilmesi yönündedir.<sup>67,68</sup> Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne yönelik çoğu ulusal ve uluslararası kılavuz ve durum bildirimi, hem hipertansif hem de normotansif bireylerde hipertansiyonu ve buna bağlı kardiyovasküler hastalığı önlemek için evrensel olarak diyetteki tuzun azaltılmasını önemli bir strateji olarak önermektedir.<sup>67,69</sup> Hipertansiyonu ve kardiyovasküler hastalıkları azaltmaya yönelik bir müdahale olarak tuz alımını azaltma potansiyeli göz önüne alındığında, Birleşmiş Milletler ve WHO'nun kronik hastalıkların azaltılmasına yönelik küresel hedefleri, 2025 yılına kadar toplum düzeyinde tuz alımının %30 oranında göreceli olarak azaltılmasını içermektedir.<sup>70</sup> Son dönemdeki tartışmalara rağmen bu hedefin makul kaldığını düşünüyoruz.

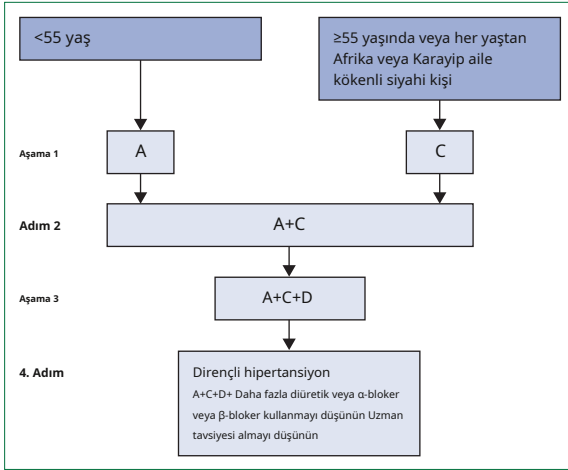
### Hipertansiyonun farmakoterapisi

Antihipertansif ajanlarla ilgili majör morbidite ve mortalite çalışmalarının kapsamlı listesine rağmen,<sup>71</sup> Muhtemelen aynı veri tabanına atıfta bulunan yönetim kılavuzları, hipertansiyon yönetiminin temel alanları açısından tutarsızdır. Örneğin, Avrupa'da en son Avrupa yönergeleri<sup>4</sup> İngiltere'dekilerden temel olarak farklı ilaç seçiminde. Avrupa yönergeleri

	ASH/ISH 2014 <sup>56</sup>	ESH/ESC 2013 <sup>4</sup>	BHSIV 2004 <sup>57</sup>
Ağırılık azaltma	Evet	Evet	Evet
Diyetle tuz alımının azaltılması	Evet	Evet	Evet
Diyetle taze meyve ve sebze alımının artırılması	Evet	Evet	Evet
Diyette az yağlı süt tüketiminde artış	Bahsedilmemiş	Evet	Evet
Fiziksel aktivite*	Evet	Evet	Evet
Orta derecede alkol alımı	Evet	Evet	Evet
Doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması	Bahsedilmemiş	Evet	Evet
Düzenli balık tüketimi	Bahsedilmemiş	Evet	Bahsedilmemiş

ASH=Amerikan Hipertansiyon Derneği. ISH=Uluslararası Hipertansiyon Derneği. ESH=Avrupa Hipertansiyon Derneği. ESC=Avrupa Kardiyoloji Derneği. BHS=İngiliz Hipertansiyon Derneği.  
\*Dayanıklılık, dinamik direnç ve izometrik direnç.

**Tablo 1: Kan basıncını düşürmek için farmakolojik olmayan öneriler**



**Figür 2: Antihipertansif ilaçların seçimi ve sıralamasının özeti** A=ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri. C=kalsiyum kanalı engelleyici. D=tiyazid benzeri diüretik. NICE hipertansiyon kılavuzlarından (2011) izin alınarak uyarlanmıştır.

Birleşik Krallık rehberliğinde birinci basamak ajanlar olarak ilaç sınıflarına öncelik verilmemektedir. farklı, basitleştirilmiş bir görünüm alır (şekil). Avrupa kılavuzunda β blokerlerin birinci basamak ajanlar olarak sürekli tanıtılması, birçok incelemenin ışığında şaşırtıcıdır.<sup>72,73</sup> ancak belgenin daha yakından incelenmesi, bu sınıfın yalnızca anjina, kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon gibi zorlayıcı endikasyonların geçerli olduğu ve miyokard enfarktüsünden sonra hasta alt grupları için önerildiğini göstermektedir. Gebelikte β blokerlerin (labetalol yerine) önerilen kullanımı tartışmalıdır.<sup>74</sup> ve aort anevrizması konusunda çok az destekleyici veri vardır.<sup>75</sup> Aslında, β blokerlerin merkezi kan basıncı üzerindeki optimal olmayan etkileri göz önüne alındığında<sup>76</sup> ve kan basıncı değişkenliği nedeniyle, bu ilaç sınıfı, renin-anjiyotensin sistemi blokajının olası avantajlarıyla birlikte aort anevrizmasında aslında uygunsuz bir seçim olabilir.<sup>53,55</sup>

Sekizinci Ortak Ulusal Komite'nin (JNC8) uzun zamandır beklenen raporu nihayet 2014'te yayınlandı.<sup>5</sup> ancak yalnızca başlangıçta Komite'ye atanan bazı üyeler tarafından bağımsız olarak.<sup>5</sup> Bu yayından önce ABD'deki ve diğer yerlerdeki büyük toplulukları kapsayan birbiriyle çelişen iki belge daha yayınlandı.<sup>77</sup> Bunlardan ilki yapılmış kanıta dayalı olma veya normalde hipertansiyon NICE kılavuzlarında<sup>78</sup> yer alan önemli konuların çoğunu ele alma konusunda belirsiz bir girişim yok. Ancak Amerikanın açıklaması Hipertansiyon Derneği ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ASH/ISH)<sup>56</sup> ve JNC8<sup>5</sup> Her iki rapor da Birleşik Krallık rehberliğine doğru ilerledi: tedavi dağıtımını yaşı (tutarsız da olsa) ve etnik gruba göre ayırdılar. Her ne kadar kılavuzlar önerilen tedavi kombinasyonları açısından farklılık gösterse de (tablo 2), yapılan öneriler esas olarak renin-anjiyotensin sistem blokleri, kalsiyum kanal blokleri ve diüretikten herhangi ikisinin varyasyonlarıdır. Tartışmalı olsa da mantıksal olan,<sup>79</sup> NICE tarafından desteklenen ilaç dizilimi (şekil), herhangi bir ulusal veya uluslararası protokolde yer alan çok az sayıda algoritmadan biridir.

Önerilen ilaç kombinasyonları	
GÜZEL <sup>3</sup>	A + C
ESH ESC <sup>4</sup>	A + C, A + D, C + D
KÜL-ISH <sup>56</sup>	
Siyah	A + C, A + D, C +
Siyah olmayan	DA + C, A + D
JNC8	
Siyah	C + D
Siyah olmayan	A + C, A + D, C + D
NICE=Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü. ESH=Avrupa Hipertansiyon Derneği. ESC=Avrupa Kardioloji Derneği. ASH=Amerikan Hipertansiyon Derneği. ISH=Uluslararası Hipertansiyon Derneği. JNC8=Sekizinci Ortak Ulusal Komite. A=ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri. C=kalsiyum kanalı engelleyici. D=diüretik (tiiazidler veya tiyazid benzeri/tip dahil).	
<b>Tablo 2: Antihipertansif ilaçların önerilen iki ilaç kombinasyonları</b>	

giderek daha dirençli hipertansiyonun nasıl yönetileceğine dair basit, adım adım rehberlik sağlayan kılavuzlar.

İlaç seçimine ilişkin NICE kılavuzunun en tartışmalı özelliklerinden biri tiiazid diüretiklerin aksine indapamid veya klortalidon (tiyazid benzeri diüretikler) lehine pozitif ayrımcılık yapılıdır. Bu öneri, düşük doz tiyazidlerin kan basıncını düşürücü etkinliğinin 24 saat boyunca diğer ilaç sınıflarıyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu meta-analizlerine dayanıyordu.<sup>80</sup> ve diğer diüretiklerle karşılaştırıldığında.<sup>81,82</sup> Daha da önemlisi, düşük doz tiiazidler ( $\leq 25$  mg hidroklorotiyazide eşdeğer) karşılaştıran üç morbidite ve mortalite çalışmasının tümü, karşılaştırma ilacının üstün olduğunu bulmuştur.<sup>83,84</sup>

Buna karşılık, indapamid ve klortalidon kullanımını destekleyen morbidite ve mortalite çalışmalarından elde edilen kanıtlar mevcuttur.<sup>89-92</sup> ve daha yüksek dozda tiiazidler. Daha yüksek dozda tiiazidler, olumsuz metabolik etkiler nedeniyle (potasyum takviyesi veya koruyucu maddeler eklendiğinde bile) gözden düşmüş ve dolayısıyla indapamid ve klortalidon, NICE kılavuzlarında önerilen diüretikler olarak kalmıştır.<sup>3</sup>

Kılavuzlarda kullanılan diüretiklerin çelişkili sınıflandırması biraz kafa karıştırıcıdır. KÜL/ISH<sup>56</sup> ve ESH<sup>4</sup> tiyazidler (aslında tiyazidler veya tiyazid benzeri diüretikler anlamına gelir) tavsiye ederken, JNC8 Komitesi tiyazid tipi diüretikleri (bu aynı zamanda aslında tiiazidler veya tiyazid tipi diüretikler anlamına da gelir) tavsiye etti.<sup>3</sup>

Kılavuzlar tiyazid benzeri olanları birbirinden ayırıyor tiiazid diüretikleri, ilkinin ikincisine tercih eder.

