

Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония

Работна група по артериална хипертония на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по хипертония (ESH)

Автори/членове на работната група: Bryan Williams* (председател, ESC) (Обединено кралство), **Giuseppe Mancía*** (председател, ESH) (Италия), **Wilko Spiering** (Холандия), **Enrico Agabiti Rosei** (Италия), **Michel Azizi** (Франция), **Michel Burnier** (Швейцария), **Denis L. Clement** (Белгия), **Antonio Coca** (Испания), **Giovanni de Simone** (Италия), **Anna Dominiczak** (Обединено кралство), **Thomas Kahan** (Швеция), **Felix Mahfoud** (Германия), **Josep Redon** (Испания), **Luis Ruilope** (Испания), **Alberto Zanchetti†** (Италия), **Mary Kerins** (Ирландия), **Sverre E. Kjeldsen** (Норвегия), **Reinhold Kreutz** (Германия), **Stephane Laurent** (Франция), **Gregory Y. H. Lip** (Обединено кралство), **Richard McManus** (Обединено кралство), **Krzysztof Narkiewicz** (Полша), **Frank Ruschitzka** (Швейцария), **Roland E. Schmieder** (Германия), **Evgeny Shlyakhto** (Русия), **Costas Tsioufis** (Гърция), **Victor Aboyans** (Франция), **Ileana Desormais** (Франция)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • BAYER • GEDEON RICHTER • NOVARTIS • SERVIER • ZENTIVA

Рецензенти: Guy De Backer (координатор от ESC) (Белгия), **Anthony M. Heagerty** (координатор от ESH) (Обединено кралство), **Stefan Agewall** (Норвегия), **Murielle Bochud** (Швейцария), **Claudio Borghi** (Италия), **Pierre Boutouyrie** (Франция), **Jana Brguljan** (Словения), **Héctor Bueno** (Испания), **Enrico G. Caiani** (Италия), **Bo Carlberg** (Швеция), **Neil Chapman** (Обединено кралство), **Renata Cifkova** (Чешка република), **John G. F. Cleland** (Обединено кралство), **Jean-Philippe Collet** (Франция), **Ioan Mircea Coman** (Румъния), **Peter**

* Авторы за кореспонденция: Bryan Williams, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Maple House, 1st Floor, Suite A, 149 Tottenham Court Road, London W1T 7DN, UK, Tel: +44 (0) 20 3108 7907, E-mail: bryan.williams@ucl.ac.uk. Giuseppe Mancía, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy; and Hypertension Center Istituto Universitario Policlinico di Monza, Verano (MB), Piazza dei Daini, 4 – 20126 Milan, Italy, Tel: +39 347 4327142, E-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

† Проф. Zanchetti почина към края на разработването на тези препоръки, през март 2018 г. Той има цялостен принос за разработването на тези препоръки, като член на работната група и като координатор. Липсва много на колегите и приятелите си.

Двамата председатели имат еднакъв принос за документа.

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC, Съвет на европейското дружество по хипертония (ESH), национални кардиологични дружества към ESC участвали в процеса на рецензиране, национални дружества по хипертония участвали в процеса на рецензиране: посочени в притурката.

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Работни групи: Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, e-Cardiology.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по хипертония (ESH) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC/ESH не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC или ESH. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal, и институцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Право на отказ от отговорност: Препоръките на ESC/ESH представят становищата на ESC и ESH постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC и ESH не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC/ESH и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC/ESH при пизграждане на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC/ESH обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. съгласно етичните и професионалните му задължения, Препоръките на ESC/ESH не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае подробно и внимателно със съответните официални и актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел във всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се за лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Тази статия беше публикувана едновременно в *European Heart Journal* (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339) и *Journal of Hypertension* (doi:10.1097/HJH. 10.1097/HJH.0000000000001940), а в съкратена версия и в списание *Blood Pressure*. Всички права запазени. © European Society of Cardiology и European Society of Hypertension 2018. Публикациите в *European Heart Journal* и *Journal of Hypertension* са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики в съответствие със стила на всяко списание. При цитиране на тази статия може да се използва всяка от двете публикации.

W. de Leeuw (Холандия), Victoria Delgado (Холандия), Paul Dendale (Белгия), Hans-Christoph Diener (Германия), Maria Dorobantu (Румъния), Robert Fagard (Белгия), Csaba Farsang (Унгария), Marc Ferrini (Франция), Ian M. Graham (Ирландия), Guido Grassi (Италия), Hermann Haller (Германия), F. D. Richard Hobbs (Обединено кралство), Bojan Jelakovic (Хърватия), Catriona Jennings (Обединено кралство), Hugo A. Katus (Германия), Abraham A. Kroon (Холандия), Christophe Leclercq (Франция), Dragan Lovic (Сърбия), Empar Lurbe (Испания), Athanasios J. Manolis (Гърция), Theresa A. McDonagh (Обединено кралство), Franz Messerli (Швейцария), Maria Lorenza Muiesan (Италия), Uwe Nixdorff (Германия), Michael Hecht Olsen (Дания), Gianfranco Parati (Италия), Joer Perk (Швеция), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Jorge Polonia (Португалия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Stefano F. Rimoldi (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Naveed Sattar (Обединено кралство), Petar M. Seferovic (Сърбия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Alice V. Stanton (Ирландия), Philippe van de Borne (Белгия), Panos Vardas (Гърция), Massimo Volpe (Италия), Sven Wassmann (Германия), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания)

Редактор: проф. Димитър Раев, , д.м.н. MD, PhD, DSc, FESC, FAHA, Началник клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Света Анна“ София АД, член на Дружество на кардиолозите в България, председател на РГ по Артериална хипертония.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са качени в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

Публикувано онлайн преди отпечатването на 25 август 2018 г.

Ключови думи Препоръки • Хипертония • Кръвно налягане • Измерване на кръвното налягане • Прагове и цели на лечението на кръвното налягане • Хипертонично органно увреждане • Комбинирана терапия • Терапия с устройства • Вторична хипертония

Съдържание

Съкращения и акроними	4	4.8. Скрининг за откриване на хипертония.....	17
1. Предисловие.....	5	4.9. Потвърждаване на диагнозата хипертония	17
2. Увод.....	6	4.10. Клинични показания за измерване на извън-офисно кръвно налягане.....	18
2.1. Какво е ново и какво е променено в препоръките от 2018 г. за поведение при артериална хипертония на Европейското кардиологично дружество/ Европейското дружество по хипертония?.....	7	4.11. Кръвно налягане по време на упражнение и на висока надморска височина	18
3. Дефиниция, класификация и епидемиологични аспекти на хипертонията	9	4.12. Централно аортно налягане	18
3.1. Дефиниция на хипертонията.....	9	5. Клинична оценка за наличие и степен на хипертонично органно увреждане при пациенти с хипертония.....	19
3.2. Класификация на кръвното налягане.....	9	5.1. Клинична оценка	19
3.3. Преобладаване на хипертонията.....	9	5.2. Анамнеза.....	19
3.4. Връзка на кръвното налягане с риск от сърдечносъдови и бъбречни събития.....	9	5.3. Физикален статус и клинични изследвания.....	20
3.5. Хипертония и обща оценка на сърдечносъдовия риск	11	5.4. Оценка на органното увреждане	21
3.6. Значение на хипертоничното органно увреждане за по-точна оценка на сърдечносъдовия риск при пациенти с хипертония.....	12	5.4.1. Използване на хипертоничното органно увреждане в стратификацията на риска при хипертензивни пациенти.....	21
3.7. Предизвикателства пред оценката на сърдечносъдовия риск	12	5.5. Характеристика на хипертоничното органно увреждане.....	22
4. Измерване на кръвното налягане	14	5.5.1. Сърцето при хипертония.....	22
4.1. Измерване на конвенционалното офисно кръвно налягане.....	14	5.5.2. Кръвоносните съдове при хипертония	23
4.2. Ненаблюдавано измерване на кръвното налягане в кабинета (офиса).....	14	5.5.3. Бъбрекът при хипертония.....	23
4.3. Измерване на кръвното налягане извън офиса.....	14	5.5.4. Хипертонична ретинопатия	23
4.4. Домашно мониториране на кръвното налягане.....	14	5.5.5. Мозъкът при хипертония.....	24
4.5. Амбулаторно мониториране на кръвното налягане	15	5.6. Регресия на хипертоничното органно увреждане и редуция на сърдечносъдовия риск с антихипертензивно лечение	24
4.6. Предимства и недостатъци на амбулаторното мониториране на кръвното налягане и домашното мониториране на кръвното налягане.....	15	5.7. Кога да насочим пациент с хипертония за болнично лечение	24
4.7. Хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония	16	6. Генетика и хипертония.....	25
4.7.1. Хипертония на бялата престилка	16	7. Лечение на хипертонията	26
4.7.2. Маскирана хипертония.....	16	7.1. Благоприятни ефекти на антихипертензивната терапия при хипертония.....	26
		7.2. Кога да инициираме антихипертензивно лечение.....	26
		7.2.1. Препоръки в предишни ръководства.....	26
		7.2.2. Лекарствено лечение при пациенти с хипертония първа степен и нисък до умерен сърдечносъдов риск	26

7.2.3.	Инициране на антихипертензивно лекарствено лечение при по-възрастни хора с хипертония първа степен.....	27	8.9.1.	Хипертония и бременност.....	56
7.2.4.	Инициране на антихипертензивно лекарствено лечение при пациенти с високо–нормално кръвно налягане.....	27	8.9.2.	Перорални контрацептивни хапчета и хипертония.....	58
7.2.5.	Трябва ли антихипертензивното лекарство лечение да бъде иницирано на базата на стойностите на кръвното налягане или на базата на тоталния сърдечносъдов риск?.....	29	8.9.3.	Заместителна хормонална терапия и хипертония.....	58
7.2.6.	Инициране на антихипертензивно лечение с лекарства.....	29	8.10.	Хипертония при различни етнически групи.....	59
7.3.	Таргетни стойности на антихипертензивното лечение	29	8.11.	Хипертония при захарен диабет.....	59
7.3.1.	Нови данни за таргетните стойности на сistolното и диastолното кръвно налягане при лечение.....	29	8.12.	Хипертония и хронично бъбречно заболяване.....	60
7.3.2.	Таргетни стойности на кръвното налягане при специфични подгрупи хипертензивни пациенти.....	30	8.13.	Хипертония и хронична обструктивна белодробна болест.....	61
7.4.	Лечение на хипертонията	32	8.14.	Хипертония и сърдечни заболявания.....	61
7.4.1.	Промени в начина на живот.....	32	8.14.1.	Коронарна артериална болест.....	61
7.4.2.	Ограничаване на натрия в храната.....	32	8.14.2.	Левокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност.....	62
7.4.3.	Умерена алкохолна консумация.....	33	8.15.	Мозъчно-съдови заболявания и познавателна дейност.....	63
7.4.4.	Други промени в диетата.....	33	8.15.1.	Остра интрацеребрална хеморагия.....	63
7.4.5.	Намаляване на телесното тегло.....	33	8.15.2.	Остър исхемичен инсулт.....	63
7.4.6.	Редовна физическа активност.....	33	8.15.3.	Прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака.....	63
7.4.7.	Отказ от тютюнопушене.....	34	8.15.4.	Когнитивна дисфункция и деменция.....	64
7.5.	Фармакологична терапия на хипертонията	34	8.16.	Хипертония, предсърдно мъждене и други аритмии.....	64
7.5.1.	Лекарства за лечение на хипертонията.....	34	8.16.1.	Перорални антикоагуланти и хипертония.....	64
7.5.2.	Стратегия на лекарственото лечение при хипертония.....	37	8.17.	Хипертония и съдови заболявания.....	65
7.5.3.	Алгоритъм на лекарствено лечение при хипертония.....	41	8.17.1.	Каротидна атеросклероза.....	65
7.6.	Базиращо се на устройства лечение на хипертонията	45	8.17.2.	Атеросклероза и повишена артериална ригидност.....	65
7.6.1.	Каротидна барорецепторна стимулация (пейсмейкър и стент).....	45	8.17.3.	Артериална болест на долните крайници.....	65
7.6.2.	Ренална денервация.....	45	8.18.	Хипертония при клапни и аортни заболявания.....	66
7.6.3.	Създаване на артериовенозна фистула.....	46	8.18.1.	Коарктация на аортата.....	66
7.6.4.	Други устройства.....	46	8.18.2.	Превенция на аортната дилатация и дисекция при високорискови лица.....	66
8.	Хипертония със специфични характеристики	46	8.18.3.	Хипертонична аортна болест във връзка с бicuspidна аортна клапа.....	66
8.1.	Резистентна хипертония	46	8.19.	Хипертония и сексуална дисфункция.....	66
8.1.1.	Дефиниция за резистентна хипертония.....	46	8.20.	Хипертония и онкологична терапия.....	67
8.1.2.	Псевдорезистентна хипертония.....	46	8.21.	Периоперативен подход към хипертонията.....	67
8.1.3.	Диагностичен подход към резистентна хипертония.....	47	9.	Овластяване на риска от придружаващи сърдечносъдови заболявания	68
8.1.4.	Лечение на резистентна хипертония.....	47	9.1.	Статини и липидопонижаващи лекарства.....	68
8.2.	Вторична хипертония	48	9.2.	Антитромбоцитна терапия и антикоагулантна терапия.....	68
8.2.1.	Лекарства и други вещества, които могат да причинят вторична хипертония.....	50	9.3.	Глюкозо-понижаващи лекарства и кръвно налягане.....	69
8.2.2.	Генетични причини за вторична хипертония.....	51	10.	Проследяване на пациента	69
8.3.	Хипертонична неотложност и спешност	51	10.1.	Проследяване на хипертензивни пациенти.....	69
8.3.1.	Остра намеса при хипертонична спешност.....	52	10.2.	Проследяване на лица с високо–нормално кръвно налягане и хипертония на бялата престилка.....	69
8.3.2.	Прогноза и проследяване.....	52	10.3.	Повишено кръвно налягане по време на контролен преглед.....	69
8.4.	Хипертония на бялата престилка.....	53	10.4.	Подобряване на контрола на кръвното налягане при хипертония: придържане към лекарствата.....	70
8.5.	Маскирана хипертония.....	54	10.5.	Непрекъснато търсене на безсимптомни хипертонични органини увреждания.....	71
8.6.	Маскирана неконтролирана хипертония.....	54	10.6.	Може ли антихипертензивното лекарство лечение да бъде редуцирано или спряно?.....	71
8.7.	Хипертония при по-млади възрастни (<50 години)	55	11.	Недостиг на доказателства	71
8.7.1.	Изолирана систолна хипертония при младите.....	55	12.	Ключови бележки	72
8.8.	Хипертония при по-стари пациенти (възраст ≥65 години)	55	13.	Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките	74
8.9.	Жени, бременност, перорална контрацепция и заместителна хормонална терапия	56	14.	Приложение	76
			15.	Източници	77

Съкращения и акроними

ABI	Ankle-brachial index Индекс глезен-мишница	COPE	Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring Амбулаторно мониториране на кръвното налягане	CT	Computed tomography Компютърна томография
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension	CV	Cardiovascular Сърдечносъдов/а/о/и
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	CVD	Cardiovascular disease сърдечносъдово/и заболяване/ия
ACE	Angiotensin-converting enzyme Ангиотензин-конвертиращ ензим	DBP	Diastolic blood pressure Диастолно кръвно налягане
ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор	DENERHTN	Renal Denervation for Hypertension Ренална денервация за хипертония
ACR	Albumin:creatinine ratio Отношение албумин:креатинин	DHP	Dihydropyridine Дихидропиридин
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation	ECG	Electrocardiogram Електрокардиограма
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждане	eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Изчислена) гломерулна филтрация
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints	ENaC	Epithelial sodium channel Епителен натриев канал
ARB	Angiotensin receptor blocker Ангиотензин рецепторен блокатор	ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	ESH	European Society of Hypertension Европейско дружество по хипертония
AV	Atrioventricular Атриовентрикуларен/а/о/и	FEVER	Felodipine Event Reduction
BMI	Body mass index Индекс на телесната маса	HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65), Drugs/ alcohol concomitantly (1 point each)
BP	Blood pressure Кръвно налягане	HbA1c	Haemoglobin A1c Хемоглобин A1c
bpm	Beats per minute Удара в минута	HBPM	Home blood pressure monitoring Домашно мониториране на кръвното налягане
BSA	Body surface area Телесна повърхност	HDL-C	HDL cholesterol HDL холестерол
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест	HELLP	Haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets
CAPP	Captopril Prevention Project	HFrEF	Heart failure with preserved ejection fraction Сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция
CCB	Calcium channel blocker Калциев антагонист	HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female) Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, пола принадлежност (женски пол)	HMOD	Hypertension-mediated organ damage Хипертонично органно увреждане
CKD	Chronic kidney disease Хронично бъбречно заболяване	HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
CK-MB	Creatinine kinase-muscle/brain Креатин киназа-мускул/мозък	HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
CMR	Cardiac magnetic resonance Сърдечен (ядрено-) магнитен резонанс	i.v.	Intravenous Венозен/а/о/и
COLM	Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients	IMT	Intima-media thickness Дебелина интима-медия
CONVINCE	Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points	INVEST	International Verapamil-Trandolapril Study
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease Хронична обструктивна белодробна болест	ISH	Isolated systolic hypertension Изолирана систолна хипертония
		JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

LDH	Lactate dehydrogenase Лактат дехидрогеназа	SUCH	Sustained uncontrolled hypertension Продължителна неконтролирана хипертония
LDL-C	LDL cholesterol LDL холестерол	Syst-China	Systolic Hypertension in China Систолна хипертония в Китай
LEAD	Lower extremity artery disease Артериална болест на долните крайници	Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe Систолна хипертония в Европа
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension	TIA	Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака
LV	Left ventricular Левокамерен/а/о/и	TTE	Transthoracic echocardiography Трансторакална ехокардиография
LVH	Left ventricular hypertrophy Левокамерна хипертрофия	VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
MAP	Mean arterial pressure Средно артериално налягане	VEGF	Vascular endothelial growth factor Съдов ендотелен растежен фактор
MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт	WUCH	White-coat uncontrolled hypertension Неконтролирана хипертония на бялата прес-тилка
MR	Magnetic resonance (Ядрено-) магнитен резонанс		
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist Минералкортикоид рецепторен антагонист		
MRI	Magnetic resonance imaging Образна диагностика с (ядрено-) магнитен резонанс		
MUCH	Masked uncontrolled hypertension Маскирана неконтролирана хипертония		
NORDIL	Nordic Diltiazem		
NS	Non-significant Несигнификантен/а/о/и		
NT-proBNP	N-terminal pro-B natriuretic peptide N-терминален про-B-натриуретичен пептид		
o.d.	Omni die (every day) Веднъж дневно/всеки ден		
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial		
PAC	Plasma aldosterone concentration Плазмена алдостеронова концентрация		
PAD	Peripheral artery disease Периферно/и артериално/и заболяване/ия		
PATHS	Prevention and Treatment of Hypertension Study		
PRA	Plasma renin activity Плазмена ренинова активност		
PRC	Plasma renin concentration Плазмена ренинова концентрация		
PROGRESS	Perindopril protection against recurrent stroke study		
PWV	Pulse wave velocity Скорост на пулсовата вълна		
RAS	Renin-angiotensin system Система ренин-ангиотензин		
RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване		
RWT	Relative wall thickness Относителна дебелина на стената		
SBP	Systolic blood pressure Систолно кръвно налягане		
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in the Elderly		
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation Системна оценка на коронарния риск		
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program Програма систолно налягане при по-възрастни		
SPC	Single-pill combination Комбинация (от лекарства) в едно хапче		
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial		
STOP-H	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension		

1. Предисловие

Препоръките обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии на подход към всеки пациент с определено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателното решение при конкретния пациент обаче трябва да се вземе от отговарящия(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и когато е подходящо с придружаващото лице.

В последните години Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по хипертония (ESH), както и други дружества и организации публикуваха голям брой препоръки. За нуждите на клиничната практика бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел изясняване на всички възможни решения на потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се подлагат на регулярна актуализация.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC и ESH, така че да представляват специалистите ангажирани с медицинските грижи при пациенти с това състояние. Избрани експерти в областта предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни върху поведението при това състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC и с одобрението на ESH. Направи се критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретни варианти на поведение се прецениха и степенуваха съгласно предварително определени скали, които са очертани в *Таблицы 1 и 2*.

Експертите участвали в работната група и рецензиращата група предоставиха стандартни декларации за конфликт на интереси относно всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат счети за реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези декларации бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на

ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните данни за конфликт на интереси, които възникнаха по време на съставянето на препоръките бяха съобщени на ESC и ESH и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова издръжка от ESC и ESH, без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира изготвянето на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Препоръките на ESC бяха подложени на задълбочена ревизия от експерти на CPG и външни експерти, а в този случай и от експерти посочени от ESH. След съответна ревизия препоръките бяха одобрени от всички експерти включени в Работната група. Окончателният документ беше одобрен от CPG и ESH за публикуване в *European Heart Journal* и в *Journal of Hypertension*, както и в *Blood Pressure*. Тези препоръки са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към съответната дата.

Задачата за разработване на препоръки на ESC и ESH включва и създаване на средства за обучение и програми за изпълнение на указанията, включително кондензирани джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви, брошури с основни указания, обобщаващи карти за неспециалисти, както и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и поради това при нужда трябва винаги да се консултираме с пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайтовете на ESC и ESH и се намира в уебсайтовете на EHJ и на JOURNAL OF HYPERTENSION. Националните дружества към ESC се насърчават да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за одобряване са нужни, тъй като е доказано, че клиничният изход от заболяването може да бъде повлиян благоприятно чрез цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са проучвания и регистри, които да потвърдят, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря кръгът между клиничните изследвания, създаването на препоръки, разпространяването и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC и ESH при изграждането на клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC не отменят по никакъв начин обаче индивидуалната отговорност на здравните специалисти за вземане на подходящи и точни решения съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с пациента, а ако е подходящо и/или необходимо с неговия придружител. Здравният специалист отговаря и за проверката на правилата и регламентите приложими за лекарствата и устройствата към момента на предписването им.

