



ScienceDirect'te bulunan içerik listeleri

Hint Kalp Dergisi

birinci el h om epag e www.elsevier.com/locate/ihj



Editorial

Primer hipertansiyonda diüretikler - Reloaded



ABSTRACT

Anahtar kelimeler:

Diüretikler
Hidroklorotiyazid
Klortalidon
İndapamid Mortalite
Kardiyovasküler sonuç

Diüretikler uzun zamandır komplike olmayan primer hipertansiyon için tercih edilen ilaçlar olarak el üstünde tutulmaktadır. Diüretikler için bu stratejiyi destekleyecek sağlam mortalite ve morbidite verileri mevcuttur. Son zamanlarda diüretiklere olan ilgi, belki daha etkili ilaçların bulunması nedeniyle azalmıştır, ancak daha büyük olasılıkla mortalite faydası için gerekli olan yüksek doz diüretiklerin tolerans eksikliği ve yan etki profilinin algılanması nedeniyle azalmıştır. Düşük doz diüretikler, özellikle de tiyazid diüretikler daha güvenlidir ancak yüksek dozun gösterdiği mortalite faydasından yoksundur. Bununla birlikte, indapamid ve düşük doz klortalidon daha az yan etkiye sahiptir ancak mortalite faydası sağlamaya devam etmektedir.

© 2016 Hindistan Kardiyoloji Derneği adına Elsevier B.V. tarafından yayınlanmıştır. Bu açık erişimli bir makaledir

CC BY-NC-ND lisansı altında (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Giriş

Diüretikler, özellikle tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler, yakın geçmişe kadar komplike olmayan primer hipertansiyon (eski adıyla esansiyel hipertansiyon) için antihipertansif tedavinin altın standardı olmuştur. Nispeten yeni olanlar da dahil olmak üzere birçok çalışma, komplike olmayan hipertansiyonda diüretik tedavisinin mortalite açısından fayda sağladığını göstermiştir.¹⁻³ Birçok JNC Kılavuzu, komplike olmayan hipertansiyonun tedavisinde diüretikleri ilk basamak ajan (hatta tercih edilen ilaç) olarak tutmuştur.^{4,5} Optimal dozda reçete edilen, biri diüretik olmak üzere farklı sınıflardan 3 antihipertansif ajan eş zamanlı olarak kullanılmadıkça hiçbir birey dirençli hipertansiyon olarak etiketlenemez.⁶ Bununla birlikte, güçlü klinik verilere rağmen, gerçek dünya pratiğinde kullanımları azalmaya devam etmiştir.⁷ Bu durum oldukça ilgi çekicidir ve primer hipertansiyonda diüretik kullanımına ilişkin bazı yanlış kanılarla ilişkili olabilir: (1) diüretik kullanımı morbidite veya mortalitede azalmaya neden olmaz; (2) diüretikler kötü tolere edilir; ve (3) diüretik kullanımı önemli olumsuz metabolik etkilerle ilişkilidir (lipid seviyelerinde artış, glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkiler, aritmiler üzerinde etkiler, vb.)⁸⁻¹⁰ Yeni ilaçları tanıtmaya çabaları bu yanlış anlamaları besleyebilir.¹¹⁻¹⁴ Ancak, bu yan etkilerin görülme sıklığı ve büyüklüğü düşük doz tedavide (12,5-25 mg hidroklorotiyazid veya klortalidon) çok daha düşüktür, ancak yüksek doz tiyazidlerin faydalarının primer hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan düşük doz hidroklorotiyazid ile tekrarlanacağı varsayılmaz. Burada indapamid veya düşük doz klortalidonun rolü ortaya çıkmaktadır.

2. Ölüm oranında azalma

Hipertansiyon tedavisinde dönüm noktası niteliğindeki ilk çalışmalar, inme, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede önemli azalmalar olduğunu göstermiştir.