En son Avrupa yönergeleri.<sup>5</sup> ASH/ISH beyanında olduğu gibi, hastaların büyük bir kısmında tedaviyi başlatmak için iki ilacın kombinasyon halinde kullanılmasını önermektedir, ancak JNC8<sup>5</sup> bu yaklaşım konusunda yedinci JNC'ye göre daha az kuralcıydı.<sup>99</sup> Bu yaklaşım mantıklı ve uygun görünse de, randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlarla büyük ölçüde desteklenmemektedir.<sup>100</sup> Her ne kadar büyük gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler destek sağlıyor olsa da.<sup>101,102</sup>

Tek haplı ilaç kombinasyonlarının (yaygın olarak ancak yanlış bir şekilde sabit doz kombinasyonları olarak anılır) kullanımına ilişkin rehberlik, ülkeler arasında benzer şekilde değişiklik göstermektedir.



yönergeler. Mevcut kanıtlar şunu gösteriyor: iki antihipertansif ajanı, izole sistolik hipertansiyona ilişkin dört çalışmayı ve tek hap kombinasyonlarının kullanılması, aynı iki ajanın ayrı ayrı düşük kaliteli olarak tanımlanan iki çalışmayı içermektedir; verilmesine kıyasla önemli ölçüde daha iyi uyumla ilişkilidir;<sup>103</sup> tek hap JNC8'de neden 60 yıllık bir kesme noktasının seçildiği hiçbir kombinasyonuna başlayan hastaların, monoterapiye veya iki ilaçla tedavide netlik kazanmadı. Bu altı araştırmadan elde edilen ayrı kullanmaya başlayan hastalara kıyasla daha iyi kan basıncı sonuçlar, bu verilerin değerlendirildiği diğer tek sistematik kontrolü elde ettikleri;<sup>101</sup> tek hap kombinasyonlarıyla başlamanın incelemeyle çelişiyor gibi görünüyordu ve diğer daha büyük monoterapiyle başlamaya göre önemli ölçüde daha iyi kardiyovasküler kanıtları derlemeleri<sup>71,112</sup> ve orijinal JNC8 komite koruma sağladığı;<sup>104</sup> tek hap kombinasyonlarının kullanımının, üçüncü rinden bazıları onlara karşı çıktı.<sup>113</sup> ilaç kombinasyonlarının kullanımına göre daha uygun maliyetli bir İngiltere Sağlık Araştırması'nın varsayımlarına göre, tedavi yaklaşımı olduğu belirtildi.<sup>105,106</sup> Tek hap kombinasyonlarının dirençli hipertansiyon muhtemelen Birleşik Krallık'ta kullanımına ilişkin zorlayıcı randomize çalışma kanıtlarının yaklaşık 1 milyon kişiyi etkiliyor.<sup>118</sup> Bu sayı Birleşik olmamasına rağmen, İngiliz Hipertansiyon Derneği'nin (BHS) 2004 krallık'taki hipertansif nüfusun yaklaşık %8'ine karşılık tavsiyesi<sup>57</sup> maliyet dezavantajı olmadığı sürece tek hap kombinasyonlarını kullanmak ve tek hap kombinasyonlarını kullanmakla oranı abartıyor çünkü tedaviye uymayan "dozaj rejimini basitleştirmenin" uyumu artırabileceğine dair NICE veya optimal olmayan kombinasyon ve dozlarda ilaç önerisi<sup>119</sup> ilaçların ayrı ayrı uygulanmasına ilişkin açık endikasyonlarla kullanılan kişiler ve tanı konmamış ikincil hipertansiyon büyük maliyet farklılıkları) olmadığı sürece, mevcut olduğu nedenleri olan kişiler %8'in dışında bırakılmadı. durumlarda tek hap kombinasyonlarının kullanımını önererek seldin'in kütle spektrometresine dayanan çok yararlı muhtemelen güçlendirilmelidir. İdeal olarak gerekli olmasına rağmen yöntemler, hastaların ilaçlarını gerçekten alıp tek hap kombinasyonlarının kullanımını destekleyecek veya çürütme kanıtlarını değerlendirebilir ve uyumsuzluğun ilaç daha kesin deney kanıtları muhtemelen elde edilmesi zor olacaktır. sayısıyla doğru orantılı olduğunu ileri sürmüştür. çünkü kullanımlarının faydaları muhtemelen dünya çapında büyük alınmış.<sup>114</sup> Üstelik, the ek ölçüde değişen fiyat farklılıklarının boyutuna bağlı olacaktır.

2013 Avrupa yönergeleri<sup>14</sup> ve ardından ASH/ISH<sup>56</sup> ve JNC8<sup>5</sup> 2014'te yayınlanan yayınlar, kan basıncı hedeflerine ihtiyatlı bir yaklaşım getirmesi açısından 2013'ten önce üretilenlerin çoğundan farklıdır. Daha önce neredeyse tüm kılavuzlar, diyabet veya kronik böbrek yetmezliği olan tüm hastalar için 130/80 mm Hg veya daha düşük bir hedef önerme konusunda tutarlıydı.<sup>57,99,107</sup> Bu iki hasta grubunda bu hedeflere yönelik iyi ve sağlam bir kanıt mevcut olmadığından, önerilen hedefler sırasıyla 140/85 mm Hg ve 140/90 mm Hg'ye yükseltildi. Bu daha ihtiyatlı hedefler, riske bakılmaksızın tüm hastalar için 140/90 mm Hg'lik daha ihtiyatlı bir eşiği yansıtmaktadır.<sup>4</sup> 2007 ve 2009'da tavsiye edilenlerle karşılaştırıldığında.<sup>108</sup> Bu karar<sup>107</sup> kısmen, tedavinin ne zaman başlatılacağına ilişkin iyi kararları bilgilendirmek için sağlam verilerin azlığının kabulünü yansıtıyor; aynı zamanda düşük kan basınçlarıyla ilişkili kardiyovasküler sonuçlar üzerinde J şeklinde bir etkiyle ilgili doğru veya yanlış endişeleri ortaya koyan bazı gözlemsel post-hoc kanıtların da kabulünü yansıtıyor. Bazı hasta alt grupları arasında.

En şaşırtıcı öneri kan basıncı tedavisi eşikleri ve hedefleri JNC8 kılavuzlarından kaynaklanmaktadır,<sup>56</sup> 60 yaş ve üzeri hastalar için (hipertansif popülasyonun çoğu) tedavi eşiği 150/90 mm Hg'nin üzerine çıktı ve kan basıncı hedefi 150/90 mm Hg'nin altına düştü. Bu öneri "Sınıf A, Güçlü" olarak sınıflandırılmıştır ancak ESH/ESC'ninkilerle çelişmektedir.<sup>4</sup> KÜL/ISH,<sup>56</sup> ve hoş.<sup>3</sup> Bunun gücünü oluşturduğu bildirilen altı deneme

dördüncü basamak ajan olarak spironolakton<sup>115</sup> (tavsiye edildiği gibi başlangıçta 2011 NICE kılavuzuna göre ve ardından ASH/ISH'de<sup>56</sup> ve JNC8 yönergeleri<sup>5</sup>) muhtemelen direnç tanısı konmadan önce rutin tedavi algoritmasına dahil edilmelidir. İngiliz Kalp Vakfı/İngiliz Hipertansiyon Derneği PATHWAY araştırma programı, dirençli hipertansiyon için optimum rejimi araştırıyor.