2. Увод

Беше направен значителен прогрес за изясняване на епидемиологията, патофизиологията и риска свързан с хипертонията, а вече съществува изобилие от доказателства демонстриращи, че понижаването на кръвното налягане (BP) може да намали значително преждевременната болестност и смъртност.¹⁻¹⁰ Редица потвърдени високоефективни и добре толерирани стратегии включващи начин на живот и лекарствено лечение успяват да постигнат желаното понижение на BP. Независимо от това, процентът на контрол на BP остава нисък по света и е далеч от задоволителен в цяла Европа. В резултат на това, хипертонията остава главна предотвратима глобална причина за сърдечносъдови заболявания (CVD) и обща смъртност в нашия континент.¹¹⁻¹⁴

Настоящите препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония се отнасят за възрастни с хипертония, т.е. за хора на възраст ≥ 18 години. Целите на прегледа и актуализацията в тези препоръки беше да бъдат оценени и включени нови доказателства за дадените от това ръководство указания. Специфичните цели на настоящите препоръки са да бъдат дадени прагматични указания за подобряване на откриването и лечението на хипертонията и подобряване на ниската честота на контрол на BP чрез популяризация на прости и ефективни лечебни стратегии.

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Настоящите съвместни препоръки 2018 следват същите принципи, на базата на които двете дружества публикуваха серия от препоръки за хипертония през 2003, 2007 и 2013 г. Тези фундаментални принципи са: (i) препоръките да се базират на правилно проведени проучвания, идентифицирани след подробен преглед на литературата; (ii) да се даде най-висок приоритет на данните получени в рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs); (iii) добре проведените метаанализи на RCTs да бъдат взети също предвид като убедителни доказателства (за разлика от метаанализите разпространени в мрежата, за

които ние смятаме че нямат същото доказателствено ниво, тъй като много от сравненията са нерандомизирани); (iv) да бъде признато, че RCTs не са в състояние да дадат отговор на много важни въпроси свързани с диагностиката, рисковата стратификация и лечението на хипертонията, към които могат да бъдат адресирани наблюдателни проучвания или такива на базата на регистри с достатъчен научен калибър; (v) да бъде степенувано нивото на научни доказателства и силата на препоръките в съответствие с изискванията на ESC (вижте раздел 1); (vi) да бъде признато, че мненията върху основни препоръки може да се различават, което е намерило разрешение чрез гласуване и (vii) да бъде признато, че съществуват ситуации, за които няма достатъчни или изобщо липсват доказателства, но въпросът е важен за клиничната практика и не може да бъде пренебрегнат. За тези ситуации ние се позоваваме на прагматично експертно мнение и се стремим да обясним основанията му.

На всеки член на работната група бяха дадени специфични писмени задачи, които бяха прегледани от координаторите и след това от двамата председатели, единият избран от ESC, а другият от ESH. Текстът беше създаден за около 24 месеца, по време на които членовете на работната група се събираха, а между събранията кореспондираха интензивно помежду си. Преди публикуването му документът беше прегледан от европейски рецензенти подбрани от ESC и ESH, а също и от представители на Национални кардиологични дружества членуващи в ESC и Национални дружества по хипертония членуващи в ESH.

2.1. Какво е ново и какво е променено в препоръките от 2018 г. на ESC и ESH за поведение при артериална хипертония?

Промени в препоръките	
2013	2018
Диагноза	Диагноза
Офисното ВР се препоръчва за скрининг и диагностика на хипертонията	Препоръчва се диагностиката на хипертонията да се базира на: <ul style="list-style-type: none"> Повторни измервания на ВР в офиса (кабинета) или Измерване на ВР извън офиса чрез АВРМ и/или НВРМ, ако това е логистически и икономически възможно.
Прагове на лечение Високо-нормално ВР (130–139/85–89 mmHg): Инициране на антихипертензивна лекарствена терапия при високо-нормално ВР не се препоръчва, ако не са получени съответни доказателства.	Прагове на лечение Високо-нормално ВР (130–139/85–89 mmHg): Лекарствено лечение може да се вземе предвид, когато CV риск е много висок, поради установени CVD, особено CAD.
Прагове на лечение Лечение при нискорискова степен 1 хипертония: Инициране на антихипертензивно лекарствено лечение трябва да се вземе предвид и при пациенти със степен 1 хипертония с нисък-умерен риск, когато ВР е в тези граници при няколко повторни посещения или е повишено по критериите за амбулаторно ВР, което остава в тези граници, въпреки изминалия разумен период от време с взети мерки за начина на живот.	Прагове на лечение Лечение при нискорискова степен 1 хипертония: При пациенти със степен 1 хипертония с нисък-умерен риск и без данни за HMOD, антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва, ако пациентът остава хипертензивен след период с взети мерки за начина на живот.
Прагове на лечение По-възрастни пациенти При по-стари хора (когато все още не са навършили 80 години) може да се вземе предвид антихипертензивно лечение, когато SBP е в диапазона 140–159 и се понася добре.	Прагове на лечение По-възрастни пациенти Антихипертензивно лекарствено лечение и намеса в начина на живот се препоръчва при по-възрастни пациенти в добра кондиция (>65 години, но не и >80 години), когато SBP е в границите на степен 1 (140–159 mmHg), при условие че лечението се понася добре.
Таргетни стойности при лечение на ВР	Таргетни стойности при лечение на ВР
Препоръчва се таргетна стойност на SBP <140 mmHg.	<ul style="list-style-type: none"> Препоръчва се първата цел на лечението да бъде понижаване на ВР до <140/90 mmHg при всички пациенти, а при условие че лечението се понася добре, при повечето пациенти таргетни стойности на лечението трябва да станат 130/80 mmHg или по-ниски. При повечето пациенти <65 години се препоръчва понижаване на SBP в граници 120–129 mmHg.

Продължение

Таргетни стойности на антихипертензивното лечение при по-възрастни пациенти (65–80 години)	Таргетни стойности на антихипертензивното лечение при по-възрастни пациенти (65–80 години)
При по-възрастни пациенти (65–80 години) се препоръчват таргетни стойности на SBP 140–150 mmHg.	При по-възрастни пациенти (≥65 години) таргетните стойности на SBP трябва да са 130–139 mmHg.
Таргетни стойности на антихипертензивното лечение при пациенти на възраст над 80 години	Таргетни стойности на антихипертензивното лечение при пациенти на възраст над 80 години
При пациенти по-стари от 80 години с начално SBP ≥160 mmHg трябва да се вземат предвид таргетни стойности на SBP 140–150 mmHg, при условие че те са в добро физическо и умствено състояние.	При хора по-стари от 80 години се препоръчва SBP в границите 130–139 mmHg, ако се понася добре.
Таргетни стойности на DBP	Таргетни стойности на DBP
Винаги се препоръчва таргетни стойности на DBP <90 mmHg, освен при пациенти с диабет, при които се препоръчват стойности <85 mmHg.	При всички хипертензивни пациенти трябва да се вземат предвид таргетни стойности на DBP <80 mmHg, независимо от нивото на риска и коморбидностите.
Инициране на лекарствено лечение	Инициране на лекарствено лечение
При пациенти с подчертано високо BP или с висок CV риск може да се вземе предвид инициране на антихипертензивна терапия с комбинация от две лекарствени средства.	Препоръчва се инициране на антихипертензивно лечение с комбинация от две лекарствени средства, за предпочитане SPC. Изключение правят по-възрастни и уязвими пациенти, както и тези с нисък риск и със степен I хипертония (особено ако SBP е <150 mmHg).
Резистентна хипертония	Резистентна хипертония
При липса на противопоказания трябва да се вземат предвид минералкортикоид-рецепторни антагонисти, амилорид и алфа-1 блокерт доксазозин.	Препоръчаното лечение при резистентна хипертония е добавяне на ниска доза спиронолактон към съществуващото лечение или при непоносимост към спиронолактон добавяне на допълнителна диуретична терапия с еплеренон, амилорид, по-висока доза тиазиден/тиазидоподобен диуретик или бримков диуретик, или добавяне на биспролол или доксазозин.
Терапия на базата на устройства при хипертония	Терапия на базата на устройства при хипертония
В случай на неефективност на лекарственото лечение могат да се вземат предвид инвазивни процедури, като ренална денервация и барорецепторна стимулация.	Употребата на терапии на базата на устройства не се препоръчва за рутинно лечение при хипертония, освен в рамките на клинични проучвания и RCT, до получаване на допълнителни данни за безопасността и ефикасността им.
Клас на препоръките	
Клас I	Клас IIa
	Клас IIb
	Клас III

ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; DBP = диастолно кръвно налягане; HBPM = домашно мониториране на кръвното налягане; HMOD = хипертонично органично увреждане; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SBP = систолно кръвно налягане; SPC = комбинация от лекарства в едно хапче.

Нови раздели/препоръки	
<ul style="list-style-type: none"> • Кога да се подозира и как да се прави скрининг на причините за вторична хипертония • Поведение при спешни хипертонични състояния • Актуализирани препоръки за поведение към BP при остър инсулт • Актуализирани препоръки за поведение към хипертонията при жени и бременност • Хипертония при различни етнически групи • Ефекти на надморската височина върху BP • Хипертония и хронична обструктивна белодробна болест 	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертония и AF и други аритмии • Употреба на перорални антикоагуланти при хипертония • Хипертония и сексуална дисфункция • Хипертония и онкологични терапии • Периоперативен подход към хипертония • Глюкозо-понижаващи лекарства и BP • Актуализирани препоръки за оценка и подход към CV риск: (i) използване на SCORE системата за оценка на риска при пациенти без CVD; (ii) значение на HMOD за модифициране на CV риск; (iii) употреба на статини и аспирин за превенция на CVD
Нови концепции	
Измерване на BP	
<ul style="list-style-type: none"> • По-широка употреба на извън-офисното измерване на BP с ABPM и/или HBPM, особено HBPM, като начин за потвърждаване на диагнозата хипертония, откриване на хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония и за проследяване на контрола върху BP. 	
По-неконсервативно лечение на BP при по-възрастни и много стари пациенти	
<ul style="list-style-type: none"> • По-ниски прагове на BP и таргетни стойности при лечение на по-стари пациенти, с акцент върху съобразяването най-вече с биологичната, а не толкова с хронологичната възраст (т.е. значение на немощността, самостоятелността и поносимостта към лечението). • Препоръки лечението никога да не бъде отхвърляно или спирано на базата на възрастта, при условие че се понася. 	
Стратегия за лечение с SPC за подобряване на контрола върху BP	
<ul style="list-style-type: none"> • Предпочитано приложение на двойна лекарствена комбинация за начално лечение при повечето хора с хипертония. • Стратегия за лечение на хипертонията с едно хапче с предпочитане към употреба на SPC при повечето пациенти. • Опростени алгоритми на лекарствено лечение с предпочитана употреба на ACE инхибитор или ARB в комбинация с CCB и/или тиазиден/тиазидоподобен диуретик като основна стратегия на лечение при повечето пациенти, при използване на бета-блокери със специфични показания. 	
Нови таргетни граници на BP предназначени за лекуваните пациенти	
<ul style="list-style-type: none"> • Таргетни граници на BP за лекуваните пациенти с цел по-добра идентификация на препоръчаната таргетна стойност на BP и по-ниски граници на безопасността за лекуваното BP, в зависимост от възрастта на пациента и специфичните коморбидности. 	
Откриване на слабо придържане към лекарствената терапия	
<ul style="list-style-type: none"> • Силен акцент върху значението да се преценява придържането към лечението, като главна причина за лош контрол на BP 	
Ключова роля на медицинските сестри и фармацевтите в по-дългосрочното овладяване на хипертонията	
<ul style="list-style-type: none"> • Важната роля на медицинските сестри и фармацевтите в обучението, подкрепата и проследяването на лекуваните хипертензивни пациенти се подчертава като част от цялостната стратегия за по-добър контрол на BP. 	

ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; DBP = диастолно кръвно налягане; HBPM = домашно мониториране на кръвното налягане; HMOD = хипертонично органично увреждане; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SBP = систолно кръвно налягане; SPC = комбинация от лекарства в едно хапче.

3. Дефиниция, класификация и епидемиологични аспекти на хипертонията

3.1. Дефиниция на хипертонията

Зависимостта между ВР и сърдечносъдови (CV) и бъбречни събития е континуитетна, което прави разграничаването между нормотония и хипертония на базата на точно определени стойности на ВР донякъде условно.^{2,4,8} Въпреки това, по прагматични причини, в практиката се използват точно определени стойности на ВР с цел опростяване на диагнозата и избора на лечение. Епидемиологичната зависимост между ВР и CV риск обхваща дори и много ниски стойности на ВР [напр. ВР (SBP) >115 mmHg]. Независимо от това, като „хипертония“ се определя нивото на ВР, при което ползите от лечението (чрез промени в начина на живот или с лекарства) недвусмислено надхвърлят рисковете от лечението, както е документирано в клинични изпитвания. Беше направена ревизия на тези доказателства (вижте раздел 7.2 с подробно обсъждане на диагностичните прагове на хипертонията), която дава основания за заключение, че класификацията на ВР и дефиницията на хипертонията остават непроменени спрямо предишните Препоръки на ESH/ESC (Таблица 3).^{15,16,17}

Хипертонията се дефинира, като офисни стойности на SBP ≥ 140 mmHg и/или стойности на диастолното ВР (DBP) ≥ 90 mmHg. Това се базира на доказателства от множество RCTs, че лечението на пациенти с тези стойности на ВР е полезно (вижте раздел 7). При по-млади хора, хора на средна възраст и по-стари хора се използва една и съща класификация, докато при децата и тийнейджърите се използват персентили на ВР, тъй като при тях липсват данни от интервенционни изпитвания. Подробности за класификацията на ВР при момчета и момичета ≥ 16 години могат да бъдат намерени в Препоръки 2016 на ESH в детска и юношеска възраст.¹⁸

3.2. Класификация на кръвното налягане

Класификация на ВР

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се ВР да бъде класифицирано като оптимално, нормално, високо-нормално или степени 1–3 хипертония, в зависимост от офисното ВР.	I	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.
ВР = кръвно налягане.

3.3. Преобладаване на хипертонията

На базата на офисното ВР глобалното разпространение на хипертонията през 2015 г. се изчислява на 1.13 милиарда,⁵ включително над 150 милиона в централна и източна Европа. Общата честота на хипертонията при възрастни е около 30–45%,¹² при обща възрастово стандартизирана честота 24% при мъжете и съответно 20% при жените през 2015 г.⁵ Тази висока честота персистира в целия свят, независимо от доходите, т.е. в страни с ниски, средни и по-високи доходи.¹² Хипертонията става все по-честа с напредване на възрастта и е >60% при лица на възраст >60 години.¹² Със застаряване на населението, възприемане на по-заседнал начин на живот и с повишаване на телесното тегло честотата на хипертонията в световен мащаб ще продължи да се покачва. Изчисленията показват, че броят на хората с хипертония ще се увеличи с 15–20% към 2025 г., за да достигне близо 1.5 милиарда.¹⁹

3.4. Връзка на кръвното налягане с риск от сърдечносъдови и бъбречни събития

Повишеното ВР е било водещият глобален фактор допринасящ за преждевременна смърт през 2015 г., който е отговорен за почти 10 милиона смъртни случая и над 200 милиона човеко-го-

Таблица 3: Класификация на офисното кръвно налягане^a и определяне на степента на хипертонията^b

Категория	Систолно (mmHg)		Диастолно (mmHg)
Оптимално	<120	и	<80
Нормално	120–129	и/или	80–84
Високо нормално	130–139	и/или	85–89
Степен 1 хипертония	140–159	и/или	90–99
Степен 2 хипертония	160–179	и/или	100–109
Степен 3 хипертония	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолирана систолна хипертония ^b	≥ 140	и	<90

^a ВР категорията се определя в зависимост от клиничното ВР в седящо положение и от най-високото ниво на ВР, независимо дали се отнася за систолното или диастолното ВР.

^b Изолираната систолна хипертония се степенува като степен 1, 2 или 3, според стойностите на SBP в посочените граници. Тази класификация се използва при всички възрасти от 16 години нататък.
ВР = кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

Таблица 4: Фактори повлияващи сърдечносъдовия риск при хипертензивни пациенти

Демографски характеристики и лабораторни параметри
Пол ^a (мъже > жени)
Възраст ^a
Тютюнопушене (настоящ или бивш пушач) ^a
Общ холестерол ^a и HDL-C
Пикочна киселина
Диабет ^a
Наднормено тегло или затлъстяване
Фамилно обременяване с ранни CVD (мъже на възраст <55 години и жени на възраст <65 години)
Фамилна или родителска анамнеза за ранна хипертония
Ранна менопауза
Обездвижване
Психосоциални и социално-икономически фактори
Сърдечна честота (стойности в покой >80 удара/минута)
Безсимптомно HMOD
Артериална ригидност: Пулсово налягане (при по-стари хора) ≥ 60 mmHg Каротидно-феморална PWV >10 m/s
ECG LVH (индекс на Sokolow-Lyon >35 mm или R in aVL ≥ 11 mm; произведение от волтажа и продължителността по Cornell >2440 mm.ms или волтаж по Cornell >28 mm при мъже или >20 mm при жени)
Ехокардиографска LVH [индекс на LV маса: мъже >50 g/m ^{2.7} ; жени >47 g/m ^{2.7} (височина в m ^{2.7}); индексацията за BSA може да се използва при пациенти с нормално тегло; LV маса/BSA g/m ² >115 (мъже) и >95 (жени)]
Микроалбуминурия (30–300 mg/24 h) или повишено отношение албумин-креатинин (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (за предпочитане в сутрешна порция урина) ^b
Умерена CKD с eGFR >30–59 mL/min/1.73 m ² (BSA) или тежка CKD с eGFR <30 mL/min/1.73 m ² ^b
Индекс глезен-мишница <0.9
Напреднала ретинопатия: хеморагии или ексудати, папилоедем
Установено CV или бъбречно заболяване
Мозъчно-съдова болест: исхемичен инсулт, мозъчна хеморагия, TIA
CAD: миокарден инфаркт, ангина, миокардна реваскуларизация
Наличие на атероматозни плаки в образната диагностика
Сърдечна недостатъчност, включително HFpEF
Периферна артериална болест
Предсърдно мъждене

^a CV рискови фактори включени в системата SCORE.

^b Протеинурията и понижената eGFR са независими рискови фактори. Вижте Таблица 6 за модификатори на CV риск.

BSA = телесна повърхност; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдово/и заболяване/ия; ECG = електрокардиограма; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; HDL-C = HDL холестерол; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HMOD = хипертонично органично увреждане; LV = левокамерен/а/о/и; LVH = левокамерна хипертрофия; PWV = скорост на пулсовата вълна; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; TIA = транзиторна исхемична атака.

дини живот в инвалидност.³ Важно е да се подчертае, че въпреки напредъка в диагностиката и лечението през последните 30 години, човеко-годините в инвалидност отдавани на хипертонията са нараснали с 40% от 1990 г.³ Отговорно за по-голямата

част от смъртността и инвалидността (~70%) е SBP ≥ 140 mmHg, а най-голям брой свързани със SBP смъртни случаи годишно се дължат на исхемична болест на сърцето (4.9 млн.), хеморагичен инсулт (2.0 млн.) и исхемичен инсулт (1.5 млн.).³

Таблица 5: Категории на десетгодишния сърдечносъдов риск (по Systematic COronary Risk Evaluation)

Много висок риск	Хора с някоя от следните особености:
	<p>Документирани CVD, клинични или безспорни при образна диагностика.</p> <ul style="list-style-type: none"> Клиничните CVD включват остър миокарден инфаркт, остър коронарен синдром, коронарна или друг вид артериална реваскуларизация, инсулт, TIA, аортна аневризма и PAD Сигурно документирани с образна диагностика CVD са значима плака (т.е. $\geq 50\%$ стеноза) установена с ангиография или ултразвук; не включва повишена дебелина на каротидната интима-медия Захарен диабет с увреждане на таргетни органи, напр. протеинурия или с голям рисков фактор, като степен 3 хипертония или хиперхолестеролемия. Тежко CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) Изчислен 10-годишен SCORE $\geq 10\%$
Висок риск	Хора с някоя от следните особености:
	<ul style="list-style-type: none"> Рязко увеличение на единичен рисков фактор, особено холестерол > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), напр. при фамилна хиперхолестеролемия, или степен 3 хипертония (BP $\geq 180/110$ mmHg) Повечето други лица със захарен диабет (с изключение на някои млади хора със захарен диабет тип 1 и без големи рискови фактори, които могат да бъдат с умерен риск)
	Хипертонична LVH
	Умерено CKD с eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)
	Изчислен 10-годишен SCORE 5-10%
Умерен риск	<p>Лица с:</p> <ul style="list-style-type: none"> Изчислен 10-годишен SCORE от 1 до $< 5\%$ Степен 2 хипертония Към тази категория принадлежат много хора на средна възраст
Нисък риск	<p>Лица с:</p> <ul style="list-style-type: none"> Изчислен 10-годишен SCORE $< 1\%$

BP = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечносъдови заболявания; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; LVH = левокамерна хипертрофия; TIA = транзиторна исхемична атака; PAD = периферна артериална болест; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

Както офисното BP, така и извън-офисното BP показват независимо и непрекъснато отношение към честотата на няколко вида CV събития [хеморагичен инсулт, исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, внезапна смърт, сърдечна недостатъчност и периферна артериална болест (PAD)], както и с крайния стадий на бъбречно заболяване.⁴ Нарастват данните за тясна връзка на хипертонията с повишен риск от развитие на предсърдно мъждене (AF),²⁰ а се появиха и доказателства, които свързват ранното повишаване на BP с повишен риск от когнитивен упадък и деменция.^{21,22}

Непрекъснатата зависимост между BP и риска от събития е доказана за всички възрасти²³ и при всички етнически групи,^{24,25} и обхваща от високи нива на BP до относително ниски стойности. След 50-годишна възраст SBP изглежда по-добър предиктор на събития от DBP.^{23,26,27} Високото DBP е свързано с повишен CV риск и е по-често повишено при по-млади (< 50 години) спрямо по-възрастни пациенти. DBP показва тенденция към понижение в резултат на артериално втвърдяване; съответно, от средна възраст нататък, SBP придобива още по-голямо значение като рисков фактор.²⁶ При хора на средна и по-голяма възраст повишеното пулсово налягане (разликата между стойностите на SBP и DBP) има допълнително неблагоприятно прогностично значение.^{28,29}

3.5. Хипертония и обща оценка на сърдечносъдовия риск

Хипертонията рядко се среща изолирано и често се съчетава с други CV рискови фактори, като дислипидемия и нарушен глюкозен толеранс.^{30,31} Това струпане на метаболитни рискови фактори оказва мултиплициращ ефект върху CV риск.³² Съответно, количествената оценка на тоталния CV риск (т.е. вероятността дадено лице да развие CV събитие за

определен период от време) е важна част от процеса на рискова стратификация при пациенти с хипертония.