tiyazid diüretikler başta olmak üzere kan basıncının düşürülmesiyle ilişkili ölüm oranı ve mortalite (Şekil 1-3).¹⁵⁻¹⁸ Nispeten yakın zamanda, çeşitli anti-hipertansif ajanlar arasında yapılan bire bir karşılaştırmada, Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması'nda (ALLHAT), klortalidon bir veya daha fazla majör KV hastalık formunu önlemede üstün bulunmuştur.³ Daha sonra yapılan bir meta-analiz de tiyazid tipi diüretiklerin çeşitli olumsuz KV sonuçları azaltma açısından diğer anti-hipertansif ajanlara göre üstünlüğünü ortaya koymuştur.¹⁹ Yakın zamanda yapılan ve 12 RKÇ'yi (48 898 hasta) içeren bir meta-analiz, inme (%37), kalp yetmezliği (%49), KAH (%18), kardiyovasküler ölüm (%18) ve tüm nedenlere bağlı ölüm (%1) için göreceli riskte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Diüretiklerin diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı ikincil analizleri (66 788 hasta) içeren diğer dokuz çalışmada da diüretiklerle risk azaltımı benzer olmuştur.²⁰ Bu çalışmada, diüretik kullanımı 5 yıl boyunca tedavi edilen her 1000 hastada 15 inme, 24 majör kardiyovasküler olay ve sekiz ölümü önlemiştir (NNT sırasıyla

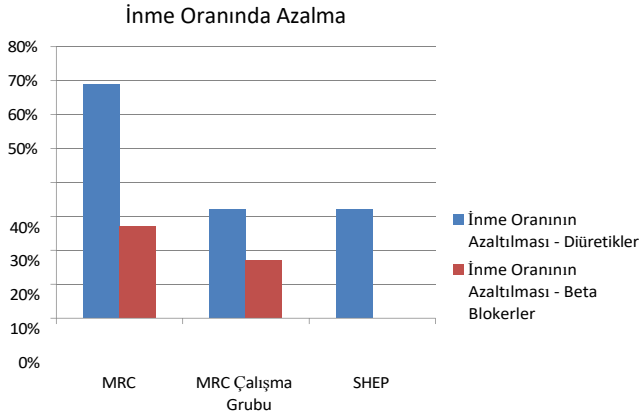
67, 41 ve 118'dir). Sadece komplike olmayan primer hipertansiyonda değil, birçok hasta popülasyonunda diüretiklerin (diğer anti-hipertansiflere kıyasla) kullanımını destekleyen çok sayıda kanıt vardır, öyle ki diüretiklerin kullanımı birçok tedavi kılavuzunda yer almaktadır.²¹⁻²³

3. Diüretik tedavisi ile ilgili endişeler

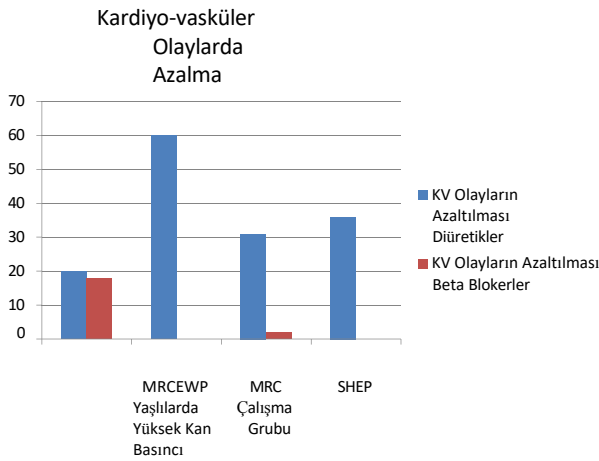
Diüretiklerin tolere edilememesi, kullanımlarını sınırlayan önemli bir endişe kaynağı olmuştur. Mevcut çalışmalar, diüretiklerin hipertansif hastalarda yaşam kalitesini etkilemediğini ya da aslında iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, düşük doz diüretik tedavisi iyi tolere edilir ve yaşlılar da dahil olmak üzere hipertansif hastalar için mükemmel bir başlangıç seçimi olabilir. Bununla birlikte, diyabet, gut veya erkeklerde erektil disfonksiyon gibi komorbiditeleri olan hastalarda yüksek doz diüretiklerden kaçınılmalıdır.²⁴ Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin potansiyel advers metabolik etkileri şunlardır

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2016.08.013>

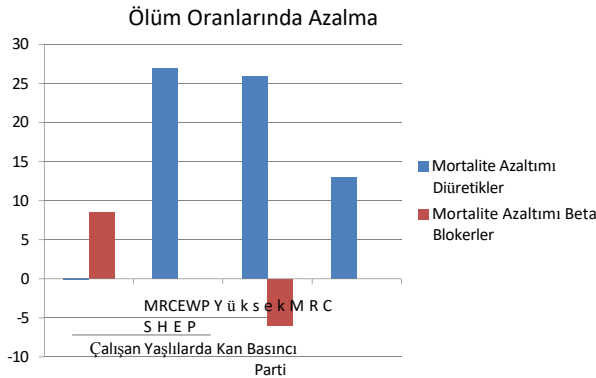
0019-4832/© 2016 Hindistan Kardiyoloji Derneği adına Elsevier B.V. tarafından yayınlanmıştır. Bu makale CC BY-NC-ND lisansı altında açık erişimli bir makaledir (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Şekil 1. Diüretiklerle inme oranında azalma.