### Hipertansiyon için cihaz bazlı tedavi

Sempatik dürtü uzun süredir hipertansiyonda terapötik bir hedef olmuştur, ancak seçici renal denervasyon yenilikçi bir taktiktir. Bir yaklaşım, beyne sinyal gönderen renal sempatik aferentleri bozmak amacıyla renal arter duvarına radyofrekans enerjisinin uygulanmasını içerir. 2010 yılında sahte prosedür uygulanmayan randomize kontrollü bir çalışma, üç veya daha fazla ajanla kontrol edilemeyen şiddetli dirençli hipertansiyonu olan bireylerde böbrek denervasyonunun kan basıncını ortalama 33/11 mm Hg düşürdüğünü gösterdi.<sup>117</sup> Bu bulgular, ulusal ve uluslararası rehberliğe, prosedürü kulla kullanma isteğine ve birçok cihazın geliştirilmesine yol açtı. Sahte bir prosedür (Symplicity HTN3) içeren böbrek denervasyonu ile ilgili daha büyük, daha kesin bir randomize çalışmada, hem klinik kan basıncı hem de ayakta kan basıncı izleme için orta düzeyde kan basıncını düşürücü uç noktalar karşılanmadı.<sup>120</sup> Bu olumsuz sonuca birçok faktör katkıda bulunmuş olabilir.<sup>21</sup> Potansiyel olarak duyarlı fenotiplere sahip hastalara odaklanan ve deneme grupları arasında dengelenmiş sahte prosedürleri ve rutin spironolakton kullanımını içeren ileri araştırmaların sonuçları elde edilene kadar, böbrek denervasyonunun klinik uygulamadaki yeri belirsizliğini korumaktadır ve muhtemelen randomize çalışmalarda araştırılmaları sınırlandırılmalıdır.

Dirençli hipertansiyonda bir rol için araştırılan diğer yaklaşımlar arasında karotis sinüsüne bir elektrotun bağlandığı ve karotis sinüsünün altına küçük bir pilin tünellendiği karotis baroseptör stimülasyonu yer almaktadır. Kalp pili gibi göğüs ön duvarındaki deri.<sup>122,123</sup> doktorlar tarafından. Elektronik tıbbi kayıtlar ve şans eseri küçük iliakadan bir şant bulunmasının ardından Kronik obstrüktif akciğer hastalığında nefes darlığını iyileştirmek amacıyla oluşturulan arterden damara kan basıncını da düşüren bu şant, şu anda potansiyel bir hipertansiyon tedavisi olarak resmi olarak inceleniyor.<sup>124</sup>

### Gelişmekte olan ülkelerde önleme ve yönetim

Popülasyonların daha gelişmiş sayıldığı süreçler, kaçınılmaz olarak artan ortalama kan basınçları ve artan hipertansiyon oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki hiç de şaşırtıcı değil çünkü gelişmeyle birlikte yaşam süresi uzuyor, aşırı tuz, alkol ve doymuş yağ alımı, egzersiz ve taze meyve ve sebze tüketiminin azalması geliyor. Ancak, yaşla birlikte kan basıncının yükselmesini ve dolayısıyla gelişmiş ülkelerde çoğu insanı 50 yaşından sonra etkileyen hipertansiyonun gelişmesini önlemek amacıyla, gelişimin erken evresindeki popülasyonlara müdahale etme fırsatı mevcuttur. .

2,9,18

Gelişmekte olan ülkelere de, gelişmiş ülkelere göre daha genç yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon nedeniyle büyük bir yük söz konusu olduğundan, hipertansiyonun önlenmesi ve yönetilmesi için özel dikkat ve yeniliklere ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere hipertansiyonun optimum şekilde önlenmesi ve yönetiminin önündeki engeller arasında sağlık hizmetlerine yetersiz erişim, yetersiz ve yetersiz eğitilmiş sağlık hizmetleri işgücü, sağlık hizmeti sağlayıcılarının kentsel bölgelerde kırsal bölgelere göre daha fazla doktorla eşit olmayan dağılımı, tedavi edici bakıma verilen önem yer almaktadır. önleme ve yerel olarak ilgili net klinik yönetim kılavuzlarının eksikliği. Hipertansiyon yüküyle mücadele etmek için birçok yenilikçi yaklaşıma ihtiyaç vardır; ön saflarda görev yapan personel aracılığıyla hipertansiyonun tespit edilmesi ve taranmasını iyileştirmek amacıyla sağlık çalışanlarının eksikliğini gidermek için görev değiştirmeyi veya görev paylaşımını içerir; sağlık tesislerinde iş akışının kolaylaştırılması; ve elektronik klinik karar destek araçları olarak cep telefonları veya tablet cihazları gibi basit ve her yerde bulunan teknolojilerin kullanılması.

Görev kaydırma veya görev paylaşımı (görevlerin doktorlardan hemşireler ve eczacılar gibi doktor olmayan daha az uzmanlaşmış sağlık çalışanlarına devredilmesi veya paylaşılması) insan gücü eksikliğine olası bir çözümdür.<sup>125</sup> Görev değiştirmenin, HIV/AIDS gibi kronik bulaşıcı hastalıklara yönelik müdahalelerin ölçeğinin artırılmasında başarılı bir şekilde ortaya konduğu ve hipertansiyon ve diyabet gibi bozuklukların tedavisinde ve kardiyovasküler riskin azaltılmasında uygulanabilir olduğu bulunmuştur. Bunlar cesaret verici araştırma bulguları, kaynakların sınırlı olduğu yerlerde hipertansiyon bakımının genişletilmesinde görev değişikliği için umut sunuyor.

Halk sağlığı alanında hekim olmayan sağlık çalışanlarına yönelik klinik karar desteğine yardımcı olmak amacıyla teknolojinin kullanımı, yakın denetimin olmadığı durumlarda tıbbi hataların önlenmesi veya azaltılmasına yönelik potansiyel bir çözüm olarak ivme kazanıyor Bilgisayarlı klinik karar destek sistemleri, birinci basamak ortamında kanıta dayalı bakımı teşvik etmek için giderek daha fazla kullanılıyor. Bu tür müdahalelerin sistematik bir incelemesi, bilgisayarlı klinik karar destek sistemlerinin yanı sıra bilgi teknolojisi destekli bir yönetim programının hipertansiyonu olan hastalarda sistolik kan basıncı üzerinde önemli etkileri olduğunu buldu.<sup>131</sup> Taşınabilirlik, iletişim ve bilgi işlem yetenekleri avantajlarıyla akıllı telefonların, gelişmekte olan ülkelere sağlık hizmetlerinin genişletilmesinde yararlı bir araç olarak bilgisayarlara alternatif olduğu değerlendirilmektedir. Sağlık hizmeti sunum süreçleri için cep telefonu teknolojilerine dayalı kontrollü deneme müdahalelerinin sistematik bir incelemesi, çeşitli sağlık koşullarında teşhis ve yönetim sonuçlarında küçük faydalar buldu.<sup>132</sup> Benzer şekilde, yarı deneysel bir tasarımla, internet veya cep telefonları aracılığıyla haftalık web tabanlı bir günlükte kan basıncının ve vücut ağırlığının kendi kendine izlenmesinin yanı sıra klinik tesislerinden uzaktan destek alınmasının da faydaları gösterilmiştir. Her ne kadar araştırma kanıtları çoğunlukla daha gelişmiş ülkelere gelse de, daha az gelişmiş ülkelerin uzak bölgelerinde bile cep telefonu altyapısının hızla genişlemesi, doktor dışındaki sağlık çalışanlarının hipertansiyon tedavisi için akıllı telefon araçlarıyla donatılması olanaklarını ortaya çıkardı. Hipertansiyonlu hastalarda majör kardiyovasküler olaylar konusunda hekim dışındaki sağlık hizmeti sağlayıcıları (ön saflarda görev yapan sağlık çalışanları veya hemşireler) tarafından kullanılan elektronik klinik karar destek cihazlarıyla ilgili daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

133

#### Panel 1: Araştırma önerileri, NICE 2011<sup>3</sup>

- Primer hipertansiyonu olan erişkinlerde ofis dışında izleme (evde kan basıncı izleme veya ayaktan kan basıncı izleme) tedaviye yanıtı iyileştirir mi?
- 40 yaşın altındaki hipertansiyonlu kişilerde müdahale için uygun eşikler nelerdir?
- 40 yaşın altındaki hipertansiyonlu kişilerde yaşam boyu kardiyovasküler olay riskini ve terapötik müdahalenin bu risk üzerindeki etkisini değerlendirmenin en doğru yöntemi nedir?
- Hipertansiyonu tedavi edilen kişilerde optimum sistolik kan basıncı nedir?
- Hipertansiyonu olan erişkinlerde hangi ilaç tedavisi (diüretik tedavisi) vs diğer adım 4 tedavileri) adım 4 antihipertansif tedavi için klinik olarak en etkili ve uygun maliyetli tedavi midir?
- Hipertansiyonu ve atriyal fibrilasyonu olan kişiler için hangi otomatik kan basıncı ölçüm cihazları uygundur?