Съществуват много системи за оценка на CV риск и повечето определят 10-годишен риск. След 2003 г. европейското ръководство за превенция на CVD препоръчва употребата на системата SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), защото тя се базира на големи репрезентативни европейски кохортни групи данни (налични на: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Системата SCORE изчислява 10-годишния риск от първо фатално атеросклеротично събитие в зависимост от възраст, пол, тютюнопушене, ниво на общ холестерол и SBP. SCORE-системата позволява съобразяване с различни нива на CV риск в редица европейски страни, за което е осъществено външно потвърждение.³³ Едно от предишните ограничения на системата SCORE беше, че тя беше приложима само при пациенти на възраст 40–65 години; наскоро обаче SCORE-системата беше адаптирана за пациенти на възраст над 65 години.³⁴ Има подробна информация как се преценява CV риск.³⁵

Факторите влияещи върху CV рискови фактори при пациенти с хипертония са показани в Таблица 4. Хипертензивни пациенти с документирани CVD, включително безсимптомна атероматозна болест при образна диагностика, диабет тип 1 или тип 2, много високи нива на индивидуални рискови фактори (в това число степен 3 хипертония) или хронично бъбречно заболяване (CKD; стадии 3–5), се причисляват автоматично към категорията много висок (т.е. $\geq 10\%$ смъртност от CVD) или висок (т.е. 5–10% смъртност от CVD) 10-годишен CV риск (Таблица 5). Такива пациенти не се нуждаят от специално изчисляване на CV риск за определяне на техните нужди от лечение на хипертонията им и други CV рискови фактори. При всички останали хипертензивни пациенти се препоръчва изчисляване на 10-годишния CV риск с помощта на системата SCORE. Оценката трябва да

Таблица 6: Рискови модификатори повишаващи сърдечносъдовия риск изчислен по системата Systemic COronary Risk Evaluation (SCORE)³⁵

Социална депривация, от която произлизат много причини за CVD
Затлъстяване (измерено чрез BMI) и централен тип затлъстяване (измерено чрез обиколката на талията)
Обездвижване
Психосоциален стрес, включително жизнено изчерпване
Фамилна анамнеза за преждевременни CVD (настъпили на <55 години при мъже и <60 години при жени)
Автоимунни и други възпалителни заболявания
Големи психиатрични заболявания
Лечение за инфекция с човешки имунодефицитен вирус
Предсърдно мъждене
LV хипертрофия
СКД
Синдром на обструктивна сънна апнея

BMI = индекс на телесната маса; СКД = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечносъдови заболявания; LV = левокамерна.

бъде допълнена чрез преценка за хипертонично органно увреждане (HMOD), което също може да повиши CV риск до високо ниво, дори когато е безсимптомно (вижте Таблица 4 и раздели 3.6 и 4).

Появиха се и доказателства, че повишението на серумната пикочна киселина до нива по-ниски от тези типични за подагра е самостоятелно свързано с повишен CV риск сред общото население, както и при хипертензивните пациенти. Като част от скрининга при хипертензивни пациенти се препоръчва изследване на серумната пикочна киселина.³⁶

SCORE-системата изчислява само риска от фатални CV събития. Общият риск от CV събития (фатални и нефатални) е приблизително три пъти по-висок от честотата на фаталните CV събития при мъжете и четири пъти по-висок при жените. Този множител е малък до по-малко от три пъти при по-стари хора, тъй като при тях има по-голяма вероятност първото събитие да е фатално.³⁷

Има важни общи модификатори на CV риск (Таблица 6), както и специфични модификатори на CV риск при пациенти с хипертония. Модификаторите на CV риск са особено важни при граничен CV риск и по-специално при пациенти с умерен риск, при които един рисков модификатор може да превърне умерения риск във висок риск и да повлияе върху

Таблица 7: Корекционни фактори на оценката на сърдечносъдовия риск със SystemicCOronary Risk Evaluation (SCORE) при имигранти от първо поколение в Европа³⁵

Регион на произход	Умножител
Южна Азия	1.4
Субсахарска Африка	1.3
Кариби	1.3
Западна Азия	1.2
Северна Африка	0.9
Източна Азия	0.7
Южна Америка	0.7

избора на лечение целящ повлияване на CV рискови фактори. Нещо повече, CV риск, преценен с помощта на системата SCORE, може да бъде модифициран за първо поколение имигранти в Европа, а CV рискови скорове могат да бъдат пригодени към такива пациенти със съответни коригиращи фактори (Таблица 7). Допълнителни подробности относно значението на модификаторите на CV риск могат да бъдат намерени в Препоръки 2016 на ESC за превенция на CVD.³⁵

3.6. Значение на хипертоничното органно увреждане за по-точна оценка на сърдечносъдовия риск при пациенти с хипертония

Специфичен и важен аспект на количествената оценка на CV риск при хипертензивни пациенти е нуждата да се вземе предвид влиянието на HMOD. Преди то се наричаше „увреждане на таргетен орган“, но терминът HMOD отразява по-точно индуцирани от хипертонията структурни и/или функционални промени в основни органи (т.е. сърцето, мозъка, ретината, бъбрека и васкулатурата) (Таблица 4). Има три важни съображения: (i) в SCORE-системата не са включени всички характеристики на HMOD (включени са СКД и установено съдово заболяване), а няколко HMODs (напр. сърдечни, съдови и ретинални) имат добре установено неблагоприятно прогностично значение (вижте раздел 5) и могат, особено ако HMOD е ясно изразено, да доведат до висок CV риск, дори и в отсъствие на класически CV рискови фактори; (ii) наличието на HMOD е обичайно и често остава неразкрито,³⁸ (iii) наличието на повече HMODs при един и същ пациент също се среща често и допълнително увеличава CV риск.^{39–41} Следователно, при пациенти с хипертония е важно да бъде включена оценка за HMOD, която помага за идентифициране на високорискови или много високорискови хипертензивни пациенти, които иначе могат да бъдат погрешно класифицирани по системата SCORE като по-нискорискови.⁴² Това е особено валидно за наличието на левокамерна хипертрофия (LVH), СКД с албуминурия или протеинурия или артериално втвърдяване,⁴³ (вижте раздел 5). Отражението на стадията на еволюция на хипертоничното органно увреждане (от липса на усложнение до безсимптомно или проявено заболяване) при различни степени на хипертония и наличието на CV рискови фактори, HMOD или коморбидности е илюстрирано във *Фигура 1* за лица на средна възраст.

3.7. Предизвикателства пред оценката на сърдечносъдовия риск

CV се влияе силно от възрастта (т.е. по-старите хора са неизменно с по-висок абсолютен CV риск). Напротив, абсолютният риск при по-млади лица, особено по-млади жени, е неизменно по-нисък, дори и при тези с изразено повишен рисков профил. При тях относителният риск е повишен, дори и при нисък абсолютен риск. Предложено е използване на израз „възраст на CV риск“ като подходящ начин за обозначаване на риска и избора на лечение, особено при по-млади хора с нисък абсолютен, но с висок относителен риск.³⁵ Това става чрез илюстрация как един по-млад пациент (напр. на възраст 40 години) с рискови фактори, но нисък абсолютен риск, има CV риск съответстващ на много

Стадии на хипертоничната болест	Други рискови фактори, НМОД или заболявания	Степенуване на ВР (mmHg)			
		Високо нормално SBP 130–139 DBP 85–89	Степен 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Степен 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Степен 3 SBP ≥ 180 или DBP ≥ 110
Стадий 1 (неусложнена)	Няма други рискови фактори	Нисък риск	Нисък риск	Умерен риск	Висок риск
	1 или 2 рискови фактора	Нисък риск	Умерен риск	Умерен до висок риск	Висок риск
	≥ 3 рискови фактора	Нисък до умерен риск	Умерен до висок риск	Висок риск	Висок риск
Стадий 2 (безсимптомна болест)	НМОД, степен 3 СКД или захарен диабет без органично увреждане	Умерен до висок риск	Висок риск	Висок риск	Висок до много висок риск
Стадий 3 (установена болест)	Установени CVD, степен ≥ 4 СКД или захарен диабет с органично увреждане	Много висок риск	Много висок риск	Много висок риск	Много висок риск

Фигура 1: Класификация на стadiите на хипертония според нивата на кръвно налягане, наличието на сърдечносъдови рискови фактори, хипертоничното органично увреждане или коморбидностите.

Като илюстрация е използван CV риск при мъж на средна възраст. CV риск не съответства непременно на действителния риск в различни възрасти. Употребата на система SCORE се препоръчва за практически изчисляване на CV риск с цел вземане на решение за лечение.

ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечносъдов/а/о/и; DBP = диастолно кръвно налягане; НМОД = хипертонично органично увреждане; SBP = систолно кръвно налягане; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

по-възрастен човек (60 години) с оптимални нива на рисковите фактори; и така, възрастта на сърдечния риск на по-младия пациент е 60 години. Възрастта на CV риск може да бъде изчислена автоматично с помощта на HeartScore (www.heartscore.org).

Второ обстоятелство е, че наличието на придружаващо заболяване често се отбелязва по бинарен начин в системите за оценка на CV риск (напр. диабет, да/не). Това не отразява значението на тежестта или продължителността на придружаващите заболявания върху тоталния CV риск. Например, дълготрайният диабет е ясно свързан с висок риск, докато при наскоро настъпил диабет рискът е по-неясен.³⁴

Третият специфичен за хипертонията ребус е кои стойности на ВР да бъдат използвани в оценката на CV риск при пациент, който получава лечение за хипертония. Ако лечението е започнало наскоро, най-вероятно е подходящо да се използват стойностите на ВР преди започване на лечението. Ако е проведено продължително лечение, използването на текущата стойност на ВР на фона на лечение неизменно ще доведе до подценяване на риска, защото не отразява продължителната предшествваща експозиция на по-високи нива на ВР, а антихипертензивното лечение не води до пълна отмяна на риска, дори и при добър контрол на ВР. Ако лечението е било продължително, тогава трябва да се използва „стойността на лекуваното ВР“ с възражението, че изчисленият CV риск ще бъде по-нисък от действителния риск при пациента. Четвъртият ребус е по какъв начин в калибрираните според офисните стойности на ВР рискови калкулатори да се използват извън-офисните стойности на ВР. Тези разнообразни ограничения трябва да се имат предвид при калкулиране на CV риск в клиничната практика.

Хипертония и оценка на CV риск

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на CV риск със системата SCORE се препоръчва при хипертензивни пациенти, които все още не са с висок или много висок риск, дължащ се на установени CVD, бъбречно заболяване или диабет, рязко повишен единичен рисков фактор (напр. холестерол) или хипертонична LVH. ^{33,35}	I	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CVD = сърдечносъдови заболявания; LVH = левокамерна хипертрофия; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

4. Измерване на кръвното налягане

4.1. Измерване на конвенционалното офисно кръвно налягане

Аускултаторните или осцилометричните полуавтоматични или автоматични сфигмоманометри са предпочитаният метод за измерване на ВР в лекарския кабинет (офиса). Тези устройства трябва да бъдат утвърдени в съответствие със стандартните условия и протоколи.⁴⁴ В началото трябва да бъде измерено ВР на двете ръце с помощта на маншет с подходящи за обиколката на мишницата размери. Постоянната и значима разлика в SBP на ръцете (т.е. >15 mmHg) е свързана с повишен CV риск,⁴⁵ най-

вероятно поради атероматозна съдова болест. Когато бъде установена разлика на ВР между двете ръце при симултанно в идеалния случай измерване, всички следващи измервания трябва да се правят на ръката с по-високи стойности на ВР.

При по-стари хора, лица с диабет или с други причини за ортостатична хипотония, ВР трябва да се измери 1 минута и 3 минути след изправяне. Ортостатичната хипотония се дефинира като понижение на SBP с ≥ 20 mmHg или на DBP с ≥ 10 mmHg в рамките на 3 минути след изправяне и е свързана с повишен риск от смъртност и CV събития.⁴⁶ Сърдечната честота също трябва да бъде отчетена по време на измерване на ВР, тъй като сърдечната честота в покой е независим предиктор на CV болестни или фатални събития,⁴⁷ макар че сърдечната честота не е включена в нито един алгоритъм за CV риск. В Таблица 8 са обобщени препоръчаните процедури за рутинно измерване на офисното ВР. Необходимо е да се подчертае, че офисното ВР често се измерва неправилно, с недостатъчно внимание към стандартните условия препоръчвани за правилно измерване на офисното ВР. Неправилното измерване на офисното ВР може да доведе до неточно класифициране, надценяване на истинското ВР на пациента и ненужно лечение.

4.2. Ненаблюдавано измерване на кръвното налягане в кабинета (офиса)

Таблица 8: Измерване на офисното кръвно налягане

Пациентите трябва да са седяли 5 min удобно в спокойна обстановка преди да започне измерване на ВР.
Трябва да бъдат направени три измервания на ВР през интервал от 1–2 min и допълнителни измервания, само ако първите две стойности се различават с >10 mmHg. ВР се отчита като средна стойност на последните две измервания на ВР.
Може да се наложи да бъдат направени допълнителни измервания при пациенти с нестабилни стойности на ВР поради аритмии, като например при пациенти с АФ, при които трябва да се използва мануални аускултаторни методи, тъй като повечето автоматични устройства не са потвърдени за измерване на ВР при пациенти с АФ. ^a
При повечето пациенти се използва стандартен гумен маншет (с ширина 12–13 cm и дължина 35 cm), но съществуват по-големи и по-малки маншети за по-дебели (обиколка на ръката >32 cm) и съответно по-тънки ръце.
Маншетът трябва да бъде поставен на нивото на сърцето при опора за гърба и ръката с цел избягване на мускулна контракция и изометрични, зависими от усилие покачвания на ВР.
При използване на аускултаторни методи трябва да се отчитат тонове на Korotkoff фаза I и V (рязко затихване/изчезване) за идентификация на SBP и съответно DBP.
При първото посещение трябва да се измери ВР и на двете ръце с цел откриване на възможни разлики между ръцете. Като референция се използва ръката с по-висока стойност.
При първото измерване на ВР при всички пациенти се правят измервания на ВР 1 min и 3 min след изправяне от седящо положение с цел изключване на ортостатична хипотония. При последващи посещения на по-възрастни хора, лица с диабет и лица с други състояния, при които често може да на стъпи ортостатична хипотония, трябва да се вземе предвид измерване на ВР в лежачо и право положение.
С цел изключване на аритмия трябва да се регистрира сърдечна честота и да се направи палпация на пулса.

^aПовечето автоматични устройства не са потвърдени за измерване на ВР при пациенти с АФ и обикновено изписват по-скоро най-високата единична вълна на систолното налягане, а не средната стойност от няколко сърдечни цикъла. Това води до надценяване на ВР. АФ = предсърдно мъждене; ВР = кръвно налягане; DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

Автоматичните многократни измервания на ВР в лекарския кабинет (офиса) подобряват възпроизводимостта на измереното ВР. Ако пациентът седи сам и без наблюдение, „ефектът на бялата престилка“ (вижте раздел 4.7.1) може да бъде намален значително⁴⁸ или да бъде елиминиран.⁴⁹ Освен това, стойностите на ВР са по-ниски от получените при конвенционално офисно измерване на ВР и са подобни или даже по-ниски спрямо тези получени при амбулаторно мониториране на кръвното налягане (ABPM) през деня или домашно мониториране на кръвното налягане (HBPM).⁵⁰ Използването на ненаблюдавано офисно измерване на ВР в скоростното клинично проучване [Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)]⁵¹ е предизвикало спорове относно количественото му съотношение спрямо конвенционалното офисно измерване на ВР (което е било основа на всички данни от предишни епидемиологични и клинични изпитвания); поставена е под въпрос и приемливостта му за рутинната клинична практика. Понастоящем, съотношението между измерванията на ВР получени чрез конвенционален офисен способ и ненаблюдаваното измерване на ВР в офиса остава неизяснено, но наличните данни подсказват, че нивата на конвенционалното офисно SBP могат да бъдат с най-малко 5–15 mmHg по-високи от нивата на SBP получени при ненаблюдавани измервания на ВР в офиса.⁵² Също така, данните относно прогнозната стойност на ненаблюдаваното офисно ВР са много ограничени, т.е. доколко те гарантират най-малко същата способност за предсказване на клиничния изход, като тази на конвенционалните офисни измервания на ВР.⁵³

4.3. Измерване на кръвното налягане извън офиса

Извън-офисно измерване на ВР се отнася за HBPM или ABPM, последното обикновено продължава 24 часа. То осигурява по-голям брой измервания на ВР от конвенционалното офисно измерване на ВР в условия, които са по-представителни за ежедневието живот. Скоростни заявления за позиция и практически препоръки осигуряват много подробна информация за ABPM54 и HBPM,⁵⁵ и са дадени по-долу в кратко резюме.^{54,56}

4.4. Домашно мониториране на кръвното налягане

Домашното ВР е средната стойност от всички измервания на ВР извършени с полуавтоматичен калибриран ВР-монитор за минимум 3 дни и за предпочитане 6–7 последователни дни преди всяко клинично посещение с измервания сутрин и вечер направени в спокойно помещение след 5 минути почивка, в седящо положение на пациента с опора на гърба и ръката. Във всяка сесия трябва да бъдат направени две измервания с интервал от 1–2 минути.⁵⁷

В сравнение с офисното ВР, стойностите на HBPM са обичайно по-ниски, а диагностичният праг за хипертония е $\geq 135/85$ mmHg (съответстващи на офисно ВР $\geq 140/90$ mmHg) (Таблица 9), като се има предвид средната стойност от домашните стойности на ВР измерени за 3–6 дни. В сравнение с офисното ВР, HBPM осигурява по-възпроизводими данни за ВР и е по-тясно свързано с HMOD, особено LVH.⁵⁸ Скоростни метаанализи на малкото проведени проспективни проучвания показаха в още по-голяма степен, че HBPM предсказва по-точно сърдечносъдовата заболяемост и смъртност от

Таблица 9: Дефиниции за хипертония, в зависимост от нивата на офисното, амбулаторното и домашното кръвно налягане

Категория	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Офисно ВР ^a	≥140	и/или	≥90
Амбулаторно ВР			
През деня (или в будно състояние), средно	≥135	и/или	≥85
През нощта (или по време на сън), средно	≥120	и/или	≥70
24 h, средно	≥130	и/или	≥80
Домашно ВР, средно	≥135	и/или	≥85

^a Отнася се най-вече за конвенционалното офисно ВР, а не за ненаблюдуваното офисно ВР.

ВР = кръвно налягане; DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

офисното ВР.⁵⁹ Има и доказателства, че самостоятелното мониториране от страна на пациента може да има благоприятен ефект върху придържането към назначените лекарства и контрола на ВР,^{60,61} особено когато се съчетае с обучение и консултации.⁶² Телемониторингът и приложенията за смартфон могат да осигурят допълнителни предимства,^{63,64} като помагат чрез напомняне да бъдат направени измервания на ВР и като удобен начин за складиране и преглед на данни за ВР в дигитален дневник и за тяхното препращане. Ние не препоръчваме използването на приложения, като независимо от маншет средство за измерване на ВР.

4.5. Амбулаторно мониториране на кръвното налягане

ABPM осигурява усредняване на измереното ВР за определен период от време, обикновено 24 ч. В типичния случай устройството е програмирано да записва ВР през интервали от 15–30 минути, обикновено се определят средни стойности за деня, за нощта и за 24 ч. Може да се води и дневник на дейностите на пациента и часовете му за сън. За валидна сесия на ABPM са необходими минимум 70% използвани измервания на ВР. Стойностите получени при ABPM са средно по-ниски от стойностите на офисното ВР, а диагностичният праг за хипертония е ≥130/80 mmHg за периода от 24 ч., средна стойност за деня ≥135/85 mmHg и средна стойност за нощта ≥120/70 (всичките еквивалентни на офисно ВР ≥140/90 mmHg), вижте Таблица 9.

ABPM е по-добър предиктор за HMOD от офисното ВР.⁶⁵ Нещо повече, данните показват постоянно, че средната стойност на 24-часовото амбулаторно ВР е тясно свързана с болестните или фаталните събития^{66–68} и е по-чувствителен рисков предиктор за CV клиничен изход, като коронарна заболяемост или смъртност и инсулт от офисното ВР.^{68–72}

Нормално ВР се понижава по време на сън. Макар че степента на спадане на ВР през нощта има нормално разпределение сред населението, беше предложена условна гранична стойност за определяне на пациентите като „дипъри“, ако нощното им ВР спада с >10% от средната стойност на ВР през деня; „дипинг“-статусът обаче често показва големи колебания между различни дни и следователно е с лоша възпроизводимост.⁷³ Разпознати причини на липса на нощен дипинг (спад) на ВР са нарушения на съня, обструктивна сънна

апнея, затлъстяване, висок прием на готварска сол при лица със солева чувствителност, ортостатична хипотония, автономна дисфункция, СКД, диабетна невропатия и напреднала възраст.⁵⁴ Проучванията отчитащи дневното и нощното ВР по еднакъв статистически модел са установили, че нощното ВР е по-силен предиктор за клиничен изход от дневното ВР.⁵⁴ Отношението нощно към дневно ВР е също значим предиктор за клиничен изход и пациентите с намален нощен спад на ВР (т.е. <10% от средната стойност на ВР през деня или отношението ден:нощ >0.9) са с повишен сърдечносъдов риск.⁵⁴ Нещо повече, тези, при които няма нощен спад на ВР или по-висока средна стойност на ВР през нощта, отколкото през деня, са със силно повишен риск.⁷⁴ Парадоксално е, че има някои данни за повишен риск при пациенти с прекомерен спад на нощното ВР,⁷⁵ макар че ограничената честота и възпроизводимост на този феномен прави трудна интерпретацията на данните.

Редица допълнителни индикатори, извлечени от записи на ABPM, имат известна прогностична стойност, включително 24-часовата вариабилност на ВР,⁷⁶ сутрешното покачване на ВР⁷⁷ и амбулаторният индекс на артериална твърдост.⁷⁸ Предсказващата им стойност обаче все още не е ясна. И така, тези индекси трябва да бъдат разглеждани, като средства за научно изследване, без понастоящем да са показани за рутинна клинична употреба.

4.6. Предимства и недостатъци на амбулаторното мониториране на кръвното налягане и домашното мониториране на кръвното налягане

Основно общо предимство на ABPM и HBPM е, че те правят възможно диагностицирането на хипертония на бялата престилка и на маскирана хипертония (вижте раздел 4.7). Относителните предимства и недостатъци на HBPM и ABPM са показани в Таблица 10. Особено важно предимство на HBPM е, че то е много по-евтино и следователно по-достъпно от ABPM. Друго предимство е, че то дава възможност за множество измервания в рамките на няколко дни или даже по-дълги периоди от време, което е подходящо от клинична гледна точка, тъй като междудневният вариабилитет на ВР може да има самостоятелна прогностична стойност.⁷⁹ За разлика от ABPM, типичните устройства за HBPM не дават възможност за измерване на ВР по време на рутинна дневна дейност и по време на сън, макар че наскоро въведеното техническо усъвършенстване може да позволи измерване на ВР по време на сън при HBPM. Допълнително съображение е потенциалното влияние на нарушената когниция върху надеждността на измерванията при HBPM и редките случаи на натрапливо поведение: обстоятелства, които могат да дадат предимства на употребата на ABPM, ако са нужни извън-офисни записи на ВР. По принцип, двата метода трябва да се разглеждат по-скоро като взаимно допълващи се, отколкото като абсолютни алтернативи.