Şekil 2. Diüretikler ile kardiyovasküler risk azaltımı.



Şekil 3. Diüretikler ile mortalite azalması.

Karbonhidrat, elektrolit, ürik asit ve lipid metabolizmasında anormallikler.^{25,26} Yine bu yan etkiler yüksek doz tedavide daha yaygındır. Potasyum tutucu bir ajan olmadan yüksek doz diüretik kullanımı ani kardiyak ölümlle bile ilişkilendirilmiştir.²⁷

4. Düşük doz diüretik tedavisi

Yüksek doz tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerin yan etkilerini azaltmak için tipik olarak düşük dozlarda (12,5-25 mg/gün klortalidon veya hidroklorotiazid veya 1,5 mg

İndapamid kan basıncını düşürmede hidroklorotiazide göre daha etkilidir, ancak metabolik anormallikler (yüksek dozdan daha düşük olmasına rağmen) düşük doz klortalidonda hidroklorotiazid veya indapamide göre daha fazladır.²⁹ Dolayısıyla, indapamidin düşük dozda hem etkili hem de daha güvenli olduğu görülmektedir. dozları diğer diüretiklerle karşılaştırıldığında. ALLHAT Çalışması'nda

Düşük doz klortalidon sadece 0,2 meq/L'lik bir plazma potasyum azalması ile ilişkilendirilmiş, hastaların %8,5'i potasyum takviyesine ihtiyaç duymuş ve başlangıçta diyabetik olmayan hastalarda amlodipin ve lisinopril ile karşılaştırıldığında açlık kan glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL değerlerine yükselmesi anlamlı derecede daha fazla görülmüştür (sırasıyla %11,6'ya karşı %9,8 $\{p = 0,04\}$ ve %8,1 $\{p < 0,001\}$).¹ Sempatik sinir sisteminin kalıcı aktivasyonu ve insülin direnci, yeni başlayan kan şekerinin artmasının nedeni olabilir. chlorthalidone ile diyabet.³⁰

5. Düşük doz diüretik tedavisinin sınırlamaları

İlginç bir nokta, düşük doz tiazid/tiazid benzeri diüretik tedavisinin metabolik komplikasyonları en aza indirmesine rağmen, diğer yan etkileri ortadan kaldıramayabileceğidir; günde 25 mg klortalidon ile tedavi edilen erkeklerin %25'inde cinsel işlevde azalma gelişir ve özellikle hasta aynı zamanda düşük sodyumlu diyet uyguluyorsa uyku bozuklukları da ortaya çıkabilir.³¹ Ayrıca, düşük doz olarak sınıflandırılan 8 çalışmanın 4 yüksek doz diüretik çalışmasıyla karşılaştırıldığı bir meta-analizde, inme oranındaki azalma yüksek dozda çok daha yüksektir ve toplam kardiyovasküler risk yüksek dozda düşük doz diüretik çalışmalarına göre çok daha düşüktür (kardiyovasküler ölüm %4,8, 10 yıl içinde %17,6 yerine).²⁰

6. Tüm diüretikler eşit midir?

Uluslararası Nifedipin GITS çalışmasında: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) çalışmasında, yüksek doz hidroklorotiazid 25 mg'ın altındaki dozlarda kalsiyum antagonistlerine eşit bulunurken, morbidite ve mortalitede azalma olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.³² Klortalidon, hidroklorotiazidten 1,5-2 kat daha güçlüdür ve hem hidroklorotiazide hem de plaseboya kıyasla KV olayları önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.^{33,38,34} Bununla birlikte, en büyük hipertansiyon çalışması olan ALLHAT'ta düşük doz Chlorthalidone (günde 12,5-25 mg), metabolik yan etkiler görülmesine rağmen diğer anti-hipertansif ajanlara göre daha üstün bulunmuştur.³ Öte yandan, tiazid benzeri bir diüretik olan indapamid, ister tek başına ister kombinasyon halinde kullanılsın, sadece tutarlı bir kan basıncı düşürme yanıtı göstermekle kalmamış, aynı zamanda kardiyovasküler sonuçlarda da iyileşme göstermiştir. Nitekim HYVET çalışması, indapamid alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede %21'lik olağanüstü bir azalma görülmesi nedeniyle erken durdurulmak zorunda kalmıştır.³⁵ Ayrıca, ölümcül innemelerde %39 ve kalp yetmezliğinde %64 azalma görülmüştür. Uzun dönem (1 yıllık uzatma) tüm nedenlere bağlı mortalitede %52'lik daha da iyi bir azalma sağlamıştır.³⁶ PROGRESS çalışmasında, indapamid ile perindopamid SR kullanırlar, bu da metabolik komplikasyonları en aza indirirken antihipertansif yanıtı korur.^{26,28,29} Üç anti-hipertansif ajan arasında, düşük dozlarda klortalidon ve