**Panel 2: Kanıtlardaki eksiklikler ve gelecekteki araştırmalara duyulan ihtiyaç: ESH-ESC kılavuzları 2013:**

- 1. derece hipertansiyonu olan tüm hastalara, kardiyovasküler riskleri düşük ila orta düzeyde olduğunda antihipertansif ilaç tedavisi verilmeli mi?
- Sistolik kan basıncı 140 ile 160 mm Hg arasında olan yaşlı hastalara antihipertansif ilaç tedavisi verilmeli mi?
- Beyaz önlük hipertansiyonu olan bireylere ilaç tedavisi verilmeli mi? Bu duruma sahip hastalar tedaviye ihtiyaç duyanlar ve tedaviye ihtiyaç duymayanlar olarak ayrılabilir mi?
- Antihipertansif ilaç tedavisine yüksek normal tansiyon aralığında başlanmalı mı, eğer öyleyse hangi hastalarda?
- Hastaların farklı demografik ve klinik koşullarda tedavi yoluyla elde edebileceği optimum muayenehane kan basınçları (yani en koruyucu ve güvenli) nelerdir?
- Ofis dışında kan basıncının kontrolüne dayalı tedavi stratejileri, geleneksel (ofis) kan basıncı kontrolüne dayalı stratejilere göre bir avantaj sağlıyor mu (klinik morbidite ve mortalitenin azalması, daha az ilaç, daha az yan etki)?
- Tedaviyle ulaşılmaması gereken optimum ofis dışı (ev ve ayakta) kan basınçları nelerdir ve yüksek risk altındaki hipertansif hastalarda hedefler daha düşük veya daha yüksek mi olmalıdır?
- Merkezi kan basıncı, tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiyonu olan hastalarda kardiyovasküler olayların öngörülmesine katkıda bulunur mu?
- Dirençli hipertansiyonun tedavisine yönelik invazif prosedürler, en iyi ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığında daha avantajlı mıdır ve uzun süreli kan basıncı kontrolü ve hastalıklı ve ölümcül olayların azaltılmasını sağlıyor mu?
- Asemptomatik organ hasarında tedaviye bağlı değişiklikler sonucu öngörüyor mu? Hangi önlemler veya önlem kombinasyonları en değerlidir?
- Kan basıncını düşürdüğü bilinen yaşam tarzı önlemleri, hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir mi?
- Tedavinin neden olduğu 24 saatlik kan basıncı değişkenliğindeki azalma, antihipertansif tedaviyle kardiyovasküler korumaya katkıda bulunur mu?
- Kan basıncının düşürülmesi dirençli hipertansiyonda kardiyovasküler riski önemli ölçüde azaltır mı?

### Eksik araştırma

NICE 2011 yönergeleri ve en son Avrupa rehberlik (panel 1 ve 2) kanıtların sınırlı olduğu ana alanlara, özellikle de hasta alt gruplarındaki kan basıncı hedeflerine ve eşik değerlerine dikkat çekti. Kanıt tabanındaki bu boşlukları gidermek için iki araştırma başlatıldı. Bunlardan ilki, standart sistolik basınç hedefi 140 mm Hg'nin altında olan ve daha yoğun sistolik basınç hedefi olan 9361 hastada sistolik kan basıncını tedavi etmeye yönelik iki stratejinin çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler son noktalar üzerindeki etkisini karşılaştıracak olan Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışmasıdır (SPRINT). Ortalama sistolik kan basıncı en az 130 mm Hg olan ve kardiyovasküler hastalık veya kronik böbrek hastalığı kanıtı olan 50 yaş üstü bireylerde 120 mm Hg'nin altında hedef. ikincisi, ESH ve Çin<sup>134</sup> The Hipertansiyon Birliği tarafından düzenlenen Hipertansiyonda İnme Optimal Tedavi (SHOT) çalışmasıdır. Sistolik kan basıncı için üç farklı hedefin ve sistolik kan basıncı için iki farklı hedefin yer aldığı prospektif, çok uluslu, randomize bir çalışmadır. Felç, serebral fonksiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde LDL-kolesterol konsantrasyonu

olaylar.<sup>135</sup> Deneme en az 7500 hastayı kapsayacak 65 yaşında hipertansiyonu olan ve randomizasyondan 1-6 ay önce inme veya geçici iskemik atak geçirmiş olanlar. Evde, merkezi ve ayakta kan basıncı ölçümünün değeri hakkında daha fazla kanıtı duyulan ihtiyaç da vurgulanıyor.

Her iki kılavuz dizisinde de ihmal edilen bir konu, 1999 WHO-ISH kılavuzlarında gündeme getirilen bir<sup>136</sup> konudur. Bu 1999 kılavuzları, daha fazla araştırma için dokuz alan önerdi ve bu konuların biri veya ikisi dışında hepsinde ilerleme kaydedildi. Gelişmekte olan ülkelerde öne çıkan sorun hipertansiyondur. Farklı etnik gruplarda farklı antihipertansif ajanlara verilen yanıtlardaki farklılıklar iyi bilinmektedir. Hipertansiyon araştırma topluluğu, dünya genelinde hipertansiyon vakalarının çoğunun, optimal tedavi konusunda çok az veya hiç kanıt bulunmayan etnik gruplardan bireylerde olduğu gerçeğini ele almalıdır.<sup>137</sup> Doğulu popülasyonların çoğunlukta olduğu veya tek katılımcıların olduğu birkaç deneme yapılmıştır.<sup>88,89,98,139</sup> Ancak hiçbir optimal birinci basamak veya iki ilaç kombinasyonunu karşılaştırmadı. Afrika kökenli siyah hastalardaki majör morbidite/mortalite araştırmalarında da durum benzerdir.<sup>92,140</sup> Bununla birlikte, aslında Güney Asyalı hastaların makul büyüklükte bir alt grubu bile temsil ettiği hiçbir önemli sonuç çalışması yapılmamıştır.

Bu nedenle önemli bir gelişme, hangi antihipertansif ilaçların etnik alt gruplara göre en etkili olduğu konusunda, başlangıçta en azından kan basıncını düşürme açısından, sağlam randomize çalışma verilerinin üretilmesidir, ancak sonuçta önemli sonuçlara ilişkin verilere de ihtiyaç duyulmaktadır.

#### Katkıda Bulunanlar

NRP, Seminerin ilk taslağını ve taslağını sağladı ve hakemlere verilen yanıtları ve raporun revizyonunu sağladı ve koordine etti. DP ve MC Seminerin geliştirilmesinde ve düzenlenmesinde entelektüel girdi sağladı; hakemlere yanıt verme konusunda yardımcı oldular ve raporun revizyonuna katıldılar.

#### Menfaat beyanı

NRP, Pfizer ve Servier'den hibe aldığını ve Menorini, Sevier, Daiichi Sankyo, Boeringer-Ing, Takeda, Medtronic gibi tansiyon düşürücü, glikoz düşürücü ve lipit düşürücü ilaçlar üreten çeşitli ilaç şirketlerinden konferanslar için ödeme aldığını bildirdi; Kendisi BHS Kılavuzları ve Bilgi Hizmeti Çalışma Grubu Başkanı ve ISH İcra Komitesi Üyesidir. DP, Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin Yürütme Konseyi üyesidir. MC, Genomik İngiltere'nin Baş bilim insanıdır; Medtronic'ten verdiği dersler için ücret aldı.

#### Teşekkür

NRP, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Araştırma Enstitüsü Biyomedikal Araştırma Merkezi finansman programından fon almıştır ve Kidemli Araştırmacı Ödülüne sahiptir.

#### Referanslar

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R ve Prospektif Çalışmalar İşbirliği. Olağan kan basıncının vasküler mortalite ile yaşa özel ilişkisi: 61 prospektif çalışmada bir milyon yetişkin için bireysel verilerin meta-analizi. *Lancet* 2002; **360**:1903–13.
- 2 Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Kan basıncı ve küresel hastalık yükü 2000. Bölüm II: atfedilebilir yük tahminleri. *J Hipertansiyon* 2006; **24**:423–30.