Въпреки напредъка на извън-офисното измерване на ВР през последните 50 години, някои фундаментални въпроси все още остават, най-важният от които е дали определената от HBPM или ABPM терапия води до по-големи понижения на заболяемостта и смъртността, отколкото лечението на базата на конвенционалното офисно ВР, което е служило като диагностична стратегия във всички изпитвания за клиничен изход.

4.7. Хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония

Като „хипертония на бялата престилка“ се обозначава нелекувано състояние, при което ВР е повишено в офиса, но нормално, когато се измерва с помощта на АВРМ, НВРМ или и двете заедно.⁸⁰ Напротив, с „маскирана хипертония“ се обозначават нелекувани пациенти, при които ВР е нормално в офиса, но е повишено при измерване с НВРМ или АВРМ.⁸¹ Терминът „истинска нормотония“ се използва, когато и офисните, и извън-офисните измервания на ВР са нормални, а „постоянна хипертония“ се използва, когато и двете са абнормни. При хипертонията на бялата престилка разликата между най-високото офисно и най-ниското извън-офисно ВР се нарича „ефект на бялата престилка“ и се счита, че отразява главно пресорния отговор във връзка с тревожно очакване предизвикано от измерванията на ВР в офиса извършени от лекар или сестра,⁸² макар че най-вероятно участват и други фактори.⁸³

Въпреки че понятията хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония бяха първоначално дефинирани за хора, които не са били лекувани за хипертония, сега те се използват и за описване на несъответствията между офисното и извън-офисното ВР при пациенти лекувани за хипертония с помощта на термините „маскирана неконтролирана хипертония“ (MUCH, masked uncontrolled hypertension) (офисното ВР е добре контролирано, но домашното или амбулаторното ВР е повишено) и „неконтролирана хипертония на бялата престилка“ (WUCH, white-coat uncontrolled hypertension) (офисното ВР е повишено, но домашното или амбулаторното ВР е добре контролирано), както и „постоянна неконтролирана хипертония“ (SUCH, sustained uncontrolled hypertension)⁸⁴ (и офисното, и домашното или амбулаторното ВР са неконтролирани).

Изразът „ефект на бялата престилка“ се използва за описване на разликата между повишеното офисно ВР (лекувано или нелекувано) и по-ниското домашно или амбулаторно ВР, както при нелекувани, така и при лекувани пациенти.

4.7.1. Хипертония на бялата престилка

Въпреки разликите в честотата между различни проучвания, хипертонията на бялата престилка достига до 30–40% от хо-

рата (и >50% при тези в напреднала възраст) с повишено офисно ВР. Тя е по-честа с нарастване на възрастта, при жени и при непущачи. Честотата ѝ е по-ниска при пациенти с HMOD, когато офисното ВР се базира на повторни измервания или когато лекарят не участва в измерването на ВР. Значим ефект на бялата престилка може да се види при всички степени на хипертония (включително резистентна хипертония), но честотата на хипертонията на бялата престилка е по-голяма при степен 1 хипертония.

HMOD е по-рядко при хипертония на бялата престилка, отколкото при постоянна хипертония, а скорошни проучвания са показали, че рискът от сърдечносъдови събития при хипертония на бялата престилка е също по-нисък, отколкото при постоянна хипертония.^{68,85,86} От друга страна, в сравнение с истинските нормотоници, пациентите с хипертония на бялата престилка имат повишена адренергична активност,⁸⁷ по-голяма честота на метаболитни рискови фактори, по-често безсимптомно сърдечно и съдово увреждане, по-голям дългосрочен риск от поява на диабет и прогресиране до постоянна хипертония и LVH.⁸² Допълнително, въпреки че при хипертония на бялата престилка стойностите на извън-офисното ВР са по-дефиниция нормални, те показват тенденция да са по-високи от тези при истински нормотоничните лица, което може да обясни повишения дългосрочен риск от CV събития съобщаван при хипертония на бялата престилка в скорошни проучвания след корекция за демографски и метаболитни рискови фактори.^{85,86,88–90} Беше показано и, че хипертонията на бялата престилка носи по-висок CV риск при изолирана систолна хипертония и при по-стари пациенти,⁹¹ и най-вероятно не е клинично безвредна.⁶⁸ Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез повторни измервания на офисното и извън-офисното ВР и да включва подробна оценка на рискови фактори и HMOD. За потвърждаване на хипертонията на бялата престилка се препоръчват АВРМ, и НВРМ, тъй като CV рискови фактори изглежда са по-ниски (и близки до тези при постоянна нормотония), при лица с нормално АВРМ и НВРМ;⁸² относно съображенията при лечение, вижте раздел 8.4.

4.7.2. Маскирана хипертония

Маскирана хипертония може да бъде установена при близо 15% от пациентите с нормално офисно ВР.¹⁷ Честотата е по-

Таблица 10: Сравнение между амбулаторно мониторирано кръвно налягане и домашно мониторирано кръвно налягане

АВРМ	НВРМ
<p>Предимства</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позволява откриване на хипертония на бялата престилка и на маскирана хипертония • По-голямо прогностично значение • Запис и през нощта • Измерване в реални житейски условия • Допълнителни прогностични фенотипове ВР • Изобилна информация от стойностите в една единствена сесия, включително краткотрайни вариации на ВР 	<p>Предимства</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позволява откриване на хипертония на бялата престилка и на маскирана хипертония • Евтино и широко достъпно • Измервания в домашни условия, които могат да бъдат в по-спокойно състояние, отколкото в лекарския кабинет (офиса) • Ангажиране на пациента с измерване на ВР • Лесна повтаряемост и използване за по-дълги периоди даващи възможност за оценка на междудневните вариации на ВР
<p>Недостатъци</p> <ul style="list-style-type: none"> • Може да бъде неудобно 	<p>Недостатъци</p> <ul style="list-style-type: none"> • Достъпно е само статично ВР • Възможности за грешка в измерванията • Без нощни измервания^a

^a Разработват се методи даващи възможност за нощни измервания на ВР с устройства за домашно измерване на ВР.

АВРМ = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ВР = кръвно налягане; НВРМ = домашно мониториране на кръвното налягане.

голяма при по-млади хора, мъже, пушачи и тези с по-високо ниво на физическа активност, консумация на алкохол, безпокойство и стрес на работното място.⁵⁴ Затлъстяване, диабет, СКД, фамилна анамнеза за хипертония и високо-нормално офисно ВР са също свързани с повишена честота на маскирана хипертония.¹⁷ Маскираната хипертония е свързана с дислипидемия и дисгликемия, НМОН,⁹² адренергично активиране и повишен риск от развитие на диабет и постоянна хипертония.^{81,93} Метаанализи и скорошни проучвания⁶⁸ показваха, че рискът от CV събития е значително по-висок при маскирана хипертония в сравнение с нормотония, а близък или по-голям от този при постоянна хипертония.^{68,93–96} Установено е и, че маскираната хипертония повишава риска от CV и бъбречни събития при диабет, особено когато покачването на ВР настъпва през нощта.^{95,97}

4.8. Скрининг за откриване на хипертония

Хипертонията е преобладаващо безсимптомно състояние, което се открива най-добре чрез организирани скринингови програми сред населението или при подходяща възможност за измерване на ВР. При предприемане на организирани скринингови програми сред населението обезпокоителен брой хора (>50%) се оказват с хипертония.^{12,98} Такава висока честота на неподозирани хипертония се среща в целия свят, независимо от икономическото състояние на проучваните страни.

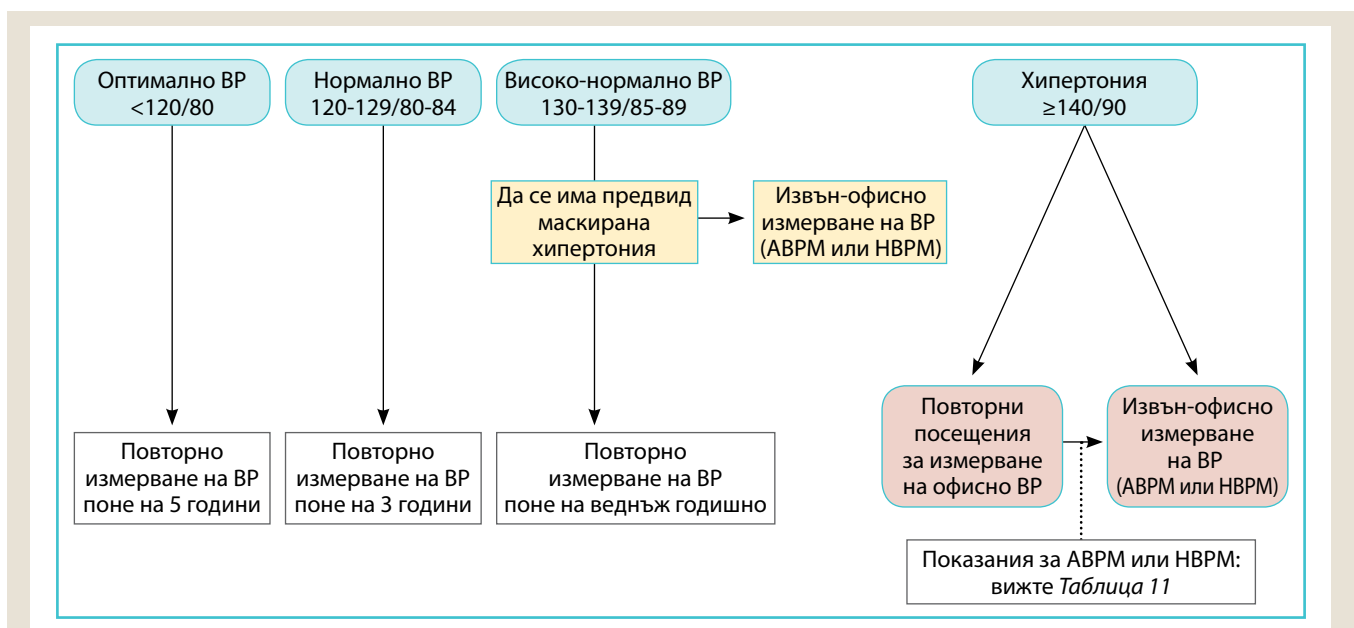
При всички възрастни ВР трябва да бъде записано в медицинското им досие и те трябва да са информирани за кръвното си налягане и да бъдат подлагани на допълнителен скрининг на равни интервали с честота зависеща от нивото на ВР. При здрави хора с оптимално офисно ВР (<120/80 mmHg) то трябва да бъде мерено през не повече от 5 години и по-често, когато се появят такива възможности. При пациенти с нормално ВР (120–129/80–84) то трябва да бъде мерено повторно през не повече от 3 години. При пациенти с високо-нормално

ВР (130–139/85–89 mmHg) то трябва да се регистрира всяка година, поради високата честота на прогресиране на високо-нормалното ВР до хипертония. Това се отнася и за пациенти, при които се открива маскирана хипертония.

4.9. Потвърждаване на диагнозата хипертония

ВР може да варира в широки граници, поради което диагностиката на хипертонията не трябва да се базира на една група измервания на ВР при еднократно посещение в офиса, освен когато ВР е значително повишено (напр. степен 3 хипертония) и има ясни данни за НМОН (напр. хипертонична ретинопатия с ексудати и хеморагии или LVH, или съдово или бъбречно увреждане). При всички останали (т.е. почти при всички пациенти) повторните измервания на ВР при повторни посещения в офиса е отдавнашна стратегия за потвърждаване на персистиращо покачване на ВР, както и за класифициране на хипертоничния статус в клиничната практика и в RCTs. Броят на посещенията и интервалът във времето между тях варира според тежестта на хипертонията и е в обратна зависимост от тежестта на хипертонията. Така, по-значителните покачвания на ВР (напр. степен 2 или повече) изискват по-малък брой посещения и по-кратки интервали от време между посещенията (т.е. няколко дни или седмици), в зависимост от тежестта на повишение на ВР и дали има данни за CVD или НМОН. И обратно, при пациенти с покачване на ВР в диапазона на степен 1 хипертония периодът на повторни измервания може да се удължи до няколко месеца, особено когато пациентът е с нисък риск и няма НМОН. В този период на оценка на ВР се калкулира CV риск и обикновено се извършват рутинни скринингови изследвания (вижте раздел 3).

Настоящите препоръки поддържат и употребата на извън-офисни измервания на ВР (т.е. АВРМ и/или НВРМ), като алтернативна стратегия спрямо повторните измервания на офисно ВР за потвърждаване на диагнозата хипертония,



Фигура 2: Скрининг и диагностика на хипертонията.

АВРМ = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ВР = кръвно налягане; НВРМ = домашно мониториране на кръвното налягане

Таблица 11: Клинични показания за домашно мониториране на кръвното налягане или амбулаторно мониториране на кръвното налягане

Състояния, при които хипертонията на бялата престилка е по-честа, напр.: <ul style="list-style-type: none"> • Степен I хипертония при офисно измерване на ВР • Рязко повишено офисно ВР без НМОД
Състояния, при които маскираната хипертония е по-честа, напр.: <ul style="list-style-type: none"> • Високо-нормално офисно ВР • Нормално офисно ВР при лица с НМОД или с висок общ CV риск
Постурална и постпрандиална хипотония при нелекувани и лекувани пациенти
Оценка на резистентна хипертония Оценка на контрола на ВР, особено при лекуване на по-високорискови пациенти Прекомерен отговор на ВР към натоварване
Когато има значителни вариации на офисното ВР
За оценка на симптоми съответстващи на хипотония по време на лечението
Специфични показания по-скоро за АВРМ, отколкото за НВРМ: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка на нощните стойности на ВР стойност и за диплинг-статус (напр. при суспекция за нощна хипертония, както при сънна апнея, СКД, диабет, ендокринна хипертония или автономна дисфункция)

АВРМ = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечностъдов/а/о/и; НВРМ домашно мониториране на кръвното налягане; НМОД = хипертонично органично увреждане.

когато този вид измервания са логистично и икономически оправдани (Фигура 2).⁹⁹ Подобен подход дава възможност за предоставяне на важна допълнителна клинична информация, напр. откриване на хипертония на бялата престилка (вижте раздел 4.7.1), която трябва да се има предвид, особено при лица със степен 1 хипертония в офисни измервания на ВР и при които няма данни за НМОД или CVD¹⁰⁰ (Таблица 11). Особено предизвикателство е откриването на маскирана хипертония (вижте раздел 4.7.2). Маскирана хипертония е по-вероятна при лица с ВР във високи-нормални граници, при които с цел изключване на маскирана хипертония трябва да се има предвид извън-офисно ВР (вижте Таблица 8). Измервания на извън-офисно ВР са показани и при специфични ситуации (вижте раздел 4.10 и Таблица 11).

4.10. Клинични показания за измерване на извън-офисно кръвно налягане

Извън-офисните измервания на ВР се използват все по-често, особено НВРМ, но и АВРМ, с цел потвърждаване на диагнозата хипертония. Измерването на извън-офисното ВР осигурява важна допълнителна информация, както беше обсъдено по-горе. Клиничните показания за извън-офисни измервания на ВР са дадени в Таблица 11. НВРМ също се използва все по-често от пациентите с цел проследяване на контрола на тяхното ВР, което засилва ангажираността им и може да подобри придържането им към лечението и контролирането на ВР.^{61,101,102} С повишената достъпност и по-ниската цена на съответните устройства, тази практика ще става все по-обичайна.

4.11. Кръвно налягане по време на упражнение и на висока надморска височина

Важно е да се знае, че ВР нараства по време на динамично и статично физическо натоварване и че покачането е по-изразено при SBP, отколкото при DBP,¹⁰³ макар че с неинвазивни

методи само SBP може да бъде измерено надеждно. Понастоящем все още няма консенсус върху нормалния отговор на ВР по време на натоварване. Нарастването на SBP по време на упражнения е свързано с ВР в покой преди натоварване, възрастта, артериалното втвърдяване и абдоминалното затлъстяване и е донякъде по-голямо при жени, отколкото при мъже, както и при нетренирани лица. Има известни данни, че прекомерното покачване на ВР по време на натоварване предсказва развитие на хипертония, независимо от ВР в покой.¹⁰⁴ Въпреки това, работната проба не се препоръчва като част от рутинната оценка на хипертонията, поради най-различни ограничения, включително липса на стандартизация на методиката и дефинициите. Важно е, че при наличие на много високи стойности на ВР (степен 3 хипертония), пациенти или спортисти с лекувана или нелекувана хипертония не трябва да бъдат разубеждавани да извършват редовни упражнения, особено аеробни упражнения, които се считат за благоприятна част от промените в начина на живот целящи редуциране на ВР (вижте раздел 7.4.1).

Има данни, че ВР нараства с излагане на голяма надморска височина, особено над 3000 m и може би над 2000 m.¹⁰⁵ Това се дължи на редица фактори, включително симпатикова активация. Пациенти със степен 1 хипертония могат да достигнат много голяма надморска височина (>4000 m) с подходяща терапия; пациенти с неконтролирана тежка хипертония (степен 3) трябва да избягват излагане на много голяма надморска височина.¹⁰⁵

4.12. Централно аортно налягане

Различни техники позволяват с помощта на специални алгоритми да бъде получено аортното ВР (централно ВР) въз основа на измервания на периферното ВР.^{106,107} Някои проучвания и метаанализи показаха, че при хипертензивни пациенти централното ВР предсказва CV събития и че съществува диференциален ефект на антихипертензивните лекарства върху централното спрямо брахиалното ВР.¹⁰⁸ Допълнителната прогностична стойност на централното спрямо конвенционалното клинично измерено

Измерване на ВР

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчват се скринингови програми за хипертония. На всички възрастни (на 18 или повече години) трябва да бъде измерено офисно ВР и да бъде записано в медицинското им досие, а те трябва да са наясно с кръвното си налягане. ^{12,98}	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Показано е допълнително измерване на ВР най-малко веднъж на 5 години, ако стойностите му остават оптимални. Препоръчва се допълнително измерване на ВР най-малко веднъж на 3 години, ако стойностите му остават нормални. Ако ВР остава високо-нормално, препоръките са за допълнително измерване на ВР. При по-стари пациенти (>50 години) трябва да се вземе предвид по-чест скрининг на офисното ВР за всяка категория ВР, поради по-стръмното покачване на SBP с възрастта. 	I	C
	I	C
	I	C
	IIa	C
Препоръчва се офисното ВР, поне при първото посещение, да бъде измерено и на двете ръце, тъй като разлика на SBP >15 mmHg насочва към атероматозна болест и е свързана с повишен CV риск. ⁴⁵	I	A
При регистриране на разлика на ВР между двете ръце се препоръчва всички последващи измервания на ВР да се правят на ръката с по-високи стойности на ВР.	I	C
Препоръчва се диагностиката на хипертонията да се базира на: <ul style="list-style-type: none"> Повторни измервания на офисното ВР при повече от едно посещение, с изключение на случаите, когато хипертонията е тежка (напр. степен 3 и особено при пациенти с висок риск). При всяко посещение трябва да се направят три измервания на ВР през 1–2 min и да се направят допълнителни измервания, ако първите две стойности се различават с >10 mmHg. ВР на пациента е средната стойност от последните две измервания на ВР. 	I	C
ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> Извън-офисно измерване на ВР с АВРМ и/или НВРМ, при условие че тези измервания са логистически и икономически възможни. 		
Извън-офисно ВР (т.е. АВРМ или НВРМ) се препоръчва специфично при редица клинични показания, като идентифицирана хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония, количествена оценка на ефектите от лечението и идентификация на възможни причини за странични ефекти. ^{17,54,62,68,72} (напр. симптоматична хипертония).	I	A
Препоръчва се при всички хипертензивни пациенти да се направи палпация на пулса в покой с цел определяне на сърдечната честота и търсене на аритмии, като AF. ^{20,47}	I	C
Други измерители и индекси на ВР (пулсово налягане, вариабилитет на ВР, ВР при натоварване и централно ВР) може да се вземат предвид, но понастоящем не се използват често в рутинната практика. Те могат да осигурят полезна допълнителна информация в някои случаи и са ценен метод за проучвания.	IIb	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

АВРМ = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; AF = предсърдно мъждене; ВР = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов/а/о/и; НВРМ = домашно мониториране на кръвното налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

ВР остава неясна.¹⁰⁹ Изключение вероятно прави изолираната систолна хипертония при младите, при които периферното ВР може да бъде непропорционално повишено при нормално централно ВР. Това се случва при малък дял от по-млади пациенти, главно мъже с изолирана систолна хипертония и остава неясно дали такива пациенти са с по-нисък риск, отколкото предполага тяхното брахиално офисно ВР.^{110,111}

5. Клинична оценка за наличие и степен на хипертонично органно увреждане при пациенти с хипертония

5.1. Клинична оценка

Целта на клиничната оценка е да бъде установена диагностиката и степента на хипертонията, скриниране на потенциалните вторични причини за хипертония, идентификация на фактори потенциално допринасящи за развитие на хипертония (начин на живот, придружаващи лекарства или фамилна анамнеза), идентификация на придружаващи заболявания и установяване дали има данни за HMOD или съществуващи CV, мозъчно-съдови, или бъбречни заболявания.

5.2. Анамнеза

Подробната анамнеза (Таблица 12) трябва да включва най-вече:

- Време на първо диагностициране на хипертонията, включително записи на всякакви предишни медицински скрининги, хоспитализации и т.н.
- Документиране на всяка сегашна и предишна стойности на ВР
- Документиране на назначените сегашни и предишни антихипертензивни лекарства
- Документиране на други назначени лекарства
- Фамилна анамнеза за хипертония, CVD, инсулт или бъбречно заболяване
- Преценка на начина на живот, включително нива на физическо натоварване, промени в телесното тегло, хранителни навици, тютюнопушене, алкохолна употреба, употреба на стимулиращи средства, анамнеза на съня и влияние на всяко лечение върху сексуалната функция
- Анамнеза за придружаващи CV рискови фактори
- Детайли и симптоми на минали и настоящи коморбидности
- Специфична анамнеза за потенциални вторични причини за хипертония (вижте раздел 8.2)
- Анамнеза за предишни бременности и употреба на перорални контрацептивни средства
- Анамнеза за менопауза и хормонална заместваща терапия
- Употреба на ликорис
- Употреба на средства, които могат да имат пресорен ефект.