pril inmeyi %43 oranında azaltmıştır.³⁷ Diyabetik hastalarda yapılan ADVANCE çalışmasında, indapamid ve perindopril kombinasyonu tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, KV mortaliteyi %18 ve renal olayları %21 oranında azaltmıştır.³⁸ Ayrıca, indapamidin uzun vadede metabolik güvenliğini kanıtlamaktadır; hemogloblin A₁ C (HbA₁ C) yaklaşık 5 yıllık bir süre boyunca korunmuştur. PATS'de indapamid ikincil inmelerde %29 oranında anlamlı bir azalma göstermiştir.³⁹ Bununla birlikte, indapamidin bu faydalarının 2,5 mg hemen salınımlı veya daha üstün olan 1,5 mg sürekli salınımlı terapötik dozajda bile belirgin olduğunu belirtmek önemlidir. İndapamidin iyileştirici etkilerinin nedenlerinden biri⁴ ağırlıklı olarak vasküler etkisi olabilir. Bu, elektrolitik veya metabolik bozukluklar gibi diüretikle ilişkili yan etki riskini en aza indirir. Thomopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde ayrı bir analiz yapılmıştır

Düşük doz diüretik olarak kullanılan diüretik tipine göre. Düşük doz tiazazidler sadece bileşik son noktaları (inme ve KAH ve inme, KAH, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm) azaltmada faydalı bulunmuş ancak bireysel son noktaları azaltmamıştır. Klortalid- ise inme, KAH, kalp yetmezliği ve bunların bileşimlerini azaltmış ancak kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmamıştır.²⁰ sadece düşük doz indapamid tüm bileşenlerde anlamlı risk azalmasına neden olmuştur; inme, inme ve KKH bileşimi ve tüm nedenlere bağlı ölüm.²⁰ Ayaktan kan basıncı izleme çalışmalarının bir başka meta-analizi, düşük doz hidroklorotiazid (12,5-25 mg) ile kombine KV sonuçlarda (kalp krizi, inme, ölüm) bile azalma olduğuna dair kanıt olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, 24 saatlik kan basıncı kontrolü (sadece 6,5/4,5 mmHg) bile diğer antihipertansif sınıflardan çok daha düşük bulunmuştur.⁴⁰

7. Sonuçlar

Diüretikler, son birkaç on yıldan beri komplike olmayan primer hipertansiyon tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kalmıştır. Sadece kan basıncında değil kardiyovasküler sonuçlarda da sağlam ve tutarlı bir azalma gösteren belki de tek anti-hipertansif ajanlardır. Etkileyici klinik verilere rağmen son yıllarda kullanımları azalmaktadır. Bu durum, en azından yüksek doz diüretiklerin tolere edilebilirliği ve metabolik profil üzerindeki etkisi ile ilgili endişelerle ilişkili olabilir. Daha düşük doz diüretikler yan etkileri azaltmakta ancak kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri de azalmaktadır. Düşük doz hidroklorotiazid zayıf bir anti-hipertansiftir ve kardiyovasküler sonuçları azaltmıyor gibi görünmektedir. Düşük doz klortalidon etkilidir ve ayrıca bazı kardiyovasküler sonuçları azaltır ancak metabolik yan etkiler azalsa da hala devam etmektedir. Sadece düşük doz indapamid etkili olmakla kalmayıp tüm nedenlere bağlı mortalite de dahil olmak üzere kardiyovasküler sonuçları sürekli olarak azaltmaktadır. Bu bağlamda düşük doz diüretiklerin özellikle de indapamidin hala yeterince kullanılmıyor olması ilgi çekicidir.