- 3 GÜZEL. 2011 Hipertansiyon Kılavuzları: Yetişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi. <http://publications.nice.org.uk/hipertansiyon-cg127> (8 Ocak 2015'te erişildi).
- 4 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ve diğerleri ve Görev Gücü Üyeleri. Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2013 ESH/ESC kılavuzları: Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Görev Grubu. *Eur Kalp J* 2013; **34**:2159-219.
- 5 James PA, Oparil S, Carter BL, ve diğerleri. Yetişkinlerde yüksek tansiyonun yönetimi için 2014 kanıta dayalı kılavuz: Sekizinci Ortak Ulusal Komite'ye atanan panel üyelerinin raporu (JNC 8). *JAMA* 2014; **311**:507-20.
- 6 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, ve diğerleri. 21 bölgedeki 67 risk faktörüne ve risk faktörü kümesine atfedilebilen hastalık ve yaralanma yüküne ilişkin karşılaştırmalı bir risk değerlendirmesi, 1990-2010: Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2010 için sistematik bir analiz. *Lancet* 2012; **380**:2224-60.
- 7 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Sistolik kan basıncı ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki cinsiyete özgü ilişkilerin karşılaştırılması: 1.2 milyon kişiyi içeren 124 kohort çalışmasının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *Felç* 2013; **44**:2394-401.
- 8 Rapsomaniki E, Timmis A, George J, ve diğerleri. Kan basıncı ve on iki kardiyovasküler hastalığın görülme sıklığı: 1.25 milyon kişide yaşam boyu riskler, kaybedilen sağlıklı yaşam yılları ve yaşa özgü ilişkiler. *Lancet* 2014; **383**:1899-911.
- 9 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Küresel hipertansiyon yükü: dünya çapındaki verilerin analizi. *Lancet* 2005; **365**:217-23.
- 10 Danaei G, Finucane MM, Lin JK, ve diğerleri ve Kronik Hastalıkların Küresel Metabolik Risk Faktörleri Yükü İşbirliği Grubu (Kan Basıncı). 1980'den bu yana sistolik kan basıncında ulusal, bölgesel ve küresel eğilimler: 786 ülke yılı ve 5,4 milyon katılımcıyla sağlık muayenesi araştırmalarının ve epidemiyolojik çalışmaların sistematik analizi. *Lancet* 2011; **377**:568-77.
- 11 İbrahim MM, Damasceno A. Gelişmekte olan ülkelere hipertansiyon. *Lancet* 2012; **380**:611-19.
- 12 Kayima J, Wanyenze RK, Katamba A, Leontini E, Nuwaha F. Afrika'da hipertansiyon farkındalığı, tedavisi ve kontrolü: sistematik bir inceleme. *BMC Kardiyovasküler Bozukluk* 2013; **13**:54.
- 13 Anchala R, Kannuri NK, Pant H, ve diğerleri. Hindistan'da Hipertansiyon: Hipertansiyonun yaygınlığı, farkındalığı ve kontrolüne ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *J Hipertansiyon* 2014; **32**:1170-77.
- 14 Twagirimukiza M, De Bacquer D, Kips JG, de Backer G, Stichele RV, Van Bortel LM. Sahra altı Afrika'da cinsiyete, yaşa ve habitatlara göre arteriyel hipertansiyonun mevcut ve öngörülen yaygınlığı: nüfus çalışmalarından elde edilen bir tahmin. *J Hipertansiyon* 2011; **29**:1243-52.
- 15 Devi P, Rao M, Sigamani A, ve diğerleri. Hindistan'da hipertansiyonun yaygınlığı, risk faktörleri ve farkındalığı: sistematik bir inceleme. *J Hum Hipertansiyon* 2013; **27**:281-87.
- 16 Volpe M, Tocci G, Trimarco B, ve diğerleri. İtalya'da kan basıncı kontrolü: hipertansiyonla ilgili son araştırmaların sonuçları. *J Hipertansiyon* 2007; **25**: 1491-98.
- 17 Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, ve diğerleri ve PURE (Prospektif Kentsel Kırsal Epidemiyoloji) Araştırması araştırmacıları. Yüksek, orta ve düşük gelirli ülkelerdeki kırsal ve kentsel topluluklarda hipertansiyonun yaygınlığı, farkındalığı, tedavisi ve kontrolü. *JAMA* 2013; **310**:959-68.
- 18 Falschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. İngiltere'de hipertansiyon yönetimi: 1994'ten 2011'e kadar seri kesitsel bir çalışma. *Lancet* 2014; **383**:1912-19.
- 19 McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, ve diğerleri. Son yirmi yılda Kanada'da hipertansiyona ilişkin farkındalık, tedavi ve kontrol oranlarındaki değişiklikler. *CMAJ* 2011; **183**:1007-13.
- 20 Agyemang C, Addo J, Bhopal R, Aikins AG, Stronks K. Avrupa'da Sahra altı Afrika kökenli popülasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık, diyabet ve belirlenmiş risk faktörleri: bir literatür taraması. *Küresel Sağlık* 2009; **5**:7.
- 21 Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Sosyo-ekonomik durum ve kan basıncı: genel bir analiz. *J Hum Hipertansiyon* 1998; **12**:91-110.
- 22 Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Kan basıncı genomindeki gelişmeler. *Daire Çözünürlüğü* 2013; **112**:1365-79.
- 23 Boyden LM, Choi M, Choate KA, ve diğerleri. Kelch benzeri 3 ve cullin 3'teki mutasyonlar hipertansiyona ve elektrolit anormalliklerine neden olur. *Doğa* 2012; **482**:98-102.
- 24 Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillanoet D, ve diğerleri. I3 mutasyonları distal nefronda iyon taşınmasını bozarak ailesel hiperkalemik hipertansiyona neden olur. *Nat Genet* 2012; **44**:456-460.
- 25 Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, ve diğerleri ve Uluslararası Kan Basıncı Genomu Genelinde İlişki Çalışmaları Konsorsiyumu ve CARDIoGRAM konsorsiyumu ve CKDGen Konsorsiyumu ve KidneyGen Konsorsiyumu ve EchoGen konsorsiyumu ve CHARGE-HF Konsorsiyum. Yeni yollardaki genetik varyantlar kan basıncını ve kardiyovasküler hastalık riskini etkiler. *Doğa* 2011; **478**:103-09.
- 26 Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, ve diğerleri ve LifeLines Kohort Çalışması ve EchoGen konsorsiyumu ve AortaGen Konsorsiyumu ve CHARGE Konsorsiyumu Kalp Yetmezliği Çalışma Grubu ve KidneyGen konsorsiyumu ve CKDGen konsorsiyumu ve Cardiogenics konsorsiyumu ve CardioGram. Genom çapında ilişkilendirme çalışması, nabız basıncını ve ortalama arter basıncını etkileyen altı yeni lokus tanımlar. *Nat Genet* 2011; **43**:1005-11.
- 27 Tragante V, Barnes MR, Ganesh SK ve diğerleri. Avrupa kökenli 87.736 bireyde yapılan gen merkezli meta-analiz, kan basıncıyla ilişkili birden fazla lokus tanımlıyor. *Ben J Hum Genet* 2014; **94**: 349-60.
- 28 Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, ve diğerleri. Potasyum kanalı KCNJ5'teki farklı kalıtsal mutasyonlara bağlı olarak adrenal hiperplazili veya adrenal hiperplazisiz hipertansiyon. *Proc Natl Acad Sci ABD* 2012; **109**:2533-38.
- 29 Choi M, Scholl UI, Yue P ve diğerleri. Adrenal aldosteron üreten adenomlarda ve kalıtsal hipertansiyonda K + kanalı mutasyonları. *Bilim* 2011; **331**:768-72.
- 30 Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, ve diğerleri. ATP1A1 ve ATP2B3'teki somatik mutasyonlar, aldosteron üreten adenomlara ve sekonder hipertansiyona yol açar. *Nat Genet* 2013; **45**:440-44.
- 31 Van Abeelen AF, Veenendaal MV, Painter RC, ve diğerleri. Hipertansiyonun fetal kökenleri: annenin yetersiz beslenmesine ilişkin hayvan deneylerinden elde edilen kanıtların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *J Hipertansiyon* 2012; **30**:2255-67.
- 32 de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Erken doğum ve daha sonraki sistolik kan basıncının sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizi. *Hipertansiyon* 2012; **59**:226-34.
- 33 McNamara BJ, Gubhaju L, Chamberlain C, Stanley F, Eades SJ. Erken yaşam, yerli popülasyonlarda kardiyometabolik hastalık riskini etkiliyor; kanıt nedir? Boylamsal ve vaka kontrol çalışmalarının sistematik bir incelemesi. *Uluslararası J Salgın* 2012; **41**:1661-82.
- 34 Zhang Y, Li H, Liu SJ ve diğerleri. Yüksek doğum ağırlığının ileriki yaşamda kan basıncı ve hipertansiyon ile ilişkileri: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Hipertansiyon Res* 2013; **36**:725-35.
- 35 Liang M, Cowley AW Jr, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Hipertansiyonun epigenomisi. *Semin Nefrol* 2013; **33**:392-99.
- 36 Brguljan-Hitij J, Thijs L, Li Y, ve diğerleri ve Kardiyovasküler Sonuç Araştırmacılarına İlişkin Ambulatuvar Kan Basıncı Uluslararası Veritabanı. JNC konvansiyonel kan basıncı sınıfları arasında ayakta kan basıncı izleme yoluyla risk sınıflandırması. *J Hipertansiyon* 2014; **27**:956-65.
- 37 de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM ve CARDIORISC Olay Araştırmacıları. İspanyol ABPM kayıtlarına dahil edilen yüksek riskli hastalarda ayakta kan basıncının izlenmesi ve kardiyovasküler olayların gelişimi: CARDIORISC Olay çalışması. *J Hipertansiyon* 2012; **30**:713-19.
- 38 Lovibond K, Jowett S, Barton P, ve diğerleri. Birinci basamakta yüksek tansiyon tanısına yönelik seçeneklerin maliyet etkinliği: bir modelleme çalışması. *Lancet* 2011; **378**:1219-30.
- 39 James K, Dolan E, O'Brien E. Eczanelerde ayakta kan basıncı izlemenin erişilebilir hale getirilmesi. *Kan Basıncı Monitörü* 2014; **19**: 134-39.
- 40 Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, ve diğerleri ve Kardiyovasküler Sonuç İlişkin Evde Kan Basıncı Uluslararası Veritabanı (IDHOCO) araştırmacıları. Geleneksel kan basıncı kategorileri arasında kendi kendine ölçülen evde kan basıncına göre risk sınıflandırması: katılımcı düzeyinde bir meta-analiz. *PLoS Med* 2014; **11**:e1001591.