Таблица 12: Важна информация, която трябва да бъде събрана при снемане на лична и фамилна анамнеза

Рискови фактори
Фамилна и лична анамнеза за хипертония, CVD, инсулт или бъбречно заболяване
Фамилна и лична анамнеза за придружаващи рискови фактори (напр. фамилна хиперхолестеролемия)
Анамнеза за тютюнопушене
Анамнеза за начин на хранене и прием на сол
Алкохолна консумация
Липса на физически натоварвания/обездвижване
Анамнеза за еректилна дисфункция
Анамнеза за съня, хъркане, сънна апнея (информация и от партньора)
Предшестваща хипертония по време на бременност/пре-еклампсия
Анамнеза и симптоми за НМОН, CVD,инсулт и бъбречно заболяване
Мозък и очи: главоболие, световъртеж, синкоп, нарушено зрение, ТИА, сензорен или моторен дефицит, инсулт, каротидна реваскуларизация, когнитивни нарушения, деменция (при по-възрастни)
Сърце: гръдна болка, недостиг на въздух, едем, миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация, синкоп, анамнеза за сърцебиене, аритмии (по-специално AF), сърдечна недостатъчност
Бъбрек: жажда, полиурия, никтурия, хематурия, инфекция на уринарния тракт
Периферни артерии: студени крайници, интермитентна клаудикация, изминавано разстояние без болка, болка в покой, периферна реваскуларизация
Лична или фамилна анамнеза за СКД (напр. поликистозна бъбречна болест)
Анамнеза за възможна вторична хипертония
Начало на степен 2 или 3 хипертония в млада възраст (<40 години) или внезапно развитие на хипертония, или бързо влошаване се ВР при по-стари пациенти
Анамнеза за бъбречно заболяване или заболяване на пикочните пътища
Стимулиращи лекарства/злоупотреба с вещества/едновременни терапии: кортикостероиди, назален вазоконстриктор, химиотерапия, йохимбин, ликорис (сладък корен)
Повтарящи се епизоди на изпотяване, главоболие, неспокойствие или сърцебиене насочващи към феохомоцитом
Анамнеза за спонтанна или провокирана от диуретици хипокалемия, епизоди на мускулна слабост и тетания (хипералдостеронизъм)
Симптоми насочващи към тиреоидно заболяване или хиперпаратиреоидизъм
Анамнеза за настояща бременност и употреба на перорални контрацептивни средства
Анамнеза за сънна апнея
Лечение с антихипертензивни средства
Настоящо/предшестващо лечение с антихипертензивни лекарства, включително ефективност и непоносимост към предишни лекарства
Придържане към терапия

AF = предсърдно мъждене; ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечносъдови заболявания; НМОН = хипертонично органно увреждане; ТИА = транзиторна исхемична атака.

5.3. Физикален статус и клинични изследвания

Физикалният статус дава важни данни насочващи към потенциални причини за вторична хипертония, признаци на

Таблица 13: Важни етапи при физикалното изследване

Хабитус
Измерване на телесното тегло и височината с калибрирана скала, изчисляване на BMI
Обиколка на талията
Признаци на НМОН
Неврологично изследване и когнитивен статус
Фундоскопско изследване за хипертонична ретинопатия
Палпация и аускултация на сърцето и каротидните артерии
Палпация на периферните артерии
Сравняване на ВР на двете ръце (поне веднъж)
Вторична хипертония
Оглед на кожата: петна тип „cafe-au-lait“ от неврофиброматоза (феохомоцитом)
Палпация на бъбреците за признаци на увеличени бъбреци при поликистозна бъбречна болест
Аускултация на сърцето и бъбречните артерии за шумова находка насочваща към аортна коарктация или реноваскуларна хипертония
Сравняване на радиалния с феморалния пулс: за откриване на радио-феморално закъснение при аортна коарктация
Признаци за болест на Cushing или акромегалия
Признаци на тиреоидно заболяване

BMI = индекс на телесната маса; ВР = кръвно налягане; НМОН = хипертонично органно увреждане

комобриности и НМОН. Офисното ВР и сърдечната честота трябва да бъдат измерени, както се описва в раздел 4. За потвърждаване на диагнозата хипертония обикновено е необходимо измерване на офисното ВР при повече от едно посещение, освен когато за потвърждаване на диагнозата се използват НВРМ или АВРМ (вижте раздел 4). Детайли на изискванията за цялостно клинично изследване са очертани в Таблица 13, а то трябва да бъде съобразено с тежестта на хипертонията и клиничните условия. В Таблица 14 са очертани рутинните клинични изследвания.

Таблица 14: Рутинни изследвания за оценка на хипертензивни пациенти

Рутинни лабораторни изследвания
Хемоглобин и/или хематокрит
Глюкоза в кръвта на гладно и гликиран HbA _{1c}
Липиди в кръвта: общ холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол
Триглицериди в кръвта
Серумен калий и натрий
Пикочна киселина в кръвта
Серумен креатинин и eGFR
Серумни чернодробни функционални тестове
Анализ на урината: микроскопско изследване, белтък в урината с експресен тест или в идеалния случай отношение албумин:креатинин
12-канална ECG

eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; ECG = електрокардиограма; HbA_{1c} = хемоглобин A_{1c}.

5.4. Оценка на органното увреждане

HMOD обхваща структурни и функционални промени в артериите или крайните органи (сърце, кръвоносни съдове, мозък, очи и бъбрек), причинени от повишено BP и е маркер за предклинични или безсимптомни CVD.¹¹² HMOD е често при тежка или дълготрайна хипертония, но може да бъде установено и при не толкова тежка хипертония. С по-широката употреба на образна диагностика, HMOD се открива все по-често при безсимптомни пациенти.⁴³ CV риск нараства при наличие на HMOD и още повече, когато увреждането засяга повече органи.^{16,113,114} Някои видове HMOD могат да претърпят обратно развитие при антихипертензивно лечение, особено когато се приложи рано, но при дълготрайна хипертония HMOD може да стане необратимо, въпреки подобрения контрол на BP.^{115,116} Независимо от това, антихипертензивното лечение все пак играе важна роля, тъй като може да забави по-нататъшното прогресиране на HMOD и да намали повишения CV риск при тези пациенти.¹¹⁶ Въпреки че в някои страни недостатъчното техническо оборудване и цената може да ограничи изследванията за търсене на HMOD, при всички хипертензивни пациенти се препоръчва провежда-

не на основен скрининг за HMOD, а по-подробна оценка се прави, когато наличието на HMOD би могло да повлияе на избора на лечение. Различните изследвания за установяване на HMOD са показани в Таблица 15.

5.4.1. Използване на хипертоничното органно увреждане в стратификацията на риска при хипертензивни пациенти

Както е обсъдено в раздел 3, хипертензивните пациенти с документиран CVD, диабет, CKD, степен 3 хипертония или изразено повишение на холестерола (напр. фамилна хиперхолестеролемия) са вече с висок или много висок риск ($\geq 10\%$ риск от фатално събитие). Така, има малка вероятност наличието на HMOD да повлияе на лечението, тъй като при тези пациенти трябва вече да са направени промени в начина на живот, да са назначени антихипертензивни лекарства, статини, а в някои случаи и антитромбоцитни средства с цел редукция на риска³⁵ (вижте раздел 9).

Основното предимство на откриването на HMOD е, че то може да доведе до прекласифициране на рисковата оценка на пациента по SCORE от нисък в умерен или от умерен във висок риск.¹¹⁷ Специфичното отражение на HMOD,¹¹⁴ изразяващо се с

Таблица 15: Оценка за хипертонично органно увреждане

Основни скринингови изследвания за HMOD	Показания и интерпретация
12-канална ECG	Скрининг за LVH и евентуално други сърдечни нарушения и за документиране на сърдечната честота и сърдечния ритъм
Отношение албумин:креатинин в урината	За откриване на повишена албуминова екскреция показваща вероятно бъбречно заболяване
Серумен креатинин и eGFR	За откриване на наличие на бъбречна болест
Фундоскопия	За откриване на хипертонична ретинопатия, особено при пациенти със степен 2 или 3 хипертония
По-подробен скрининг за HMOD	
Ехокардиография	За оценка на сърдечната структура и функция, тъй като тази информация ще повлияе на решенията за лечение
Каротиден ултразвук	За откриване на наличие на каротидна плака или стеноза, особено при пациенти с мозъчно-съдови заболявания или съдова болест с друга локализация
Абдоминален изследвания с ултразвук и Doppler	<ul style="list-style-type: none"> За оценка на бъбречните размери и структура (напр. цикатрикс) и изключване на обструкция на бъбречните пътища като възможни подлежащи причини за CKD и хипертония Оценка на абдоминалната аорта за данни за аневризмална дилатация и съдова болест Изследване на надбъбреците за данни за аденом или феохромоцитом (за подробно изследване се предпочитат CT или MRI); вижте раздел 8.2 относно скрининга за вторична хипертония Изследвания с Doppler на бъбречните артерии с цел скрининг за наличие на реноваскуларна болест, особено при установяване на асиметрични бъбречни размери
PWV	Индекс за аортна ригидност и подлежаща артериосклероза
ABI	Скрининг на данни за LEAD
Тестове за когнитивна функция	За оценка на познавателната функция при пациенти със симптоматика насочваща към когнитивни нарушения
Образна мозъчна диагностика	С цел оценка за наличие на исхемично или хеморагично мозъчно увреждане, особено при пациенти с анамнеза за мозъчно-съдова болест или когнитивен упадък.

ABI = индекс глезен-мишница; CKD = хронично бъбречно заболяване; CT = компютърна томография; ECG = електрокардиограма; eGFR = левокамерна хипертрофия; MRI = образна диагностика с (ядрено-) магнитен резонанс; PWV = скорост на пулсовата вълна.

прекласификация на изчисления риск в системата SCORE, не е ясно дефинирано. SCORE-системата вече държи сметка за степента на хипертонията чрез включване на SBP в калкулацията на риска. Нещо повече, СКД и наличието на съдово заболяване от образната диагностика вече се определят като висок или много висок риск (Таблица 5). Определянето на рисковия скор от наличието на HMOD играе най-важна роля при хипертензивни пациенти на средна възраст, много от които се оказват умерено-рискови или по-високорискови, ако бъде открито HMOD. Освен това, риск-определящият ефект на HMOD ще бъде важен и при по-млади хипертензивни пациенти, които се класифицира неизменно като нискорискови от системата SCORE. В допълнение, откриването на HMOD при по-млади пациенти със степен 1 хипертония осигурява неоспорими доказателства за увреждащо действие на хипертонията и сочи ясна необходимост от антихипертензивно лечение при пациенти, които не са склонни да бъдат лекувани. По същата причина, наличието на HMOD при пациент с високо-нормално ВР също е мотив да се вземе предвид антихипертензивно лечение.

Друго важно съображение е дали наличието на специфични прояви на HMOD (напр. LVH или СКД) би могло да повлияе на избора на лекарствено лечение при хипертония. В предишните препоръки това беше прието за важно,¹⁷ но сега се счита за по-маловажно. При пациенти с по-голяма вероятност за наличие на HMOD (т.е. при тези с висока степен 1 или степен 2–3 хипертония) ние сега препоръчваме начално лечение с комбинация от две лекарства, обикновено ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) инхибитор или ангиотензин рецепторен блокатор (ARB) в комбинация с калциев антагонист (CCB) или тиазидоподобен диуретик, което би било оптимално лечение при всички прояви на HMOD (вижте раздел 7).

5.5. Характеристика на хипертоничното органно увреждане

5.5.1. Сърцето при хипертония

Хронично повишеното работно левокамерно (LV) натоварване при хипертензивни пациенти може да доведе до LVH, нарушена LV релаксация, левопредсърдна дилатация, повишен риск от аритмии, особено AF и повишен риск от сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция (HFrEF) и сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция (HFpEF).

5.5.1.1. Електрокардиограма

12-каналната електрокардиограма (ECG) трябва да бъде част от рутинната оценка при всички хипертензивни пациенти. ECG не е особено чувствителен метод за откриване на LVH и чувствителността му варира според телесното тегло. ECG LVH осигурява независима прогностична информация, дори и след съобразяване с другите CV рискови фактори и ехокардиографската LV маса.¹¹⁸ В допълнение към LVH, наличието на „модел на стрейн“ в ECG е свързано с повишен риск.¹¹⁹ Честотата на ECG LVH нараства с тежестта на хипертонията.¹²⁰ Най-често използваните критерии за дефиниране на ECG LVH са показани в Таблица 16.

ECG не може да изключи LVH, защото има ниска чувствителност. Когато има вероятност подробната информация върху сърдечната структура и функция да повлияе на избора на лечение се препоръчва ехокардиография. При наличие на LVH в ECG, тя може да се използва за откриване на промени в LVH по време на проследяване при нелекувани и лекувани пациенти.^{121,122}

Таблица 16: Най-често използваните прости критерии и утвърдени граници на електрокардиографските дефиниции за левокамерна хипертрофия

Волтажни ECG критерии	Критерии за LVH
$S_{V1} + R_{V5}$ (критерий на Sokolow–Lyon)	>35 mm
R зъбец в aVL	≥11 mm
$S_{V3} + R_{aVL}$ (волтаж по Cornell) ^a Произведение за времетраене по Cornell ^b	>28 mm (мъже)
	>20 mm (жени)
	>2440 mm.ms

^a Сума от волтажа в периферно и прекордиално отвеждане.

^b Произведение „волтаж по Cornell x продължителност на QRS“ (mm.ms).

ECG = електрокардиограма; LVH = левокамерна хипертрофия.

5.5.1.2. Трансторакална ехокардиография при хипертония
Ехокардиографската LVH е мощен предиктор за смъртност, както сред хипертензивните пациенти, така и сред общото население,^{123,124} а регресията на ехокардиографската LVH в резултат на лечение на хипертонията предсказва подобрена прогноза.¹²⁵ Двумерната трансторакална ехокардиография (ТТЕ) дава информация и за LV геометрия, левопредсърдния обем, размерите на аортния корен, LV систолна и диастолна функция, помпената дейност и съпротивлението при изтласкване.^{123,126,127} Дали допълнителни параметри, освен данните за увеличена LV маса и дилатация на лявото предсърдие, са полезни за стратификация на CV риск е несигурно.^{123,126,128} Отделните стойности препоръчвани за определяне на LVH с ехокардиография са показани в Таблица 17. Триизмерната ТТЕ е по-надежден метод за количествен анализ,¹²⁹ особено на LV маса,¹³⁰ обемите и изтласкващата фракция, а има и по-добра възпроизводимост от двумерната ТТЕ, но е много по-слабо прогностично потвърдена.¹³¹ Съществува по-под-

Таблица 17: Ехокардиографски дефиниции за левокамерна хипертрофия, концентрична геометрия, размер на левокамерната кухина и дилатация на лявото предсърдие

Параметър	Измерител	Граница на патологията
LVH	LV маса/височина ^{2,7} (g/m ^{2,7})	>50 (мъже)
		>47 (жени)
LVHa	LV mass/BSA (g/m ²)	>115 (мъже)
		>95 (жени)
LV концентрична геометрия	RWT	≥0.43
Размер на LV кухина	LV теледиастолен диаметър/височина (cm/m)	>3.4 (мъже)
		>3.3 (жени)
Левопредсърден размер (елипсоиден)	Левопредсърден обем/височина ² (mL/m ²)	>18.5 (мъже)
		>16.5 (жени)

^a При пациенти с нормално тегло може да се използва нормализация на BSA.

BSA = телесна повърхност; LV = левокамерен/а/о/и; LVH левокамерна хипертрофия; RWT = относителна дебелина на стената.

робна информация върху употребата на ехокардиография за оценка на хипертоничното сърце.⁴³ Сърдечният магнитен резонанс е златен стандарт за количествена оценка на сърдечната анатомия и функция.^{132–134} Абнормната LV геометрия при хипертензивни пациенти е често свързана с диастолна дисфункция,^{127,135} която може да бъде оценена допълнително с комбинацията от изследване на трансмитралния кръвоток и тъканния Doppler.¹³⁶ Левопредсърдният размер е често увеличен при хипертензивни пациенти и е свързан с неблагоприятни CV събития^{128,137} и настъпване на AF,¹³⁸ а се дължи на диастолна дисфункция.^{139,140} В диагностиката за вторична хипертония трябва да се използва и супрастернална проекция с цел идентификация на аортна коарктация.¹⁴¹

5.5.2. Кръвоносните съдове при хипертония

5.5.2.1. Каротидни артерии

Дебелината интима-медия (IMT) на каротидните артерии, изчислена с каротиден ултразвук, и/или наличието на плаки предсказват CV риск.^{42,142} Това е валидно за стойността на IMT при каротидните бифуркации (белег главно на атеросклероза) и за стойността на IMT на нивото на общата каротидна артерия (белег главно на свързана с хипертонията хипертрофия). Каротидна IMT >0.9 mm се счита за патологична,¹⁴³ но горната граница на нормата се променя с възрастта. Наличието на плака може да бъде установено по IMT ≥ 1.5 mm или по фокалното увеличение на дебелината с 0.5 mm или с 50% спрямо стойността на околната каротидна IMT.¹⁴⁴ Стенотичните каротидни плаки имат силна предсказваща стойност и за инсулт, и за миокарден инфаркт, независимо от традиционните CV рискови фактори,^{42,142} и имат по-голяма прогностична точност за бъдещ миокарден инфаркт в сравнение с IMT.¹⁴⁵ Наличието на каротидни плаки автоматично прекласифицира пациентите от среден към висок риск;^{146,147} Рутинна каротидна образна диагностика обаче не се препоръчва, освен при клинични показания (т.е. наличие на каротиден шум, предшестваща TIA или мозъчно-съдова болест, или като част от оценката на пациентите с данни за съдова болест).

5.5.2.2. Скорост на пулсовата вълна

Втвърдяването на големите артерии е най-важната патофизиологична детерминанта на изолираната систолна хипертония и възраст-зависимото повишение на пулсовото налягане.¹⁴⁸ Каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна (PWV) е златният стандарт за измерване на ригидността на големите артерии.¹⁴⁹ Съществуват референтни стойности на PWV при здрави популации и при пациенти с повишен CV риск.¹⁵⁰ PWV >10 m/s се счита за консервативен показател за значими нарушения на аортната функция при хипертензивни пациенти на средна възраст.¹⁴⁹ Адитивна стойност на PWV над и отвъд традиционните рискови фактори, включително в SCORE и във Фрамингамския рисков скор, е предлагана в няколко проучвания.¹⁵¹ Все пак, рутинната употреба на измервания на PWV не е подходяща и не се препоръчва в обичайната практика.

5.5.2.3. Индекс глезен-мишница

Индексът глезен-мишница (ABI) може да бъде измерен или с автоматичен уред, или с устройство за непрекъснат Doppler и сфигмоманометър за BP. Ниският ABI (т.е. <0.9) съответства на артериална болест на долните крайници (LEAD) и е обикновено показателна за напреднала атеросклероза,¹⁵² която има предсказваща стойност за CV събития,¹⁵³ тъй като е свързана с почти двойно по-висок 10-годишен риск от сърдечносъдова смърт и честота на големите сърдечносъдови

събития, в сравнение с общата честота за всяка Фрамингамска категория.¹⁵³ Даже и безсимптомната LEAD, открита по ниския ABI, е свързана при мъжете с висока честота на CV морбидност и фатални събития, която приближава 20% за 10 години.^{153,154} При хипертензивни пациенти не се препоръчва рутинно използване на ABI, но трябва да се вземе предвид при пациенти със симптоми или признаци на LEAD или при умерено рискови пациенти, при които позитивният резултат би прекласифицирал пациента като високорисков.

5.5.3. Бъбрекът при хипертония

Хипертонията е втората най-важна причина за СКД след диабета. Хипертонията може да бъде и признакът, с който се представя безсимптомна първична бъбречна болест. Нарушение на бъбречната функция се открива най-често по повишения серумен креатинин. Той е нечувствителен маркер за за бъбречно заболяване, защото е необходимо голямо понижаване на бъбречната функция преди креатининът да се повиши. Нещо повече, понижението на BP с антихипертензивно лечение често води до остро повишение на серумния креатинин с цели 20–30%, особено с блокери на ренин-ангиотензиновата система (RAS), което е на функционална основа и обикновено не е израз на манифестно бъбречно увреждане, но дългосрочното му клинично значение е неясно.^{155,156} Диагнозата хипертонично бъбречно увреждане се базира на находката за понижена бъбречна функция и/или откриване на албуминурия. СКД се класифицира въз основа на изчислената гломерулна филтрация (eGFR) по формулата на изследователската група CKD-Epidemiology Collaboration от 2009 г.¹⁵⁷

Отношението албумин:креатинин (ACR) се измерва с проба от порция урина (за предпочитане сутрешна урина) и е предпочитаният метод за изчисляване на албуминовата екскреция в урината. Прогресиращата редукция на eGFR и повишената албуминурия показват прогресивна загуба на бъбречна функция, като и двата показателя са самостоятелни и адитивни предиктори за повишен CV риск и прогресиране на бъбречната болест.¹⁵⁸

Серумният креатинин, eGFR и ACR трябва да бъдат документираны при всички хипертензивни пациенти, и, ако се диагностицира СКД, трябва да бъдат повтаряни най-малко веднъж годишно.¹⁵⁹ Отрицателният експресен уринен тест с лентичка не изключва албуминурия, за разлика от нормалния ACR.¹⁶⁰

5.5.4. Хипертонична ретинопатия

Прогностичното значение на хипертоничната ретинопатия при фундоскопия е добре документирано.¹⁶¹ Откриването на ретинални хеморагии, микроаневризми, твърди ексудати, петна тип памучна прежда и папилоедем е с висока възпроизводимост, показва тежка хипертонична ретинопатия и има висока предсказваща стойност по отношение на смъртността.^{161,162} Напротив, данните за артериоларно стеснение, фокално или генерализирано, и артериовенозни зъбци в ранните стадии на хипертоничната ретинопатия имат по-слаба предсказваща стойност,¹⁶³ а и ограничена възпроизводимост между различни сесии и наблюдатели, дори и при опитни наблюдатели.¹⁶⁴ Фундоскопия трябва да се направи при пациенти със степен 2 или 3 хипертония или при хипертензивни пациенти с диабет, при които е по-вероятна значима ретинопатия. Фундоскопия може да се вземе предвид и при други хипертензивни пациенти. Нарастващото появяване на нови методи за визуализация на очното дъно чрез смартфонни технологии би трябвало да увеличи приложимостта на по-рутинната фундоскопия.¹⁶⁵

5.5.5. Мозъкът при хипертония

Хипертонията повишава честотата на мозъчното увреждане, най-драматичните прояви на което са транзиторна исхемична атака (ТИА) и инсулт. В безсимптомната фаза мозъчното увреждане може да бъде открито с (ядрено-) магнитна резонансна образна диагностика (MRI) като хиперинтензивни места в бялото вещество, тихи микроинфаркти (повечето от които са малки и дълбоки, т.е. лакунарни инфаркти), микрохеморагии и мозъчна атрофия.^{166,167} Хиперинтензитетите на бялото вещество и тихите инфаркти са свързани с повишен риск от инсулт и когнитивен упадък, поради дегенеративна и съдова деменция.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Наличието и цената не позволяват широко използване на мозъчен MRI за оценка при хипертензивни пациенти, но хиперинтензитет и тихи мозъчни инфаркти трябва да бъдат търсени при всички хипертензивни пациенти с неврологични нарушения, когнитивен упадък и особено при загуба на памет.^{168,169} Фамилната анамнеза за мозъчна хеморагия в средна възраст и ранното начало на деменция налагат изследване с MRI. Когнитивното нарушение при по-стари хора е поне отчасти свързано с хипертония, а за клинична преценка при хипертензивни пациенти с анамнеза насочваща към ранно когнитивно увреждане трябва да се вземат предвид тестове за когнитивна оценка. Т. нар. Mini-Mental State Examination е широко използван в клинични проучвания метод, но сега се заменя от по-усъвършенствани когнитивни тестове, които са по-подходящи при рутинно клинично посещение.¹⁷⁰

5.6. Регресия на хипертоничното органно увреждане и редукция на сърдечносъдовия риск с антихипертензивно лечение

Както беше обсъдено по-горе, оценката на HMOD може да има значение за стратификация на риска при пациенти с хипертония. В post hoc анализи индуцираната от антихипертензивното лечение регресия на някои (но не на всички) прояви на безсимптомно HMOD в резултат на лечение-

то е била свързана с понижаване на CV риск, което дава допълнителна информация за ефективността на лечението при конкретни пациенти.^{16,104,171} Подобни примери за лекарствено-индуцирана регресия има при LVH измерена с ECG или ехокардиография.^{125,172,173} Има публикации за намалена честота на CV събития и по-бавна прогресия на бъбречното заболяване при лекарствено-индуцирана редукция на протеинурията, особено на микроалбуминурията,¹⁷⁴ при пациенти с диабет, както и при пациенти без диабет, но резултатите са противоречиви.¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ Има и данни, че лекарствено-индуцираните промени в eGFR предсказват CV събития¹⁸⁰ и прогресията до краен стадий на бъбречно заболяване.^{181,182} Два метаанализа^{183,184} не са успели да отчетат някаква предсказваща стойност на лекарствено-индуцираните редукции на каротидната IMT по отношение на CV събития. Свидетелствата за предсказваща сила на лекарствено-индуцираните промени върху други показатели за HMOD (PWV и ABI) са или ограничени, или липсват. Регресия на HMOD може да бъде невъзможна дори и при добър контрол на BP, особено при напреднал стадий на HMOD, защото част от промените са станали необратими.