Eğer bir insana ve insan davranışlarına yakınlaşırsanız

Hazır olun, kafanız karışmaya hazır olun ve ben ve benim buradaki halim İnsanın davranışının kesinlikle, kesinlikle, kesinlikle bir mantığı yoktur.

Referanslar

1. ALLHAT Görevlileri ve ALLHAT İşbirliği Araştırma Grubu Koordinatörleri. Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya kalsiyum kanal blokleri ile diüretik arasında randomize edilen yüksek riskli hipertansif hastalarda önemli sonuçlar: Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981.
2. Wright Jr JT, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT bulguları sonraki analizler, diğer çalışmalar ve meta-analizler bağlamında yeniden gözden geçirildi. *Arch Intern Med*. 2009;169:832.
3. Doksazosine karşı klortalidona randomize edilen hipertansif hastalarda majör kardiyovasküler olaylar: kalp krizini önlemek için antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi çalışması (ALLHAT). ALLHAT İşbirliği Araştırma Grubu. *JAMA*. 2000;283:1967.
4. Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesi Altıncı Raporu (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.
5. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. JNC VI risk sınıflandırmasına göre hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmenin uzun vadeli mutlak yararı. *Hipertansiyon*. 2000;35(2):539-543.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S ve diğerleri. Dirençli hipertansiyon: tanı, değerlendirme ve tedavi: Amerikan Kalp Derneği Yüksek Kan Basıncı Araştırma Konseyi Profesyonel Eğitim Komitesi'nin bilimsel bildirisi. *Hipertansiyon*. 2008;51:1403-1419.
7. Manolio TA, Cutler JA, Furber CD, et al. Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyonun farmakolojik yönetimindeki eğilimler. *Arch Intern Med*. 1995;165:829-837.
8. Moser M. Hekimler hipertansiyon tedavisinde neden diüretikleri daha sık reçete etmiyor? *JAMA*. 1998;279:1813-1816.
9. Middeke M, Weisweiler P, Schwandt P, et al. Beta blokerler ve diüretiklerle antihipertansif tedavi sırasında serum lipoproteini: kontrollü uzun vadeli karşılaştırmalı bir çalışma. *Clin Cardiol*. 1987;10:94-98.