- 41 Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, ve diğerleri ve Kardiyovasküler Sonuç (IDHOCO) Araştırmacılarıyla ilişkili olarak HOME kan basıncına ilişkin Uluslararası Veri Tabanı. Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonun prognozu: Kardiyovasküler Sonuç İlişkin Uluslararası HOME Kan Basıncı Veri Tabanı. *Hipertansiyon*2014;**63**:675–82.
- 42 Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, ve diğerleri. Hipertansiyonu tedavi edilen kişilerde maskelenmiş kontrolsüz hipertansiyon prevalansı yüksektir. *Eur Kalp J*2014;**35**:3304–12.
- 43 O'Brien E, Parati G, Stergiou G, ve diğerleri ve Avrupa Hipertansiyon Derneği Kan Basıncı İzleme Çalışma Grubu. Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin ayaktan kan basıncı takibine ilişkin görüş belgesi. *J Hipertansiyon*2013;**31**:1731–68.
- 44 Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Kollar arasındaki sistolik kan basıncı farkının damar hastalığı ve mortalite ile ilişkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Lanset* 2012;**379**:905–14.
- 45 Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF ve diğerleri ve Oxford Vasküler Çalışması. Oxfordshire, Birleşik Krallık'ta 1981'den 2004'e kadar inme insidansı, mortalite, vaka-ölümlülüğü, şiddeti ve risk faktörlerindeki değişim (Oxford Vasküler Çalışması). *Lanset*2004;**363**:1925–33.
- 46 Howard SC, Rothwell PM ve Serebrovasküler Kohort Çalışmaları İşbirliği. Yerleşmiş serebrovasküler hastalığı olan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncının dilüsyonunun gerilemesi. *J Clin Salgın*2003;**56**:1084–91.
- 47 Cuffe RL, Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Daha önce geçici iskemik atak veya hafif felç geçiren hastalarda kan basıncının orta vadeli değişkenliği ve hipertansiyonun potansiyel olarak yetersiz tanısı. *Felç*2006;**37**:2776–83.
- 48 Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. Birleşik Krallık geçici iskemik atak (UK-TIA) aspirin denemesi: nihai sonuçlar. *J Neurol Beyin Cerrahisi Psikiyatrisi*1991;**54**:1044–54.
- 49 ESPS Grubu. Avrupa İnme Önleme Çalışması (ESPS). Başlıca uç noktalar. *Lanset*1987;**2**:1351–54.
- 50 Hollanda TIA Deneme Çalışma Grubu. Geçici iskemik atak veya minör iskemik felç sonrası hastalarda iki doz aspirinin (günde 30 mg ve 283 mg) karşılaştırılması. *N İngilizce J Med*1991;**325**:1261–66.
- 51 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, ve diğerleri ve ASCOT Araştırmacıları. Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Araştırması-Kan Basıncını Düşürme Kolu'nda (ASCOT-BPLA): çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma, gerektiğinde amlodipinin perindopril eklenmesine karşılık gerektiği gibi bendroflumetiazidinin eklenmesinden oluşan antihipertansif bir rejimle kardiyovasküler olayların önlenmesi. *Lanset* 2005;**366**:895–906.
- 52 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E ve diğerleri. Ziyaretten ziyarete değişkenliğin, maksimum sistolik kan basıncının ve epizodik hipertansiyonun prognostik önemi. *Lanset*2010;**375**:895–905.
- 53 Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Antihipertansif ilaç sınıfının kan basıncı ve felç riskindeki bireyler arası değişkenlik üzerindeki etkileri: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Lanset* 2010;**375**:906–15.
- 54 Rothwell Başbakanı. Olağan kan basıncı hipotezinin sınırlamaları ve değişkenliğin, istikrarsızlığın ve epizodik hipertansiyonun önemi. *Lanset*2010;**375**:938–48.
- 55 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E ve diğerleri ve ASCOT-BPLA ve MRC Araştırma Araştırmacıları. Beta blokerlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin kan basıncında ve felç riskinde bireysel değişkenlik üzerine etkileri. *Lancet Nöro*2010;**9**:469–80.
- 56 Weber MA, Schiffrin EL, White WB, ve diğerleri. Toplumda hipertansiyonun yönetimi için klinik uygulama kılavuzları. Amerikan Hipertansiyon Derneği ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği tarafından yapılan bir açıklama. *J Hipertansiyon*2014;**32**:3–15.
- 57 Williams B, Poulter NR, Brown MJ, ve diğerleri ve İngiliz Hipertansiyon Derneği. Hipertansiyon yönetimine yönelik kılavuzlar: Britanya Hipertansiyon Derneği'nin dördüncü çalışma grubunun raporu, 2004-BHS IV. *J Hum Hipertansiyon*2004;**18**:139–85.
- 58 O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Tuz alımı ve kardiyovasküler hastalık: veriler neden tutarsız? *Eur Kalp J*2013;**34**:1034–40.
- 59 Aburo NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, J Meerpohl JJ. Daha düşük sodyum alımının sağlık üzerindeki etkisi: sistematik inceleme ve meta-analizler. *BMJ*2013;**346**:f1326.
- 60 O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, ve diğerleri. İdrarla sodyum ve potasyum atılımı ve kardiyovasküler olay riski. *JAMA*2011;**306**:2229–38.
- 61 Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, ve diğerleri ve Avrupa Hipertansiyonda Genler Projesi (EPOGH) Araştırmacıları. Ölümcül ve ölümcül olmayan sonuçlar, hipertansiyon insidansı ve idrarla sodyum atılımına bağlı olarak kan basıncı değişiklikleri. *JAMA*2011;**305**:1777–85.
- 62 Thomas MC, Moran J, Forsblom C ve diğerleri ve FinnDiane Çalışma Grubu. Tip 1 diyabetli hastalarda diyetle sodyum alımı, SDBY ve tüm nedenlere bağlı ölümler arasındaki ilişki. *Diyabet bakımı*2011;**34**:861–66.
- 63 Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda diyetle tuz alımı ve mortalite. *Diyabet bakımı* 2011;**34**:703–09.
- 64 Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, ve diğerleri. Sodyum, kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık: Amerikan Kalp Derneği'nin sodyum azaltma önerilerini destekleyen daha fazla kanıt. *Dolaşım* 2012;**126**:2880–89.
- 65 Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, ve diğerleri. PURE-Sodyum: İdrar sodyum ve potasyumun kan basıncıyla ilişkilerinde heterojenlik: PURE sodyum çalışması. Şu adreslerden ulaşılabilir: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2013/congress-reports/Pages/711-PURE-Sodium.aspx#.UqabfdjxvVI> ve <http://www.medscape.com/viewarticle/810431#2> (8 Ocak 2015'te erişildi).
- 66 O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, ve diğerleri; PURE Araştırmacıları. İdrarla sodyum ve potasyum atılımı, mortalite ve kardiyovasküler olaylar. *N İngilizce J Med*2014;**371**:612–23.
- 67 DSÖ. Kılavuz: Yetişkinler ve çocuklar için sodyum alımı. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü, 2012. [www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium\\_intake\\_printversion](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion) (8 Ocak 2015'te erişildi).
- 68 Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Daha düşük sodyum alımı seviyeleri ve azaltılmış kardiyovasküler risk. *Dolaşım*2014;**129**:981–89.
- 69 Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, ve diğerleri. Kardiyovasküler hastalıkları ve felci önleme aracı olarak popülasyon çapında sodyum azaltımının önemi: Amerikan Kalp Derneği'nden bir eylem çağrısı. *Dolaşım*2011;**123**:1138–43.
- 70 DSÖ. Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne yönelik küresel eylem planı 2013-2020. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1) (8 Ocak 2015'te erişildi).
- 71 Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, ve diğerleri ve Kan Basıncını Düşüren Tedavi Araştırmacılarının İşbirliği. Kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan kişilerde kan basıncının düşürülmesi ve önemli kardiyovasküler olaylar: randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi. *BMJ*2013;**347**:f5680.
- 72 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Primer hipertansiyon tedavisinde  $\beta$  blokerler ilk tercih olarak kalmalı mı? Bir meta-analiz. *Lanset*2005;**366**:1545–53.
- 73 Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Hipertansiyon için beta blokerler. *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev* 2012;**11**:CD002003.
- 74 Kattah AG, Garović VD. Gebelikte hipertansiyonun yönetimi. *Adv Kronik Böbrek Hastalığı*2013;**20**:229–39.
- 75 Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J. Kalp dışı cerrahide perioperatif ölümleri önlemek için  $\beta$ -blokajın güvenli randomize kontrollü çalışmalarının meta-analizi. *Kalp*2013;**100**:456–64.
- 76 Williams B, Lacy PS, Thom SM, ve diğerleri ve CAFE Araştırmacıları ve Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçları Araştırma Araştırmacıları ve CAFE Yönlendirme Komitesi ve Yazı Komitesi. Kan basıncını düşüren ilaçların merkezi aort basıncı ve klinik sonuçlar üzerindeki farklı etkisi: Konduit Arter Fonksiyon Değerlendirmesi (CAFE) çalışmasının temel sonuçları. *Dolaşım*2006;**113**:1213–25.
- 77 Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ ve diğerleri ve ACCF Görev Gücü. Yaşlılarda hipertansiyon hakkında ACCF/AHA 2011 uzman fikir birliği belgesi: Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı Görev Gücü'nün Klinik Uzman Mutabakat Belgelerine ilişkin bir rapor. *Dolaşım*2011;**123**:2434–506.
- 78 Go AS, Bauman MA, Coleman King SM ve diğerleri, Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. Yüksek tansiyon kontrolüne etkili bir yaklaşım: Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden bir bilim tavsiyesi. *Hipertansiyon*2014;**63**:878–85.