Съществуващата информация за чувствителността и последователността във времето на промените в HMOD по време на антихипертензивно лечение са обобщени в Таблица 18. Дали, кога и колко често трябва да бъде правена преценка на HMOD не е уточнено в проследяващи проучвания. HMOD може да настъпи и при провеждане на антихипертензивно лечение,¹⁸⁵ което може да бъде свързано с повишаване на риска.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

5.7. Кога да насочим пациент с хипертония за болнично лечение

Хипертонията е много често състояние, а повечето пациенти с хипертония, в повечето системи на здравеопазване, ще бъдат обслужвани в условията на първичната помощ. Като се има предвид обаче, че в някои случаи извън-офисното

Таблица 18: Чувствителност на откриване на промените предизвикани от лечение, възпроизводимост и независимост от оператора, време до промените и прогностична стойност на промените предоставени от маркери за хипертонично органно увреждане

Маркер за HMOD	Чувствителност към промени	Възпроизводимост и независимост от оператора	Време до промените	Прогностична стойност на промяната
ECG данни за LVH	Ниска	Висока	Средно (≥6 месеца)	Да
Ехокардиографски данни за LVH	Умерена	Умерена	Средно (≥6 месеца)	Да
CMR данни за LVH	Висока	Висока	Средно (≥6 месеца)	Няма данни
eGFR	Умерена	Висока	Много бавно (години)	Да
Екскреция на белтък в урината	Висока	Умерена	Бързо (седмици до месеци)	Умерена
Каротидна IMT	Много ниска	Ниска	Бавно (>12 месеца)	Не
PWV	Висока	Ниска	Бързо (седмици до месеци)	Ограничени данни
Индекс глезен-мишница	Ниска	Умерена	Бавно (>12 месеца)	Умерена

CMR = сърдечен (ядрено-) магнитен резонанс; ECG = електрокардиограма; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; HMOD = хипертонично органно увреждане; IMT = дебелина интима-медия; LVH = левокамерна хипертрофия; PWV = скорост на пулсовата вълна.

Клинична оценка и преценка за НМОД

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Сърце		
При всички хипертензивни пациенти се препоръчва 12-канална ECG. ¹²⁰	I	B
Ехокардиография: • Препоръчва се при хипертензивни пациенти, когато има ECG промени или признаци и симптоми на LV дисфункция. ^{42,134} • Може да се вземе предвид, когато откриването на LVH би повлияло върху избора на лечение. ^{42,134}	I IIb	B B
Кръвоносни съдове		
Ултразвуково изследване на каротидните артерии:	I	B
• Може да се вземе предвид с цел откриване на безсимптомни атеросклеротични плаки или каротидна стеноза при пациенти с документирано сърдечносъдови заболявания с друга локализация. ⁴²	IIb	B
С цел оценка на артериалната ригидност може да се вземе предвид измерване на PWV. ^{109,189}	IIb	B
С цел откриване на напреднала LEAD може да се вземе предвид измерване на ABI. ^{153,190}	IIb	B
Бъбрек		
При всички хипертензивни пациенти се препоръчва измерване на серумния креатинин и eGFR. ¹⁸⁰	I	B
При всички хипертензивни пациенти се препоръчва измерване на отношението албумин:креатинин. ^{43,180}	I	B
При пациенти с нарушена бъбречна функция, албуминурия или за suspectна вторична хипертония трябва да се вземе предвид изследване с бъбречен ултразвук и Doppler.	IIa	C
Фундоскопия		
Препоръчва се при пациенти със степен 2 или 3 хипертония и при всички хипертензивни пациенти с диабет.	I	C
:Може да се вземе предвид при други хипертензивни пациенти.	IIb	C
Мозък		
При хипертензивни пациенти с неврологични симптоми и/или влошена когнитивна функция трябва да се вземе предвид MRI или CT на мозъка с цел откриване на мозъчни инфаркти, микрохеморагии и лезии на бялото вещество. ^{168,169}	IIa	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ABI = индекс глезен-мишница; CT = компютърна томография; ECG = електрокардиограма; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; НМОД = хипертонично органно увреждане; LEAD = артериална болест на долните крайници; LV = левокамерен а/о/и; LVH = левокамерна хипертрофия; MRI = образна диагностика с (ядрено-) магнитен резонанс; PWV = скорост на пулсовата вълна.

или офисното обслужване на хипертензивни пациенти зависи от организацията на здравеопазването в конкретната страна, има обстоятелства, при които може да е необходимо насочване за рутинна болнична оценка и лечение:

- Пациенти, при които се подозира вторична хипертония (вижте раздел 8.2).
- По-млади пациенти (<40 години) със степен 2 или по-тежка хипертония, при които трябва да се изключи вторична хипертония.
- Пациенти с резистентна към лечение хипертония (вижте раздел 8.1).
- Пациенти, при които по-подробната преценка на НМОД би повлияла на избора на лечение.
- Пациенти с внезапно начало на хипертония, когато ВР е било преди това нормално.
- Други клинични ситуации, в които насочващият лекар усеща, че има нужда от по-специализирана оценка.

Има и редки случаи, когато поради нужда от спешни грижи пациент с хипертония трябва да бъде насочен към болница за спешна помощ, която често изисква болнично лечение (вижте раздел 8.3).

6. Генетика и хипертония

Позитивна фамилна анамнеза се среща често при хипертензивни пациенти, като в повечето проучвания е изчислено че унаследяването варира между 35 и 50%.^{191,192} Хипертонията обаче е силно хетерогенно заболяване с многофакторна етиология. Няколко проучвания за връзка върху целия геном и метаанализите им са идентифицирали 120 локуса, които са свързани с регулация на ВР, но взети заедно те обясняват само към 3.5% от вариабилитета на признаците.¹⁹³ Описани са няколко редки моногенни форми на хипертония, като податлив на лечение с глюкокортикоиди алдостеронизъм, синдром на Liddle и други, при които мутация на един единствен ген обяснява напълно патогенезата на хипертонията и определя най-добрия вариант на лечение.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Съществуват и наследствени форми на феохромоцитом и параганглиом, които са също редки причини за хипертония.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Извън специализираните клиники за оценка на тези редки причини за вторична хипертония няма друг смисъл от генетично тестване при хипертония в рутинната клинична помощ.

Генетично тестване и хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Генетично тестване в специализирани центрове трябва да се вземе предвид за пациенти, при които има съмнение за редки моногенни причини за вторична хипертония или при тези с феохромоцитом. ¹⁹⁸	IIa	B
При хипертензивни пациенти не се препоръчва рутинно генетично тестване.	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

7. Лечение на хипертонията

7.1. Благоприятни ефекти от антихипертензивната терапия при хипертония

Има две добре установени стратегии за понижаване на ВР: промени в начина на живот и лечение с лекарства. Появява се и терапия на базата на устройства, но тя все още не е доказана като ефективен вариант на лечение. Промените в начина на живот могат несъмнено да понижат ВР, а в някои случаи и CV риск (вижте раздел 7.4.1), но повечето пациенти с хипертония ще се нуждаят и от лекарствено лечение. Лекарственото лечение на хипертонията се основава на много солидни доказателства, подкрепени от най-големия брой RCTs за клиничен изход в клиничната медицина. метаанализите на RCTs включващи няколкостотин хиляди пациенти са показали, че понижението на SBP с 10 mmHg или на DBP с 5 mmHg са свързани със сигнификантно намаление на всички големи CV събития с ~20%, общата смъртност с 10–15%, инсулта с ~35%, коронарните събития с ~20% и сърдечната недостатъчност с ~40%.^{2,8} Тези релативни рискови редукции са постоянни, независимо от базалното ВР в рамките на хипертоничния диапазон, нивото на CV риск, коморбидностите (напр. диабет и СКД), възрастта, пола и етническата принадлежност.^{2,201}

Релативните редукции на клиничния изход изчислени в два скорешни метаанализа са подобни на тези дадени от оригиналния метаанализ на ефектите от понижаването на ВР върху клиничния изход през 1994 г.²⁰² И така, ползата от антихипертензивното лечение не е била намалена от широко разпространеното едновременно предписване на липидопонижаващи и антитромбоцитни терапии в съвременната медицина.

Друга важна цел на антихипертензивната терапия е да бъде ограничено развитието на СКД; бавната скорост на намаляване на бъбречната функция при повечето хипертензивни пациенти обаче прави трудна демонстрацията на потенциалните ползи от понижаването на ВР. Поради това, протективният ефект на редукцията на ВР върху бъбречната функция може да бъде не толкова очевиден и се свежда до пациенти с диабет или СКД, при които има по-бърза болестна прогресия.²⁰³ Някои, но не всички RCTs, са показали и протективен ефект от понижаване на ВР върху прогресията на СКД към краен стадий на бъбречно заболяване и при диабетна, и при недиабетна нефропатия.²

Следващите препоръки се основават на доказателствата за клиничен изход от RCTs; все пак трябва да се признае, че RCTs базиращи се на клиничен изход имат ограничения, най-важните от които са, че данните се свеждат в голяма степен до по-стари и високорискови пациенти, рекрутирани с предимство с цел повишаване на статистическата сила и за относително кратък срок на проследяване, рядко повече от 5 години. Това означава, че препоръките за доживотно лечение при по-млади пациенти с по-нисък риск са по-презумпция основани на значителна екстраполация. Огромните данни събирани понастоящем от национални регистри в здравеопазването, здравно-осигурителни компании и удължени периоди на проследяване в RCTs се превръщат във важен източник на дългосрочна информация върху ефектите от хроничното лечение,²⁰⁴ който допълва получените от наблюдателни проучвания резултати обхващащи няколко десетилетия.^{205–207} Такива данни подсказват, че ползата от продължителното лечение се запазва за десетилетия.²⁰⁶

7.2. Кога да инициираме антихипертензивно лечение

7.2.1. Препоръки в предишни ръководства

Всички препоръки са съгласни, че пациенти със степен 2 или 3 хипертония трябва да получават антихипертензивно лекарствено лечение едновременно с промените в начина на живот.²⁰⁸ Ръководствата постоянно препоръчват и че пациенти със степен 1 хипертония и висок CV риск или HMOD трябва да бъдат лекувани с антихипертензивни лекарства. Съществува по-малко единодушие дали пациенти със степен 1 хипертония и нисък–умерен CV риск или по-стари пациенти (>60 години) със степен 1 хипертония трябва да бъдат лекувани с антихипертензивни лекарства и дали има нужда от антихипертензивно лекарствено лечение при пациенти с високо–нормални нива на ВР.^{17,209,210} Тази несигурност е свързана с факта, че нискорискови пациенти с високо–нормално ВР или степен 1 хипертония рядко са били включвани в RCTs и че сред по-старите пациенти RCTs неизменно са рекрутирали тези с минимум степен 2 хипертония. В тези важни области се появиха нови анализи и данни от RCT, които се обсъждат по-долу.

7.2.2. Лекарствено лечение при пациенти със степен 1 хипертония и с нисък до умерен сърдечносъдов риск

Скорешни метаанализи показват значителни понижения на CV събития и смъртността във връзка с лечението при пациенти със степен 1 хипертония.^{8,201,211} Първият от тези анализи обаче включва значителен брой пациенти, които са били със степен 1 хипертония, въпреки провежданото им лечение и следователно са имали с голяма вероятност начално ВР над диапазона на степен 1. Освен това, много от пациентите са били с диабет и следователно са имали висок CV риск.²¹¹ Вторият метаанализ ограничен до пациенти със степен 1 хипертония и нисък–умерен риск (пет RCTs, 8974 пациенти) е демонстрирал значима редукция на всички големи CV събития при антихипертензивно лечение [редукция на комбинацията от инсулт и коронарна артериална болест (CAD) с 34% и на общата смъртност с 19% при понижаване на SBP с ~7mmHg].⁸ Трети анализ е демонстрирал полза от понижението на ВР изразяваща се в намаляване на смъртността и CVD при пациенти с базални стойности на ВР 140/90 mmHg

или повече, но не и при по-ниски стойности на базалното ВР.²⁰¹ Тези данни са подкрепени от подгрупов анализ на изпитване HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3), което показва значима редукция с 27% на големите CV клинични събития при пациенти със среден CV риск и базални стойности на SBP в диапазона на степен 1 хипертония [т.е. >143.5 mmHg (средно 154 mmHg)], при понижение на SBP с лекарствено лечение със средно 6 mmHg.²¹²

Въз основа на тези данни, нашата работна група сега препоръчва промените в начина на живот да бъдат придружени от антихипертензивно лекарствено лечение при пациенти със степен 1 хипертония и с нисък-умерен CV риск.

7.2.3. Инициране на антихипертензивно лекарствено лечение при по-възрастни хора със степен 1 хипертония

Дискусията върху лечението при „по-възрастни“ или „постари“ хора се усложнява от различните дефиниции на по-голяма възраст използвана в RCTs. В най-старите изпитвания, например, като по-възрастни са били дефинирани лицата >60 години, по-късно 65, 70 и накрая, в по-късни изпитвания, 75 или 80 години.²¹³ Хронологичната възраст е често неподходящ сурогат на биологичната възраст, а съображенията за немогност и независимост повлияват очакваната поносимост към антихипертензивните назначения. За целите на това ръководство като „стари“ се дефинират тези на възраст ≥65 години, а като „много-стари“ тези ≥80 години. Предишните препоръки¹⁷ отбелязват, че всички налични данни за редукция на CV събития при по-стари пациенти са получени при базално SBP ≥160 mmHg и има солидни доказателства, че на тези пациенти трябва да бъде предложено антихипертензивно лекарствено лечение.^{210,214}

Несъмнено, има RCTs показващи клинични ползи с антихипертензивно лечение при по-възрастни хора, чието ВР е в по-ниския диапазон на SBP, но тези пациенти често са били вече на антихипертензивно лечение, така че те не могат да бъдат определени като имащи истинска степен 1 хипертония. Това се отнася и за наскоро публикувани данни от изпитване SPRINT, което включва кохорта пациенти по-стари от 75 години, при които по-интензивното понижаване на ВР е намалило риска от големи CV събития и смъртността.^{51,215} Все пак, в повечето RCTs, показващи протективен ефект на антихипертензивното лечение при пациенти с нелекувано базално ВР в границите на степен 1 хипертония, по-старите пациенти са с добро представителство. Това се подкрепя допълнително от скоршното изпитване HOPE-3, което показва благоприятни ефекти от понижаването на ВР върху CV клиничен изход при пациенти, много от които с степен 1 хипертония (SBP >143 mmHg, а средно ВР = 154 mmHg), чиято средна възраст е била 66 години и само 22% от които са били с предшестващо лечение на хипертонията.²¹²

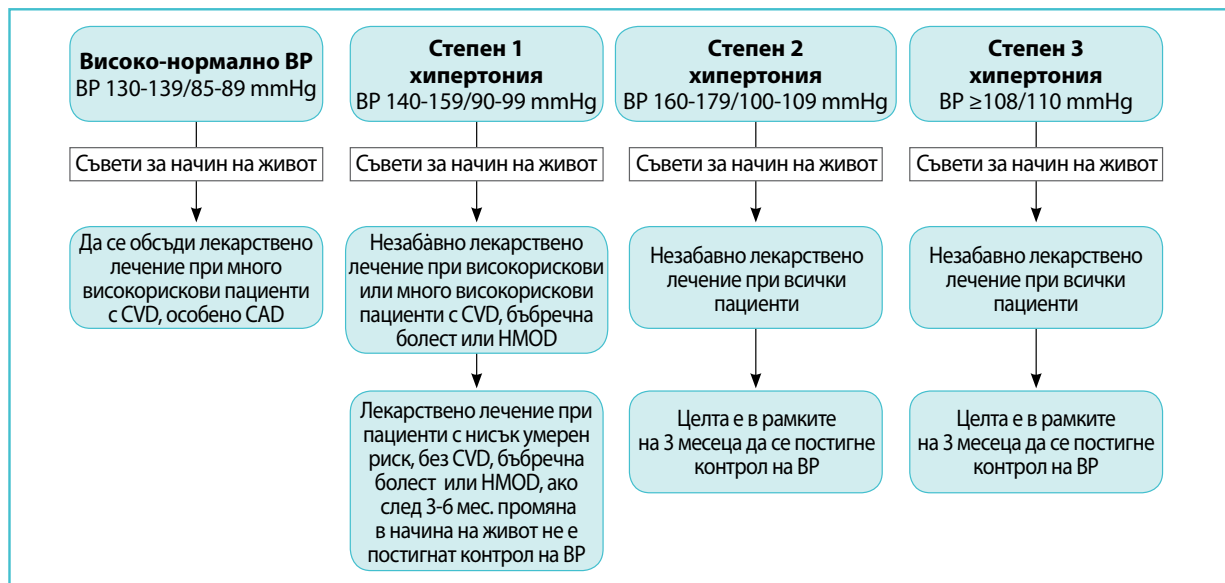
Свидетелствата подкрепят препоръките, че на по-стари пациенти (>65 години, включително пациенти над 80 години) трябва да бъде предложено антихипертензивно лечение, ако тяхното SBP е ≥160 mmHg. Вече е оправдано да бъде препоръчано антихипертензивно лечение при стари пациенти (на възраст >65 години, но не и >80 години) и при по-ниски стойности на ВР (т.е. степен 1 хипертония; SBP = 140–159 mmHg).²⁰¹ Антихипертензивните лекарства не трябва да се спират единствено на базата на възрастта. Добре установено е, че прекратяването на антихипертензивното лечение води до рязко повишение на CV риск. Това се илюстрира при по-стари па-

циенти в скорошен подгрупов анализ на HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial),²¹³ който докладва, че при пациенти на възраст ≥80 години редукцията на CV риск е била най-голяма най-вече при тези от тях, които са продължили лечението, а в по-слаба степен при тези, при които лечението е било прекратено.²¹⁶ Както беше заявено по-горе, всички горни препоръки се отнасят за относително съхранени и независими по-стари пациенти, тъй като в повечето RCTs върху пациенти с хипертония не са включвани физически и мозъчно нестабилни и институционализирани пациенти.²¹⁴ Повече детайли за лечението на хипертонията при по-възрастни и много възрастни пациенти са дадени в раздел 8.8.

7.2.4. Инициране на антихипертензивно лечение при пациенти с високо-нормално кръвно налягане

Предишните (2013 г.) насоки¹⁷ препоръчваха да не се иницира антихипертензивно лечение при лица с високо-нормално ВР и нисък-умерен CV риск. Тази препоръка се подкрепя допълнително от нови доказателства:

- (1) Във всички RCTs (вкл. SPRINT)⁵¹ и метаанализи, които съобщават² редуцирани главни клинични показатели чрез понижаване на „базалното“ ВР в диапазона на високо-нормалните стойности, „базалното“ ВР обикновено е измервано на фона на антихипертензивно лечение. Следователно, тези проучвания не дават доказателства подкрепящи иницирането на лечение при пациенти без хипертония.⁸
- (2) Изпитване HOPE-3,²¹² в което само 22% от пациентите с умерен CV риск са били на антихипертензивно лечение, показва, че антихипертензивното лечение не е понижало риска от големи CV събития при пациенти със стойности на базалното SBP в диапазона на високо-нормалното ВР.
- (3) Метаанализ на 13 RCTs или RCT-подгрупи (включващ 21 128 души) при пациенти с нисък-умерен CV риск и нелекувано базално ВР в диапазона високо-нормално и нормално ВР не показва ефект от антихипертензивното лечение върху никое от сърдечносъдовите събития.²¹⁷
- (4) Друг скорошен анализ включващ пациенти с високо-нормално ВР прави заключение, че първичното превантивно понижаване на ВР е било свързано с намален риск от смърт и епизоди на CVD, ако базалното SBP е било 140 mmHg или по-високо, но при по-ниски нива на ВР [т.е. високо-нормално ВР (<140/90 mmHg)] лечението не е било свързано с никаква полза от първична превенция.²⁰¹
- (5) Ситуацията може да бъде различна при много високо-рискови пациенти с високо-нормално ВР и установени CVD. В метаанализ на 10 RCTs или RCT-групи, които са включвали и лица с висок или много висок CV риск, предимно с предшестващи CVD, и нелекувано високо-нормално или нормално ВР (n = 26 863), антихипертензивното лекарствено лечение постигнало редукция на SBP с 4 mmHg и понижало риска от инсулт, но не и от CV събития.²¹⁷ В друг анализ на изпитвания, включващи хора с предшестваща CAD и средно базално SBP 138 mmHg, лечението е било свързано с редукция на риска от големи CV събития (релативен риск 0.90; 95% доверителен интервал 0.84–0.97), но не е било свързано с повишена преживяемост (релативен риск 0.98; 95% доверителен интервал 0.89–1.07).²⁰¹ И така, ползата от лечение при лица с високо-нормално ВР изглежда гранична и, ако се прояви, изглежда се ограничава до тези с много висок CV риск и установени CVD, особено CAD.