10. Messerli FH, Nunez BD, Nunez NM, et al. Hypertension and sudden death: disparate effects of calcium entry blockers and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med*. 1989;149:1263-1267.
11. Moser M. Güncel hipertansiyon yönetimi: gerçeği kurgudan ayırmak. *Cleveland Clin J Med*. 1993;60:27-37.
12. Moser M. Varsayımlar ve spekülasyonlar - hipertansiyon yönetiminde tedavi kararları üzerindeki olası etkileri. *Am Heart J*. 1989;118:1362-1369.
13. Houston NC. Esansiyel hipertansiyon tedavisi için yeni anlayışlar ve yeni yaklaşımlar: koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörü analizi, hemodinamik profiller, yaşam kalitesi ve hipertansiyon alt gruplarına dayalı tedavi seçimi. *Am Heart J*. 1989;117:911-949.
14. Moser M, Blaufox MD, Freis E, ve ark. Hastalarınızın ön tanımlarını gerçekten kim belirliyor? *JAMA*. 1991;265:498-500.
15. MRC hafif hipertansiyon tedavisi denemesi: temel sonuçlar. Tıbbi Araştırma Konseyi Çalışma Grubu. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6488):97-104.
16. Amery A, Birkenha" ger W, Brixko P, et al. Yaşlılarda Yüksek Kan Basıncı Avrupa Çalışma Grubu çalışmasının mortalite ve morbidite sonuçları. *Lancet*. 1985;1(8442):1349-1354.
17. MRC Çalışma Grubu. Yaşlı yetişkinlerde hipertansiyon tedavisine ilişkin Tıbbi Araştırma Konseyi çalışması: temel sonuçlar. *BMJ*. 1992;304(6824):405-412.
18. SHEP Kooperatif Araştırma Grubu. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı kişilerde antihipertansif ilaç tedavisi ile inmenin önlenmesi. Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Programı'nın (SHEP) nihai sonuçları. *JAMA*. 1991;265(24):3255-3264.
19. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Birinci basamak ajan olarak kullanılan çeşitli antihipertansif tedavilerle ilişkili sağlık sonuçları: bir ağ meta-analizi. *JAMA*. 2003;289(19):2534-2544.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Hipertansiyonda kan basıncı düşürmenin sonuç insidansı üzerindeki etkileri. 4. Çeşitli antihiperten- sif ilaç sınıflarının etkileri - genel bakış ve meta-analizler. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesi'nin yedinci raporu. *Hipertansiyon*. 2003;42(6):1206-1252.
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, ve ark. 2007 arteriyel hipertansiyon yönetimi kılavuzu: Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Görev Gücü. *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-1536.
23. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP ve diğerleri. İskemik kalp hastalığının önlenmesi ve yönetiminde hipertansiyon tedavisi: Amerikan Kalp Derneği Yüksek Kan Basıncı Araştırma Konseyi ve Klinik Kardiyoloji ve Epidemiyoloji ve Önleme Konseylerinden bilimsel bir bildiri. *Circulation*. 2007;115(21):2761-2788.
24. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolere edilebilirlik, güvenlik ve yaşam kalitesi ve hipertansif tedavi: düşük doz diüretikler için durum. *Am J Med*. 1996;101(3A):83S-92S.
25. Leung AA, Wright A, Pazo V, et al. Hipertansiyonlu hastalarda tiazide bağlı hiponatremi riski. *Am J Med*. 2011;124:1064.
26. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Bendrofliazid dozu, antihipertansif etki ve advers biyokimyasal etkiler arasındaki ilişki. *BMJ*. 1990;300:975.
27. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Hipertansiyon için diüretik tedavisi ve primer kardiyak arrest riski. *N Engl J Med*. 1994;330:1852.
28. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, et al. Yaşlılarda hipertansiyon tedavisi. I. Kan basıncı ve klinik değişiklikler. Gazi İşleri Bakanlığı Kooperatif Çalışmasının sonuçları. *Hipertansiyon*. 1990;15:348.
29. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Primer hipertansiyon için tiazid diüretiklerle monoterapinin kan basıncını düşürücü etkinliği. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD003824.
30. Menon DV, Arbiq D, Wang Z, et al. Hipertansif hastalarda klortalidon ve spironolaktonun kas sempatik sinir aktivitesi üzerindeki farklı etkileri. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1361-1366.
31. Wassertheil-Smolter S, Blaufox MD, Oberman A, ve ark. Antihipertansiflerin cinsel işlev ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi: TAIM Çalışması. *Ann Intern Med*. 1991;114:613.
32. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A. Uluslararası Nifedipin GITS çalışmasında uzun etkili bir kalsiyum kanal blokleri veya diüretik ile çift kör tedaviye randomize edilen hastalarda morbidite ve mortalite: Hipertansiyon Tedavisinde Bir Hedef Olarak Müdahale (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366-372.
33. Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması'ndaki hipertansif katılımcılar için 10½ yıl sonra mortalite. *Circulation*. 1990;82(5):1616-1628.
34. Hipertansiyon Tespit ve Takip Programı Kooperatif Grubu. "Hafif" hipertansiyonda tedavinin mortalite üzerindeki etkisi: hipertansiyon s a p t a m a ve takip programının sonuçları. *N Engl J Med*. 1982;307(16):976-980.
35. HYVET Çalışma Grubu. Beckett NS, Peters R, et al. 80 yaş ve üzeri hastalarda hipertansiyon tedavisi. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898.
36. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. Hipertansiyonu olan çok yaşlı kişilerin tedavisinin hemen ve geç faydaları: çok yaşlılarda hipertansiyona aktif tedavinin genişletilmesi randomize kontrollü çalışmanın sonuçları. *BMJ*. 2011;344:d7541.
37. ADVANCE İşbirliği Grubu. Patel A, MacMahon S, et al. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sabit perindopril ve indapamid kombinasyonunun makrovasküler ve mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri (ADVANCE çalışması): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet*. 2007;370(9590):829-840.
38. PROGRESS İşbirliği Grubu. Daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmiş 6105 kişi arasında perindopril bazlı kan basıncı düşürücü rejimin randomize çalışması. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041.

39. PATS İşbirliği Grubu. İnme sonrası antihipertansif tedavi çalışması. Ö n c ü l bir sonuç. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710-717.
40. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Ayaktan kan basıncı t a k i b i ile değerlendirilen hidrokloro tiyazidin antihipertansif etkinliği: randomize çalışmaların bir meta-analizi. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):590-600.

Sundeep Mishra
Kardiyoloji, AIIMS, Yeni Delhi,
Hindistan E-posta adresi: drsundeepmishra@hotmail.com (S. Mishra).

Çevrimiçi olarak 10 Eylül 2016'da mevcuttur