- 79 Zanchetti A, Mancia G. Klinik mükemmellik özlemi: Hipertansiyon yönetimine ilişkin NICE tavsiyelerine eleştirel bir bakış - güzel her zaman iyidir? *J Hipertansiyon*2012;**30**:660-68.
- 80 Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Ayaktan kan basıncı izleme ile değerlendirilen hidroklorotiyazidin antihipertansif etkinliği: randomize çalışmaların meta-analizi. *J Am Coll Cardiol*2011;**57**:590-600.
- 81 Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, ve diğerleri. Hidroklorotiyazid ve klortalidonun ayaktan ve ofis kan basıncı üzerindeki karşılaştırmalı antihipertansif etkileri. *Hipertansiyon*2006;**47**:352-58.
- 82 Bing RF, Russell GI, Swales JD, Thurston H. İndapamide ve bendrofluazide: esansiyel hipertansiyonun tedavisinde bir karşılaştırma. *Br J Clin Pharmacol*1981;**12**:883-86.
- 83 Wing LMH, Reid CM, Ryan P ve diğerleri ve İkinci Avustralya Ulusal Kan Basıncı Çalışma Grubu. Yaşlılarda hipertansiyon için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve diüretiklerle sonuçların karşılaştırılması. *N İngilizce J Med*2003; **348**:583-92.
- 84 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, ve diğerleri ve ACCOMPLISH Deneme Araştırmacıları. Benazepril artı amlodipin veya Yüksek riskli hastalarda hipertansiyon için hidroklorotiyazid. *N İngilizce J Med*2008;**359**:2417-28.
- 85 PATS İşbirliği Grubu. İnme sonrası antihipertansif tedavi çalışması. Bir ön sonuç. *Chin Med J (İngilizce)*1995; **108**:710-17.
- 86 PROGRESS İşbirliği Grubu. Perindopril bazlı kan basıncını düşürücü rejimin randomize çalışması Daha önce inme veya geçici iskemik atak geçiren 6 105 kişi. *Lancet*2001;**358**:1033-41.
- 87 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE ve diğerleri ve HYVET Çalışma Grubu. 80 yaş ve üzeri hastalarda hipertansiyon tedavisi. *N İngilizce J Med*2008;**358**:1887-98.
- 88 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, ve diğerleri ve ADVANCE İşbirliği Grubu. Tip 2 diyabetli hastalarda sabit bir perindopril ve indapamid kombinasyonunun makrovasküler ve mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri (ADVANCE çalışması): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet*2007;**370**:829-40.
- 89 Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A ve VHAS Araştırmacıları. Hipertansiyon ve Ateroskleroz Çalışmasında Verapamil'in klinik sonuçları. *J Hipertansiyon* 1997;**15**:1337-44.
- 90 Hipertansiyon Tespit ve Takip Programı Kooperatif Grubu. "Hafif" hipertansiyonda tedavinin mortaliteye etkisi: Hipertansiyon Tespit ve Takip Programının sonuçları. *N İngilizce J Med*1982;**307**:976-80.
- 91 SHEP Kooperatif Araştırma Grubu. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı kişilerde antihipertansif ilaç tedavisi ile felcin önlenmesi. Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Programının (SHEP) nihai sonuçları. *JAMA*1991;**265**:3255-64.
- 92 ALLHAT İşbirlikli Araştırma Grubu ALLHAT Görevlileri ve Koordinatörleri. Kalp Krizini Önlemeye Yönelik Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Denemesi (ALLHAT). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya kalsiyum kanal blokerine karşı diüretik tedavisine randomize edilen yüksek riskli hipertansif hastalardaki başlıca sonuçlar. *JAMA*2002;**288**:2981-97.
- 93 Helgeland A. Hafif hipertansiyonun tedavisi: beş yıllık kontrollü bir ilaç denemesi. Oslo araştırması. *Ben J Med*1980;**69**:725-32.
- 94 Tıbbi Araştırma Konseyi Çalışma Grubu. Hafif hipertansiyon tedavisine yönelik MRC çalışması: temel sonuçlar. *BMJ (Clin Res Ed)*1985; **291**:97-104.
- 95 Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, ve diğerleri. Mortalite ve morbidite sonuçları Avrupa Çalışma Grubu'nun Yaşlılarda Yüksek Kan Basıncına ilişkin çalışmasından alınmıştır. *Lancet*1985;**1**:1349-54.
- 96 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A ve diğerleri. Uluslararası Nifedipin GITS çalışmasında uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri veya diüretik ile çift kör tedaviye randomize edilen hastalarda morbidite ve mortalite: Hipertansiyon Tedavisinde Bir Hedef Olarak Müdahale (INSIGHT). *Lancet*2000;**356**:366-72.
- 97 Gaziler İdaresi Kooperatif Çalışma Grubu. Hipertansiyonda tedavinin morbidite üzerine etkileri. II. Diyastolik kan basıncı ortalama 90 ila 114 mm Hg arasında olan hastalarda sonuçlar. *JAMA* 1970;**213**:1143-52.
- 98 Yönetim komitesi. Hafif hipertansiyonda Avustralya terapötik denemesi. *Lancet*1980;**1**:1261-67.
- 99 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR ve diğerleri ve Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespit Edilmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Ortak Ulusal Komite. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Koordinasyon Komitesi. Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisine İlişkin Ortak Ulusal Komite'nin yedinci raporu. *Hipertansiyon*2003; **42**:1206-52.
- 100 Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Hipertansiyon kontrolü için başlangıç tedavi stratejisi olarak Aliskiren ve kalsiyum kanal blokeri amlodipin kombinasyonu (ACCELERATE): randomize, paralel gruplu bir çalışma. *Lancet*2011; **377**:312-20.
- 101 Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Başlangıç monoterapi ve kombinasyon tedavisi ve hipertansiyonun ilk yıl kontrolü. *Hipertansiyon*2012; **59**:1124-31.
- 102 Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Kan basıncını düşürmede kombinasyon tedavisine karşı monoterapi: 42 çalışmadan 11.000 katılımcının meta-analizi. *Ben J Med*2009; **122**:290-300.
- 103 Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Antihipertansif ajanların sabit doz kombinasyonlarının uyumu, güvenliği ve etkinliği: bir meta-analiz. *Hipertansiyon*2010;**55**:399-407.
- 104 Corrao G, Nicotra F, Parodi A, ve diğerleri. Günlük yaşam pratiğinde antihipertansif ilaçların başlangıç ve sonraki kombinasyonuyla kardiyovasküler koruma. *Hipertansiyon*2011;**58**:566-72.
- 105 Yang W, Chang J, Kahler KH, ve diğerleri. Tek hap ve serbest kombinasyonlu antihipertansiflerle tedavi edilen hastalarda uyum ve sağlık hizmeti kullanımının değerlendirilmesi. *Curr Med Res Görüşü*2010; **26**:2065-76.
- 106 Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Yeni başlatılan valsartan/amlodipin tek hap kombinasyonu ile anjiyotensin reseptör blokeri/kalsiyum kanal blokeri serbest kombinasyon tedavisine yönelik gerçek dünyadaki uyum, sağlık hizmetleri kaynak kullanımı ve maliyetlerinin karşılaştırılması. *J Med Ekonomisi*2011;**14**:576-83.
- 107 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, ve diğerleri ve Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyojloji Derneği'nin Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi. 2007 Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu: Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyojloji Derneği'nin (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Görev Grubu. *J Hipertansiyon*2007;**25**:1105-87.
- 108 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, ve diğerleri ve Avrupa Hipertansiyon Derneği. Hipertansiyon yönetimine ilişkin Avrupa kılavuzlarının yeniden değerlendirilmesi: Avrupa Hipertansiyon Derneği Görev Gücü belgesi. *J Hipertansiyon*2009;**27**:2121-58.
- 109 Sleight P, Redon J, Verdecchia P ve diğerleri ve ONTARGET Araştırmacıları. Devam Eden Telmisartan Tek Başına ve Ramipril Küresel Son Nokta Çalışması ile kombinasyon halinde yüksek vasküler riskli olan hastalarda kan basıncının prognostik değeri. *J Hipertansiyon* 2009;**27**:1360-69.
- 110 Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB. Hipertansif hastalarda elde edilen düşük kan basıncının sonuçlara etkisi. *J Hipertansiyon*2012;**30**:802-10.
- 111 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, ve diğerleri. Tartışmalı dogma: Koroner arter hastalığı olan hipertansif hastalarda kan basıncını agresif bir şekilde düşürmek tehlikeli olabilir mi? *Ann Stajyer Med*2006; **144**:884-93.
- 112 Mancia G, Grassi G. Antihipertansif ilaç denemelerinde sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrolü. *J Hipertansiyon*2002;**20**:1461-64.
- 113 Wright JT Jr, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Dennison Himmelfarb CR. 60 yaş ve üzeri hastalarda sistolik kan basıncı hedefinin 150 mm Hg'nin altında olduğunu destekleyen kanıtlar: azınlık görüşü. *Ann Stajyer Med*2014;**160**:499-503.
- 114 Tomaszewski M, White C, Patel P, ve diğerleri. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (HP LC-MS/MS) idrar analiziyle ortaya çıkan antihipertansif tedaviye yüksek oranda uyumsuzluk. *Kalp*2014;**100**:855-61.
- 115 Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H. Poulter NR, İngiliz-İskandinav Sonuçları Deneme Araştırmacıları adına. Dirençli hipertansiyonu olan kişilerde spironolaktonun kan basıncı üzerine etkisi. *Hipertansiyon*2007; **49**:839-45.