Фигура 3: Инициране на антихипертензивно лечение (промени в начина на живот и лекарства) при различни начални нива на офисното кръвно налягане.

ВР = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CVD = сърдечносъдови заболявания; HMOD = хипертонично органично увреждане.

Инициране на лечение за хипертензия в зависимост от офисното ВР

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Незабавно инициране на антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва при пациенти със степен 2 или 3 хипертензия, независимо от нивото на CV риск, едновременно с инициране на промени в начина на живот. ^{2,8}	I	A
При пациенти със степен 1 хипертензия се препоръчват:	IIa	B
• Намеси в начина на живот с цел определяне дали те ще доведат до нормализиране на ВР. ²¹⁹		
• При пациенти със степен 1 хипертензия с нисък-умерен риск и без данни за HMOD се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение, ако пациентът остава хипертензивен след период на променен начин на живот. ^{211,212}	I	A
• При пациенти със степен 1 хипертензия и висок риск или с данни за HMOD се препоръчва незабавно инициране на лекарствено лечение едновременно с промените в начина на живот. ^{211,212}	I	A
При по-стари пациенти в добра кондиция с хипертензия (дори и на възраст >80 години) се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение и намеса в начина на живот, когато SBP е ≥160 mmHg. ^{210,220,221}	I	A
При по-стари пациенти (на възраст >65 години, но не и >80 години) се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение и намеса в начина на живот, когато SBP е в диапазона на степен 1 хипертензия (140–159 mmHg), при условие че лечението се понася добре. ²¹²	I	A
Антихипертензивно лечение може да се вземе предвид и при по-стари немощни пациенти, ако е поносимо. ²¹⁵	IIb	B
Спиране на антихипертензивното лечение въз основа на възрастта, дори когато пациентите станат на ≥80 години, не се препоръчва, при условие че поносимостта към него е добра. ²¹³	III	A
При пациенти с високо-нормално ВР (130–139/85–89 mmHg):		
• Препоръчват се промени в начина на живот. ^{17,35}	I	A
• Лекарствено лечение може да се вземе предвид, когато CV им риск е много висок, поради установени CVD, особено CAD. ²¹⁷	IIb	A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cПри пациенти със степен 1 хипертензия и нисък-умерен риск лекарственото лечение може да бъде предшествано от удължен период на промени в начина на живот с цел определяне дали този подход ще нормализира ВР. Продължителността на самостоятелната намеса в начина на живот зависи от нивото на ВР в рамките на диапазона на степен 1 хипертензия, т.е. от вероятността за постигане на контрол на ВР само с промени в начина на живот и от възможностите на значителна промяна в начина на живот при конкретния пациент.

ВР = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; HMOD = хипертонично органично увреждане; SBP = систолно кръвно налягане.

Ние препоръчваме на пациенти с високо-нормално ВР и нисък-умерен CV риск да бъдат препоръчани промени в начина на живот, тъй като те намаляват риска им от прогресия до доказана хипертензия и могат допълнително да редуцират

Таблица 15: Оценка за хипертонично органно увреждане

Възрастова група	Праг за лечение на офисното SBP (mmHg)					Праг за лечение на офисното DBP (mmHg)
	Хипертония	+ Диабет	+ CKD	+ CAD	+ Инсулт/TIA	
18 – 65 години	≥140	≥140	≥140	≥140a	≥140a	≥90
65 – 79 години	≥140	≥140	≥140	≥140a	≥140a	≥90
≥80 години	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Праг за лечение на офисното DBP (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

^a Лечение може да се има предвид при пациентите с много висок риск и високо–нормално SBP (т.е. SBP 130–140 mmHg). BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронично бъбречно заболяване; DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане; TIA = транзиторна исхемична атака.

техния CV риск. На тези пациенти не трябва да се предписва антихипертензивно лекарствено лечение. Независимо от това, на базата на данни от изпитване HOPE-3, при тези пациенти може да се вземе предвид лекарствено лечение, ако тяхното BP е близко до диагностичния за хипертония праг 140/90 mmHg, след продължителен опит за контрол на BP чрез промени в начина на живот.

Антихипертензивни лекарства може да се вземат предвид при пациенти с високо–нормално BP и установени CVD, особено CAD. При тези пациенти може да бъде достатъчна монотерапия.

7.2.5. Трябва ли антихипертензивното лекарствено лечение да бъде иницирано на базата на стойностите на кръвното налягане или на базата на тоталния сърдечносъдов риск?

Два скоростни метаанализа на RCTs^{8,218} са показали, че когато данните за понижаване на BP се стратифицират в зависимост от CV риск, релативните редукции на риска не се различават в различните рискови категории; не е изненада, че абсолютната рискова редукция се увеличава с нарастване на базалния CV риск. Тези данни се използват в подкрепа на хипотезата, че антихипертензивното лечение трябва да се базира на CV риск и да бъде насочено към пациентите с най-високия CV риск, независимо от тяхното BP.²¹⁸ Наскоро беше установено обаче, че, макар че при пациентите с висок или много висок CV риск антихипертензивното лечение води до най-голямата абсолютна редукция на CV клинични последствия, те имат и най-високия резидуален риск, което означава неспособност на лечението да упражни пълна протекция.⁸ Мнението на нашата работна група е, че тези данни подкрепят по-ранно лечение при пациенти със стойности на SBP или DBP >140/90 mmHg, когато техният CV е все още нисък–умерен с цел предотвратяване акумулация на на HMOD и на висока честота на късен неуспех от лечението (резидуален риск), което ще се случи при забавяне на лечението, поради подхождане единствено на базата на CV риск. Най-ефективната стратегия за редукция на риска е ранната намеса целяща превенция на развитието на ситуации с висок CV риск. Оценката на CV риск е част от сърцевината на лечебната стратегия, препоръчвана от настоящите насоки, поради честото наличие на повече придружаващи CV рискови фактори при хипертензивните пациенти и цели информирани едновременно употреба на лекарства (напр. статини, антитромбоцитни средства и т.н., вижте раздел 9) за нама-

вяване на CV риск. В заключение, решението за използване на антихипертензивно лечение по принцип не трябва да се базира единствено на нивото на CV риск, защото дори и при пациенти с най-високия риск (с установени CVD), когато базалното BP е под 140/90 mmHg, ползите от антихипертензивно лечение са в най-добрия случай гранични и по-видими при пациенти с CAD в горния край на диапазона на нормално–високо BP.²⁰¹

7.2.6. Инициране на антихипертензивно лечение с лекарства

При пациенти със степен 2 или 3 хипертония се препоръчва да бъде иницирано антихипертензивно лекарствено лечение едновременно с намесите върху начина на живот. При пациенти със степен 1 хипертония и висок риск или с HMOD лекарственото лечение трябва също да бъде иницирано едновременно с намесите върху начина на живот. При пациенти с по-нисък риск и степен 1 хипертония антихипертензивното лечение трябва да бъде иницирано след 3–6 месеца, ако не е постигнат контрол на BP само с намесите върху начина на живот (Фигура 3). Препоръчаните прагове на BP за инициране на антихипертензивно лекарствено лечение са показани в Таблица 19.

7.3. Таргетни стойности на антихипертензивното лечение

7.3.1. Нови данни за таргетните стойности на систолното и диастолното кръвно налягане при лечение

Ръководството 2013 на ESH/ESC при хипертония¹⁷ препоръча таргетна стойност на лечение на офисното BP <140/90 mmHg, независимо от броя коморбидности и нивото на CV риск. Препоръките подчертават специално, че всички данни от RCTs, метаанализи и post hoc анализ на широкомащабни RCTs са показали липса на очевидна конкретна полза от понижаване на BP <130/80 mmHg. След публикуването им се появи нова информация от post hoc анализи на големи изпитвания за клиничен изход при пациенти с висок CV риск,^{222–224} регистри при пациенти с коронарна болест и още по-важно – нови RCTs и метаанализи на всички налични доказателства от RCT. В post hoc анализи на RCT и регистърни данни, в сравнение с таргетните стойности на SBP между 130 mmHg и 139 mmHg, понижаването на SBP до <130 mmHg

не е довело като цяло до допълнителна полза по отношение на големи CV събития, освен може би до допълнителна редукция на риска от инсулт. Постоянна находка е, че понижаването на SBP до <120 mmHg е увеличило честотата на CV събития и смъртните случаи.

Скорошно RCT, отговарящо на въпроса за паргетното BP, е SPRINT, в което се прави сравнение между две различни таргетни нива на SBP (<140 или <120 mmHg) при >9000 пациенти с висок CV риск, но от което са изключени пациенти с диабет или прекаран инсулт. По-интензивното антихипертензивно лечение (постигнато SBP 121 vs. 136 mmHg) е било свързано с 25% редукция на големите CV събития и 27% редукция на общата смъртност (но без сигнификантна редукция на инсулта или миокардния инфаркт).⁵¹ Този клиничен изход несъмнено осигурява солидно потвърждение за благоприятните ефекти на по-интензивната спрямо не толкова интензивната антихипертензивна лечебна стратегия при високорискови пациенти. Това RCT обаче не изяснява оптималната таргетна стойности на BP, тъй като методът използван при офисното измерване на BP в SPRINT (ненаблюдавано автоматично измерване) не е използван в нито едно от предшестващите RCT, които са послужили за доказателствена основа за лечението при хипертония.²²⁵ Това се дължи на факта, че ненаблюдаваното автоматично измерване на BP в офиса води до по-ниски стойности на BP спрямо конвенционалното измерване на офисното BP, поради липса на ефект на бялата престилка.^{52,54} И така, направено е предположение, че стойностите на BP докладвани в SPRINT вероятно съответстват на конвенционалните стойности на офисното SBP в диапазони 130–140 и съответно 140–150 mmHg в подгрупата с по-интензивно понижаване на BP спрямо тази с по-малко интензивното понижаване на BP.

Известно количество нова информация относно таргетните стойности на SBP и DBP при лекарствено лечение беше осигурено от два скорозни големи метаанализа на RCTs на антихипертензивното лечение. В първия от тези метаанализи постигнатото SBP е било стратифицирано в съответствие с три таргетни диапазона SBP (149–140 mmHg, 139–130 mmHg и <130 mmHg).²²⁶ Понижаването на SBP до <140 mmHg е понижило релативния риск от всички големи CV последствия (включително смърт); подобни ползи са отчетени, когато SBP е било понижено до <130 mmHg (средно 126 mmHg). Интересен факт е, че последното е било валидно и когато постигнатото SBP в групата за сравнение е било 130–139 mmHg. Стратификацията на RCTs за постигнато DBP на 89–80 mmHg или <80 mmHg е показала също редукция на всички видове CV събития в сравнение с по-високи стойности на DBP.²²⁶

Вторият метаанализ, който включва и изпитване SPRINT,² отчита, че всяко понижение на SBP с 10 mmHg е довело до редукция на честотата на големите CV събития и на смъртните случаи от базални стойности на SBP >160 mmHg до базални стойности между 130 и 139 mmHg, при които е имало полза при постигане на стойности <130 mmHg. Нещо повече, полза от понижение с 10 mmHg на SBP е била отчетена и при пациенти с базално SBP <130 mmHg, което означава постигане на стойности <120 mmHg. В тези подгрупи обаче е имало съвсем малко пациенти и последната група данни вероятно е била повлияна от необичайно ниските стойности на BP в изпитване SPRINT, поради приложението метод на измерване на BP (вижте по-горе). Важното е, че този анализ показва постоянна полза от интензивното понижение на BP при пациенти с всички нива на риск, включително тези с и без налични CVD, инсулт, диабет и СКД.

И накрая, в първия метаанализ,²²⁶ добавъчната полза от понижаването на BP се е изразила в прогресивна редукция на събитията със сваляне на таргетните стойности на BP. По-нататък, допълнителен метаанализ от същата група е установил, че трайно прекратяване на лечението, поради свързани с него нежелани реакции, е било значимо по-често при тези с поставени по-ниски таргетни стойности на BP.²²⁷ Следователно, защитаването на по-интензивни таргетни понижения на BP трябва при всички пациенти да бъде разглеждано в контекста на повишения риск от прекратяване на лечението, поради нежелани реакции, което би могло да елиминира отчасти или напълно ограничената добавъчна редукция на CV риск.

При обсъждането на таргетните стойности на BP трябва да се има предвид, че понастоящем <50% от пациентите лекувани за хипертония постигат таргетното офисно SBP <140 mmHg.^{11,12} Това е главният пропуснат шанс за превенция на CVD при милиони хора в целия свят.

Когато се използват антихипертензивни лекарства, работната група препоръчва първата цел при всички пациенти да бъде понижаване на BP <140/90 mmHg. При условие че лечението е с добра поносимост, при повечето пациенти таргетните стойности на лекуваното BP трябва да станат 130/80 mmHg или по-ниски, макар че в някои групи доказателствата са по-малко убедителни. При по-стари пациенти (>65 години), таргетните стойности за SBP трябва да бъдат между 130 и 140 mmHg, а за DPB <80 mmHg. Лекуваното SBP не трябва да има за таргет стойности <120 mmHg.

Важно е да се отбележи, че ние определяме таргетен диапазон, защото по-ниската граница на безопасност придобива по-голямо значение, когато работим с по-ниски таргетни нива на BP. Нещо повече, когато при пациенти обикновено включвани в RCTs (т.е. по-стари и по-високорискови пациенти, често с коморбидности и CVD) SBP бъде понижено до <120 mmHg, рискът от вреди изглежда става по-висок и надхвърля ползите.²²²

7.3.2. Таргетни стойности на кръвното налягане при специфични подгрупи хипертензивни пациенти

7.3.2.1. Захарен диабет

RCTs при захарен диабет тип 1 демонстрират, че антихипертензивното лечение има ренопротективен ефект,²²⁸ но тъй като при тези пациенти има тенденция да са по-млади, предишните RCTs са били с недостатъчна статистическа сила за проучване на CV последствия и за установяване на оптимални таргетни стойности на BP.

Напротив, проведени са много RCTs на антихипертензивно лечение посветени изключително на пациенти с диабет тип 2 или хипертонични проучвания включващи голяма кохорта пациенти с диабет тип 2. Повечето от тези RCTs показват, че понижаването на BP до <140/85 mmHg е благоприятно при пациенти с диабет тип 2 и хипертония. Резултатите обаче са по-неясни що се отнася до въпроса дали по-ниски таргетни стойности на BP са свързани с още по-голяма полза. Документираните данни могат да бъдат обобщени по следния начин:

- i. Голямо RCT при пациенти с диабет тип 2 показва, че постигането на SBP <135 mmHg в сравнение със 140 mmHg е довело до значима редукция на сърдечносъдовата и общата смъртност.²²⁹

- ii. Данните от друго голямо RCT при пациенти с диабет тип 2 показва, че понижаването на SBP до 121 mmHg в сравнение с пациенти постигнали при лечението SBP 135 mmHg не е намалило CV заболяемост и смъртност или общата смъртност, но е редуцирало риска от инсулт.²³⁰
- iii. Макар че един скорошен метаанализ стига до извод, че повечето полза свързана с понижаване на BP е постигната при по-високи таргетни стойности на BP (т.е. <150 mmHg, но не и <140 mmHg),²³¹ други метаанализи потвърждават, че при диабет тип 2 понижаването на SBP до <140 mmHg е свързано с редукция на почти всички големи CV събития.^{1,232-234}
- iv. Два от метаанализите правят извод, че общата полза от понижаването на BP при пациенти с диабет тип 2 (за разлика от пациентите без диабет тип 2) до голяма степен изчезва при понижаване на SBP до <130/80 mmHg,^{1,235} но има запазване на допълнителната полза по отношение на инсулта.
- v. Подобни данни за полза от постигане на по-ниско SBP по отношение на риска от инсулт се съобщават в post hoc анализ на проучване ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) при пациенти с диабет. Допълнително, ре-анализът на изпитване ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)²³⁰ при диабет тип 2, след елиминиране на въздействието идващо от рамото с интензивно глюкозо-понижаване и свеждане на анализа до самостоятелни ефекти от понижаване на BP, показва като цяло редукция на CV събития при интензивно понижаване на SBP до <130 mmHg.²³⁶
- vi. Скорошен допълнителен анализ на изпитване ACCORD показва, че понижаването на SBP до <120 mmHg е свързано с повишен риск от големи CV събития.²³⁶
- vii. Що се отнася до DBP, по-ранните доказателства подсказват полза по отношение на големите CV събития, когато DBP е понижено до <85 mmHg.^{237,238} В по-скорошно време, в изпитване ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation),²²⁹ полза по отношение на CV последствия е била наблюдавана при диастолни налягания 75 mmHg. Това съответства на данните от по-горе цитираните метаанализи, че при пациенти с диабет тип 2 е безопасно и ефективно DBP да бъде понижено до <80 mmHg.

В заключение, при пациенти с диабет получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва офисното BP да има за цел SBP 130 mmHg,²²⁹ а при добра поносимост и по-ниски стойности. При по-стари пациенти (на възраст ≥ 65 години) и добра поносимост таргетният диапазон на SBP трябва да бъде 130–140 mmHg.²¹³ SBP не трябва да бъде понижавано до <120 mmHg, а DBP трябва да бъде понижено до <80 mmHg. Трябва да се обърне внимание и на постоянството на контрола на BP, тъй като колебанията на BP между различните посещения е свързано с повишен риск от CV и бъбречни заболявания. Нещо повече, установено е, че CV протекция е по-голяма, когато контролът над BP е придружен от по-слаби вариации на BP между отделните посещения.²³⁹⁻²⁴¹

7.3.2.2. По-стари пациенти

Понятието „по-стари“ е трудно за дефиниране. Със застаряване на населението все повече нараства разликата между хронологичната възраст на пациентите и функционалния им статус, като варира в диапазона от пригоден, активен и независим до немошен и зависим. Очакваните ползи спрямо

потенциалната вреда от лечението на BP при по-стари пациенти ще бъдат повлияни от способността на пациентите да понесат лечението и от техния здравословен и функционален статус. За целите на тези препоръки като „по-стари“ (по-възрастни) се определят тези на възраст ≥ 65 години.

В препоръките 2013 на ESH/ESC по хипертония, като таргетно за по-възрастните пациенти беше определено SBP 140–150 mmHg, тъй като това беше диапазонът на систолните стойности, постигнати в изпитвания за големи клинични събития, демонстрирали благоприятен ефект от антихипертензивното лечение при тези пациенти. Подобни таргетни стойности на SBP бяха предложени от изпитване HYVET, в което лекуването с цел постигане на SBP <150 mmHg (средно постигнато SBP 144 mmHg) при много старите хора (>80 години) демонстрира значими редукции на смъртността, фаталния инсулт и сърдечната недостатъчност, при условие че „много старите“ пациенти в проучването са били активни и независими.²¹³ По-нови доказателства подкрепят по-ниски таргетни стойности на SBP за по-стари пациенти (≥ 65 години):

- (1) Изпитване SPRINT включва висок дял пациенти на възраст над 75 години (n = 2636) и демонстрира, че по-интензивното антихипертензивно лечение (средно достигнато BP = 124/62 mmHg) е редуцирало значимо риска от големи CV събития, сърдечната недостатъчност и общата смъртност (всичките с >30%) в сравнение със стандартното лечение (средно достигнато BP = 135/67 mmHg).²¹⁵ По-горе беше отбелязано, че техниката на измерване на BP използвана в SPRINT е генерирала по-ниски стойности от тези получени при конвенционално офисно измерване на BP.^{225,242} Поради това, SBP от 124 mmHg постигнато при интензивно лекуването по-стари пациенти в изпитване SPRINT по-вероятно съответства на диапазон 130–139 mmHg на конвенционално офисно SBP.
- (2) Макар че HYVET и повечето други RCTs при по-стари пациенти са рекрутирали относително пригодни и независими пациенти, проучването SPRINT внушава, че има ползи от разширяване на обхвата на по-интензивното лечение с включване на по-стари пациенти, които са по-близо до немошната част на пациентския спектър от пациенти отговарящи на критериите за включване, поради забавена скорост на ходене.²¹⁵

На базата на новите данни, таргетните стойности предложени то предишните препоръки сега изглеждат прекалено консервативни за много възрастни пациенти, особено тези, които са активни и независими. По тази причина, ние препоръчваме при по-стари пациенти лекувани за хипертония BP да бъде понижено до <140/80 mmHg, но не и под SBP 130 mmHg. Важно е да се има предвид, че отражението на понижаването на BP върху благополучието на пациента трябва да бъде строго проследено, защото повишеният риск от нежелани реакции (напр. падания с нараняване) при по-ниски стойности на BP може да бъде по-изразен при по-стари пациенти в реални условия, отколкото в строго контролираните условия на RCTs. В раздел 8.8 се обсъждат допълнителни подробности за подхода към лечение при немошни по-стари пациенти.

7.3.2.3. Офисни vs. домашни и амбулаторни таргетни стойности на кръвното налягане

Нито едно RCT не е използвало ABPM или HBPM като основа за лечение на хипертонията. И така, таргетните стойности на BP при ABPM и HBPM се базират по-скоро на екстраполация на обсервационни данни, отколкото на изпитвания за кли-

Таргетни стойности на лечение на офисното ВР при хипертензивни пациенти

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се при всички пациенти първата цел на лечението да бъде понижаване на ВР до <140/90 mmHg, а ако лечението се понася добре, таргетните стойности на лекуваното ВР при повечето пациенти да бъдат 130/80 mmHg или по-ниски. ^{2,8}	I	A
При пациенти на възраст <65 години получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва SBP да бъде понижено при повечето пациенти до диапазон на ВР 120–129 mmHg. ^{c 2,215,229}	I	A
При по-възрастни пациенти (≥65 години) получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> Таргетните стойности на SBP да бъдат в диапазон на ВР 130–139 mmHg.^{2,235,244} Строго мониториране за нежелани реакции. Тези таргетни стойности на ВР да се отнасят за пациенти с всякакво ниво на CV риск и при пациенти с или без установени CVD.^{2,8} 	I	A
	I	C
	I	A
Таргетна стойност на DBP <80 mmHg трябва да се вземе предвид при всички хипертензивни пациенти, независимо от нивото на риска и коморбидностите. ^{226,23}	Ila	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c При пациенти с нисък–умерен риск има по-малко данни за тази таргетна стойност
 ВР = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

ничен изход. Макар че ние не даваме официално таргетни стойности на ВР за ABPM или HBPM при лекувани пациенти, трябва отбележим следното:

- (1) В популационни проучвания разликата между офисните и извън-офисните нива на ВР намалява с понижаване на офисното ВР до точката около 115–120/70 mmHg, при която средните стойности на ВР в офиса и при 24-h ABPM са обикновено еднакви.⁵⁴
- (2) Тази конвергенция беше потвърдена и при лекувани пациенти,²⁴³ при които разликата между стойностите на офисното ВР и амбулаторното ВР намалява и става пренебрежима при SBP приблизително 120 mmHg.
- (3) Следователно, при лекувани пациенти таргетното офисно SBP 130 mmHg би могло да съответства на малко по-ниско средно 24-h SBP, т.е. приблизително 125 mmHg.
- (4) Въпреки че няма получени данни, за да е еквивалентно на офисна таргетна стойност на SBP 130 mmHg, и таргетното домашно SBP трябва да бъде по-ниско от 130 mmHg.