- 116 Brown MJ, Cruickshank JK, Macdonald TM. Hipertansiyonda sürülerde gezinmek: keşif ve rehberlik. *BMJ*2012; **344**:d8218.
- 117 Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M ve Symplicity HTN-2 Araştırmacıları. Tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda renal sempatik denervasyon (Symplicity HTN-2 Denemesi): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet*2010; **376**:1903-09.
- 118 Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, ve diğerleri. Uluslararası uzman fikir birliği beyanı: Dirençli hipertansiyonun tedavisi için perkütan translüminal renal denervasyon. *J Am Coll Cardiol*2013; **62**:2031-45.
- 119 Schmieder RE, Redon J, Grassi G, ve diğerleri. Avrupa Hipertansiyon Derneği. Dirençli hipertansiyonun girişimsel tedavisine ilişkin güncellenmiş ESH görüş belgesi. *Avrupa Müdahalesi*2013; **9**(destek R): R58-66.
- 120 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, ve diğerleri ve SYMPPLICITY HTN-3 Araştırmacıları. Dirençli hipertansiyon için kontrollü bir renal denervasyon çalışması. *N İngilizce J Med*2014; **370**:1393-401.
- 121 Messerli FH, Bangalore S. Dirençli hipertansiyon için renal denervasyon? *N İngilizce J Med*2014; **370**:1454-57.
- 122 Alnima T, Scheffers I, De Leeuw PW, ve diğerleri. Tedaviye dirençli hipertansiyonda uzun süreli karotis barorefleks aktivasyonu ile sürekli akut voltaja bağlı kan basıncı düşüşü. *J Hipertansiyon* 2012; **30**: 1665-70.
- 123 McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, ve diğerleri. Nörojenik hipertansiyonun tedavisi için varsayılan bir terapötik hedef olarak karotis gövdesi. *Nat Commun*2013; **4**:2395.
- 124 Faul J, Schoors D, Brouwers S, ve diğerleri. İliak arteriyovenöz şantın oluşturulması, hipertansiyonu olan kronik obstrüktif akciğer hastalarında kan basıncını düşürür. *J Vasc Cerrahi*2014; **59**:1078-83.
- 125 DSÖ. Görev Değiştirme: sağlık iş gücü ekipleri arasında görevlerin rasyonel olarak yeniden dağıtılması. Küresel Öneriler ve Yönergeler. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü, 2007. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43821> (8 Ocak 2015'te erişildi).
- 126 Lehmann U, Van Damme W, Barten F, Sanders D. Görev değişimi: Afrika'daki insan kaynakları krizine çözüm? *Hum Kaynak Sağlığı*2009; **7**:49.
- 127 Laurant M, Reeves R, Hermens R, Braspenning J, Grol R, Sibbald B. Birinci basamakta doktorların hemşireler tarafından değiştirilmesi. *Cochrane Veritabanı Sistemi Rev*2005; **18**:CD001271.
- 128 Lekoubou A, Awah P, Fezeu L, Sobngwi E, Kengne AP. Sahra altı Afrika'da hipertansiyon, diyabet ve bunların yönetiminde görev değişimi. *Int J Çevre Res Halk Sağlığı*2010; **7**:353-63.
- 129 Abegunde DO, Shengelia B, Luyten A ve diğerleri. Hekim dışındaki sağlık çalışanları birinci basamakta kardiyovasküler riski değerlendirebilir ve yönetebilir mi? *Boğa Dünya Sağlık Organı*2007; **85**:432-40.
- 130 Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, Pereira LJ, Castelo-Branco M. Kan basıncı kontrolünü ve antihipertansif tedaviye uyumu artırmak için eczacı müdahaleleri: inceleme ve meta-analiz. *Am J Sağlık Sistemi Eczanesi*2011; **68**:241-53.
- 131 Anchala R, Pinto MP, Shroufi A ve diğerleri. Karar Destek Sisteminin (DSS) kardiyovasküler hastalığın önlenmesindeki rolü: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *PLoS Bir*2012; **7**:e47064.
- 132 Ücretsiz C, Phillips G, Watson L, ve diğerleri. Mobil sağlık teknolojilerinin sağlık hizmeti sunum süreçlerini iyileştirmedeki etkinliği: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *PLoS Med*2013; **10**:e1001363.
- 133 Park MJ, Kim HS, Kim KS. Hipertansiyonlu obez hastalarda kan basıncı ve obeziteye cep telefonu ve internet tabanlı bireysel müdahale. *Uluslararası J Med Bilgilendirmesi*2009; **78**:704-10.
- 134 Ambrosius WT, Lavabo KM, Foy CG, ve diğerleri. Sistolik kan basıncının kontrolüne yönelik iki stratejiyi karşılaştıran çok merkezli bir klinik çalışmanın tasarımı ve mantığı: Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışması (SPRINT). *Klinik Denemeleri*2014; **11**:532-46.
- 135 Zanchetti A, Liu L, Mancia G ve diğerleri. Hipertansiyon hastalarında tekrarlayan felçlerin ve bilişsel gerilemenin önlenmesi için kan basıncı ve LDL-kolesterol hedefleri: Avrupa Hipertansiyon Derneği-Çin Hipertansiyon Ligi Hipertansiyonda Optimal Tedavide İnme randomize çalışmasının tasarımı. *J Hipertansiyon*2014; **32**:1888-97.
- 136 DSÖ Kılavuzları Alt Komitesi. 1999 Dünya Sağlık Örgütü- Uluslararası Hipertansiyon Derneği Hipertansiyonun Yönetimine İlişkin Kılavuzlar. *J Hipertansiyon*1999; **17**:151-83.
- 137 Park IU, Taylor AL. Kardiyovasküler sonuçları önlemek için antihipertansif tedavi denemelerinde ırk ve etnik köken: sistematik bir inceleme. *Ann Fam Med*2007; **5**:444-52.
- 138 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A ve FEVER Çalışma Grubu. Felodipin Olay Azaltma (FEVER) Çalışması: Çinli hipertansif hastalarda randomize, uzun vadeli, plasebo kontrollü bir çalışma. *J Hipertansiyon*2005; **23**:2157-72.
- 139 Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA ve Çin'deki Sistolik Hipertansiyon (Syst-Çin) İşbirliği Grubu. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı Çinli hastalarda aktif tedavi ile plasebonun karşılaştırılması. *J Hipertansiyon*1998; **16**:1823-29.
- 140 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, ve diğerleri ve Afro-Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışması (AASK) Çalışma Grubu. Hipertansif nefrosklerozda ramipril ve amlodipinin renal sonuçlara etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. *JAMA*2001; **285**:2719-28.