7.4. Лечение на хипертонията

7.4.1. Промени в начина на живот

Здравословният начин на живот може да предотврати или да забави появата на хипертония и да намали CV риск.^{17,35} Ефективните промени в начина на живот могат да бъдат достатъчни за отлагане или предотвратяване на нуждата от ле-

карствена терапия при пациенти със степен 1 хипертония. Те могат и да засилят ефектите на антихипертензивната терапия, но никога не трябва да забавят иницирането на лекарствена терапия при пациенти с HMOD или с високо ниво на CV риск. Основен недостатък на модификацията в начина на живот е лошото персистиране във времето.^{245,246} Препоръчаните мерки по отношение на начина на живот, за които е показано че понижават ВР, са ограничаване на солта, умерена алкохолна консумация, консумация на много зеленчуци и плодове, намаляване на телесното тегло и поддържане на идеално телесно тегло, както и редовна физическа активност.¹⁷ В допълнение, тютюнопушенето има рязко навъпващ продължителен пресорен ефект, който може да повиши дневното амбулаторно ВР, но спирането на тютюнопушенето и другите мерки върху начина на живот са важни и отвъд ВР (т.е. за превенция на CV и онкологични заболявания).³⁵

7.4.2. Ограничаване на натрия в храната

Има данни за каузална връзка между приема на натрий и ВР, а прекомерната натриева консумация (>5 g натрий дневно, т.е. една малка чаена лъжичка сол на ден) има доказан пресорен ефект и е свързана с по-честа хипертония и повишаване на SBP с възрастта.²⁴⁷ От друга страна, в много изпитвания има доказателства, че натриевата рестрикция води до антихипертензивен ефект. Скрошен метаанализ на такива изпитвания показва, че редуцията на ~1.75 g натрий дневно (4.4 g сол/ден) е довела до понижаване на SBP/DBP с 4.2/2.1 mmHg при по-изразен ефект (-5.4/-2.8 mmHg) върху лицата с хипертония.²⁴⁸ Благоприятният ефект на ограничаване на натрий върху ВР показва тенденция към изчерпване във времето, отчасти поради лошо придържане към ограничението. Антихипертензивният ефект на натриевата рестрикция е по-голям при чернокожи, при по-стари пациенти и при пациенти с диабет, метаболически синдром или СКД.²⁴⁹ При лица с лекувана хипертония ефективната натриева рестрикция може да намали броя на дозите на антихипертензивните лекарства, които са необходими за контролиране на ВР.^{250,251}

Ефектът от натриевата редуция в храната върху CV събития остава неясен.^{252–255} Проспективни кохортни проучвания съобщават за общо нарастване на риска от смърт и CV събития при висок прием на натрий. Те съобщават обаче, че редуцията на натриевия прием под определено ниво (около 3 g натрий дневно) е понижила допълнително ВР, но е била парадоксално свързана с повишен риск от обща и CV смъртност сред цялата популация и при лица с хипертония, което насочва към феномена на J-кривата.²⁵⁶ Механизмът на този очевидно повишен риск при нисък прием на натрий не е ясен и би могъл да бъде сбъркан с обратна каузалност. Няма доказателства от епидемиологични проучвания, че много ниският прием на натрий може да причини вреда.²⁵⁷ Макар че малък брой изпитвания и метаанализи подсказват по-скоро, че високото до умерено ограничение на приема на сол е придружено от по-нисък риск от CV събития и смъртност. Повишеният прием на калий е свързан с понижаване на ВР и може да има протективен ефект, като по този начин модифицира връзката между прием на натрий, ВР и CVD.²⁵⁹

Глобално, обичайният прием на натрий е в рамките на 3.5–5.5 g дневно (което съответства на 9–12 g сол дневно), с изразени разлики между държавите и дори между различни региони в рамките на една страна. Ние препоръчваме приемът на натрий да бъде ограничен до около 2.0 g дневно

(еквивалентни на около 5.0 g сол дневно) сред цялото население и опит за постигане на тази цел при всички хипертензивни пациенти. Ефективното ограничаване на солта не е лесно и често има недобра преценка кои храни са с високо съдържание на сол. Трябва да се дават съвети за избягване на добавката на сол, както и на храни с високо съдържание на сол. Редукцията на приема на сол от населението остава приоритет на публичното здравеопазване, но изисква комбинирани усилия от хранителната индустрия, държавата и населението като цяло, тъй като 80% от консумацията на сол включва скрита сол в обработените храни.

7.4.3. Умерена алкохолна консумация

Отдавна е установено наличие на позитивна линейна зависимост между алкохолна консумация, BP, превалиране на хипертонията и CVD. Пиенето под формата на запой може да има силен пресорен ефект.¹⁷ В PATHS (Prevention and Treatment of Hypertension Study) е изследван ефектът от алкохолната редукция върху BP; в интервенираната група в края на 6-месечния период е било отчетено малко по-ниско BP с 1.2/0.7 mmHg, отколкото в контролната група.²⁶⁰ Мета-анализът с менделова рандомизация на 56 епидемиологични проучвания подсказва, че редукцията на алкохолната консумация, дори и при леки до умерени консуматори, би могла да има благоприятен ефект върху CV здраве.²⁶¹ Мъжете с хипертония, които пият алкохол, трябва да бъдат посъветвани да ограничат консумацията си до 14 единици на седмица, а жените до 8 единици на седмица (1 единица е равна на 125 mL вино или 250 mL бира). Дават се съвети и за дни без алкохол през седмицата и избягване на запои.³⁵

7.4.4. Други промени в диетата

Хипертензивните пациенти трябва да бъдат посъветвани да ядат здравословна балансирана храна съдържаща зеленчуци, пресни плодове, нискомаслени млечни продукти, пълнозърнести продукти, риба и ненаситени мастни киселини (особено зехтин) и да се придържат към ниска консумация на червено месо и наситени мастни киселини.^{262–264} Средиземноморската диета включва много от тези хранителни съставки и храни при умерена консумация на алкохол (предмно вино по време на хранене). Редица проучвания и метаанализи^{262–265} са показали, че средиземноморската диета е свързана с редукция на CV събития и общата смъртност. Едно RCT при високорискови лица на средиземноморска диета в продължение на 5 години показва 29% редукция на CV риск в сравнение с контролна диета с ниско съдържание на мазнини, както и 39% редукция на инсулта.²⁶⁵ Средиземноморската диета е намалило значимо амбулаторното BP, кръвната захар и нивата на липидите.²⁶⁶ Диетата трябва да бъде съчетана с други промени в начина на живот, като физически упражнения и загуба на тегло.³⁵

Що се отнася до консумацията на кафе, за кофеина е доказано, че има остър пресорен ефект.²⁶⁷ Независимо от това, консумацията на кафе е свързана със CV ползи, както подчертава скоростен системен преглед на проспективни кохортни проучвания, включващ над 1 милион участници и 36 352 CV събития.²⁶⁷ Нещо повече, консумацията на зелен или черен чай може също да има малък, но значим антихипертензивен ефект.^{268,269}

Редовната консумация на подсладени със захар безалкохолни напитки е свързана с наднормено тегло, метаболитен синдром, диабет тип 2 и по-висок CV риск. Консумацията на тези напитки трябва да се отхвърли.³⁵

И така, възприемането на здравословна и балансирана диета може да помогне за понижаване на BP и за намаляване на CV риск.

7.4.5. Намаляване на телесното тегло

Прекомерното наддаване на тегло е свързано с хипертония, а намаляването на теглото в посока към идеално телесно тегло понижава BP.²⁷⁰ В един метаанализ средните понижения на SBP и DBP свързани със средна загуба на тегло от 5.1 kg са били 4.4 и съответно 3.6 mmHg.²⁷¹ И наднорменото тегло, и затлъстяването са свързани с повишен риск от CV смърт и обща смъртност. С цел контролиране на метаболитните рискови фактори при хипертензивни пациенти с наднормено тегло и затлъстяване се препоръчва редукция на теглото, но стабилизацията на това тегло може да бъде разумна цел за много хора. Prospective Studies Collaboration²⁷² са излезли със заключение, че смъртността е била най-ниска при индекс на телесната маса (BMI) приблизително 22.5–25 kg/m², докато един по-скорошен метаанализ излиза със извод, че смъртността е била най-ниска при лица с наднормено тегло.^{273,274} Въпреки че оптималният BMI е неясен, поддържането на здравословно телесно тегло (BMI около 20–25 kg/m² при хора <60-годишна възраст; по-голям при по-стари хора) и здравословна обиколка на талията (<94 cm за мъже и <80 cm за жени) се препоръчва при нехипертензивни лица с цел превенция на хипертонията, а при хипертоници за понижаване на BP.³⁵ Намаляването на теглото може да подобри ефикасността на назначените антихипертензивни средства и CV рисков профил. Намаляването на теглото трябва да спазва мултидисциплинарен подход, който включва съвети за диета, редовни упражнения и мотивационни консултации.^{35,275} Освен това, краткосрочните резултати често не се поддържат дългосрочно. Намаляването на теглото може да бъде подпомогнато с лекарства против затлъстяване и в още по-голяма степен с бариатрична хирургия, която вероятно намалява CV риск при пациенти с тежко затлъстяване. Допълнителни детайли могат да бъдат намерени в скоростен документ на ESH и на Европейската асоциация за проучване на затлъстяването (European Association for the Study of Obesity).²⁷⁶

7.4.6. Редовна физическа активност

Физическата активност предизвиква остро покачване на BP, особено на SBP, последвано от краткотрайно спадане на BP под базалните стойности. Епидемиологичните проучвания подсказват, че редовната аеробна физическа активност може да бъде ползотворна и за превенция, и за лечение на хипертонията, както и да намали CV риск и смъртност. Метаанализ на RCTs, които разчитат на самоотчет на физическата активност и по правило не са слепи, е показал, че аеробната тренировка за издръжливост, тренировката с динамично съпротивление и изометричната тренировка понижават SBP и DBP съответно с 3.5/2.5, 1.8/3.2 и 10.9/6.2 mmHg сред общото население.²⁷⁷ Тренировката за издръжливост, но не и други видове тренировки понижават в по-голяма степен BP при участници с хипертония (8.3/5.2 mmHg). Редовната физическа активност с ниска интензивност и продължителност понижава BP в по-малка степен от тренировките с умерена или висока интензивност, но е свързана с най-малко 15% понижение на смъртността в кохортни проучвания.^{278,279} Тези данни подсказват, че хипертензивните пациенти трябва да бъдат посъветвани да участват най-малко 30 минути в динамични аеробни упражнения с умерена интензивност (вървене, джогинг, колоездене или плуване) 5–7 дена седмично.

Препоръчва се и извършване на упражнения за съпротивление 2–3 дена седмично. С цел получаване на допълнителна полза при здрави възрастни лица се препоръчва аеробна физическа активност с постепенно повишаване на усилията с умерена интензивност до 300 минути седмично или на тези с голяма интензивност до 150 минути седмично, или еквивалентно съчетание от двата вида упражнения.³⁵ Влиянието на изометричните упражнения е по-слабо уточнено.²⁸⁰

7.4.7. Отказ от тютюнопушене

Пушенето е основен риск фактор за CVD и злокачествени заболявания. Макар че честотата на тютюнопушенето намалява в повечето европейски страни, особено при мъжете, то е все още често в много райони и възрастови групи, а като цяло честотата му в Европа остава 20–35%.²⁸¹ Има и данни подсказващи нездравословни ефекти от пасивното пушене.²⁸² Проучвания използващи АВРМ са показали, че и нормотензивни лица, и хипертензивни пушачи се представят с по-високи дневни стойности на ВР от непушачите.²⁸³ Не се съобщава за хронични ефекти от пушенето върху офисното ВР,²⁸⁴ което не се понижава при спиране на тютюнопушенето. Тютюнопушенето е на второ място само след ВР като рисков

фактор допринасящ за глобалното болестно обременяване, а спирането на тютюнопушенето е вероятно единствената най-ефективна мярка за промяна на начина на живот насочена към превенция на CVD, включително инсулт, миокарден инфаркт и PAD.^{285,286} Следователно, при всяко посещение на пациента трябва да се сменя анамнеза за употреба на тютюн, а на пушачите с хипертония трябва да се препоръча отказ от тютюнопушене.

Краткият лекарски съвет има малък, но значим ефект от 1–3% спрямо и над 12-месечната неподпомогната честота на отказване.²⁸⁷ Резултатът може да бъде подобрен чрез приложение на фармакологични средства, сред които варениклин и комбинираната никотин-заместваща терапия превъзхождат бупропион или никотин-заместваща монотерапия.²⁸⁸ В сравнение с плацебо, никотин-заместващата терапия или лечението с бупропион удвояват шанса за отказване, докато варениклин или комбинираната никотинова заместителна терапия утроява този шанс. Съчетаването на поведенческата подкрепа с фармакотерапия повишава шанса за успех със 70–100% в сравнение с даването само на съвети.²⁸⁹

7.5. Фармакологична терапия на хипертонията

7.5.1. Лекарства за лечение на хипертонията

Повечето пациенти ще се нуждаят от лекарствена терапия, в допълнение към мерките върху начина на живот, с цел постигане на оптимален контрол на ВР. В предишните насоки бяха препоръчани пет основни лекарствени класове за лечение на хипертонията: ACE инхибитори, ARBs, бета-блокери, CCBs и диуретици (тиазидни и тиазидоподобни диуретици, като хлорталидон и индапамид), въз основа на: (i) доказана способност за понижаване на ВР; (ii) доказателства от плацебо-контролирани проучвания, че те намаляват CV събития; (iii) данни за широка еквивалентност на ефекта върху общата CV заболеваемост и смъртност със заключението, че ползата от употребата им се дължи най-вече на понижаване на ВР. Тези изводи бяха потвърдени и от наскоро проведените метаанализи.^{1,2,217,292} Тези метаанализи съобщават за причинно-специфични разлики в клиничните резултати между някои лекарства (т.е. по-слаба превенция на инсулта с бета-блокери и по-малка степен на превенция на сърдечната недостатъчност с CCBs); все пак, основните като цяло CV последствия и смъртността са били еднакви при лечение базиращо се на начална терапия с всеки от петте основни класове лекарства. По тази причина, настоящите насоки препоръчват, че същите пет основни класове лекарства трябва да бъдат база на антихипертензивната терапия. При всеки лекарствен клас има абсолютни или относителни противопоказания (Таблица 20) и преференциална употреба на някои от тях при определени състояния, както е посочено по-долу. Има и доказателства за съществуване на разлики в честотата на придържане и спиране на основните лекарствени класове.^{293,294}

Други класове лекарства са по-слабо проучени в RCTs базиращи се на клинични събития или за тях се знае, че са свързани с по-висок риск от нежелани реакции [напр. алфа-блокери, централно действащи средства и минералкортикоид рецепторни антагонисти (MRAs)]. Те са полезно допълнение към антихипертензивния инструментариум при пациенти, чието ВР не може да бъде контролирано от доказани комбинации включващи споменатите вече основни лекарствени класове.

Намеси върху начина на живот при пациенти с хипертония или високо-нормално ВР

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се ограничаване на готварската сол до <5 g дневно. ^{248,250,255,258}	I	A
Препоръчва се ограничаване на алкохолната консумация до: <ul style="list-style-type: none"> По-малко от 14 единици седмично за мъже. По-малко от 8 единици седмично за жени.³⁵ 	I	A
Препоръчва се избягване на запои.	III	C
Препоръчва се увеличена консумация на зеленчуци, пресни плодове, риба, ядки и ненаситени мастни киселини (зехтин); ограничена консумация на червено месо; консумация на нискомаслени млечни продукти. ^{262,265}	I	A
Показан е контрол на телесното тегло с цел избягване на затлъстяване (BMI >30 kg/m ² или обиколка на талията >102 cm при мъже и >88 cm при жени), както и стремеж към здравословни стойности на BMI (около 20–25 kg/m ²) и на обиколката на талията (<94 cm при мъже и <80 cm при жени) с цел намаляване на ВР и CV риск. ^{262,271,273,290}	I	A
Препоръчват се редовни аеробни упражнения (напр. най-малко 30 min умерени динамични упражнения 5–7 дни на седмица). ^{262,278,279}	I	A
Препоръчва се отказ от тютюнопушене, подкрепящи грижи и включване в програми за спиране на пушенето. ^{286,288,291}	I	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

BMI = индекс на телесната маса; ВР = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов/а/о/и.

7.5.1.1. Блокери на ренин-ангиотензиновата система (ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери)

И ACE инхибиторите, и ARBs са сред най-широко използваните класове антихипертензивни лекарства. Те имат еднаква ефективност върху CV събития и смъртността,^{295,296} както помежду си, така и на другите основни класове лекарства.^{2,292} ARBs са свързани със значимо по-малка честота на прекратяване на лечението поради нежелани реакции в сравнение с всички други антихипертензивни терапии,²⁹⁷ и подобна на тази с плацебо.²⁹⁴ ACE инхибиторите и ARBs не трябва да се комбинират за лечение на хипертония, защото няма допълнителна полза върху клиничния изход, но има излишък от бъбречни нежелани реакции.^{298,299} Двойната комбинация от RAS блокери е довела до преждевременно прекратяване на друго изпитване, поради нежелани реакции,²⁹¹ настипили при комбиниране на рениновия инхибитор алискирен с ACE инхибитор или с ARB при лица с диабет. Този резултат е спрял по-нататъшните изследвания за клинична полза на алискирен в лечението на ВР.

И ACE инхибиторите, и ARBs намаляват албуминурията повече от другите антихипертензивни лекарства и са ефективни средства за забавяне на прогресията на диабетна и недиабетна СКД.²¹⁷ Един скоросен метаанализ показва, че RAS блокерите са единствените антихипертензивни средства, при които има доказателства за намален риск от достигане до краен стадий на бъбречно заболяване.²¹⁷

ACE инхибиторите и ARBs изглеждат ефективни и за превенция или регресия на HMOD, като LVH и ремоделиране на

малките артерии при сходна редукция на ВР.²⁹² И двете групи лекарства намаляват честотата на инцидентното AF, което може да бъде свързано с подобрена LV функция и по-ефективна структурна регресия.²⁹² ACE инхибиторите и ARBs са показани и след миокарден инфаркт и при пациенти с хронична HFrEF, които са чести усложнения на хипертонията.

ACE инхибиторите са свързани с малко повишение на риска от ангионевротичен едем, особено при хора с черен африкански произход и при тези пациенти, ако трябва да се използват RAS блокери, може да бъде предпочетен ARB.

7.5.1.2. Калциеви антагонисти

CCBs са широко използвани за лечение на хипертония и имат сходна ефективност с тази на другите основни лекаствени класове върху ВР, големите CV събития и смъртността.^{2,292} CCBs имат по-голям ефект за намаляване на инсульта от очаквания във връзка с постигнатото понижението на ВР ефект, но могат да бъдат по-слабо ефективни в превенцията на HFrEF.^{2,292} В изпитванията върху антихипертензивно лечение обаче събитието, което се взема предвид, е острата сърдечна недостатъчност. Макар и много уместно в клинично отношение събитие, тя е трудно за точно изчисляване клинично последствие, тъй като симптомите и признаците са относително неспецифични, а едемът дължащ се на CCBs може да доведе до погрешна диагноза. Сравняването с диуретиците може също да бъде трудно, защото загубата на течности може по-скоро да маскира признаците и симптомите на започваща сърдечна недостатъчност, отколкото да я избегне. CCBs са сравнени с други антихипертензивни средства и в

Таблица 20: Абсолютни и относителни противопоказания за употреба на специфични антихипертензивни лекарства

Лекарства	Противопоказания	
	Абсолютни	Относителни
Диуретици (тиазиди/тиазидоподобни, напр. хлорталидон и индапамид)	<ul style="list-style-type: none"> Подагра 	<ul style="list-style-type: none"> Метаболитен синдром Нарушен глюкозен толеранс Бременност Хиперкалциемия Хипокалиемия
Бета-блокери	<ul style="list-style-type: none"> Астма Всеки високостепенен синоатриален или атриовентрикуларен блок Брадикардия (сърдечна честота <60 удара в минута) 	<ul style="list-style-type: none"> Метаболитен синдром Нарушен глюкозен толеранс Спортисти и физически активни пациенти
Калциеви антагонисти (дихидропиридини)		<ul style="list-style-type: none"> Тахикардия Сърдечна недостатъчност (HFrEF, клас III или IV) Предшестващ тежък оток на долните крайници
Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем)	<ul style="list-style-type: none"> Всеки високостепенен синоатриален или атриовентрикуларен блок Тежка LV дисфункция (LV изтласкваща фракция <40%) Брадикардия (сърдечна честота <60 удара в минута) 	<ul style="list-style-type: none"> Констипация
ACE инхибитори	<ul style="list-style-type: none"> Бременност Предшестващ ангионевротичен едем Хиперкалиемия (калий >5.5 mmol/L) Двустранна стеноза на бъбречната артерия 	<ul style="list-style-type: none"> Жени с детероден потенциал без надеждна контрацепция
ARBs	<ul style="list-style-type: none"> Бременност Хиперкалиемия (калий >5.5 mmol/L) Двустранна стеноза на бъбречната артерия 	<ul style="list-style-type: none"> Жени с детероден потенциал без надеждна контрацепция

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; LV = левокамерен/а/о/и.

базиращи се на HMOD изпитвания, в които се съобщава, че те са били по-ефективно средство за забавяне на прогресията на каротидната атеросклероза и за намаляване на LVH и протеинурията от бета-блокери.¹⁷

CCBs са хетерогенен клас средства. Повечето RCTs демонстриращи ползи от CCBs по отношение на клиничния изход са използвали дихидропиридинови (особено амлодипин). Малък брой RCTs са сравнили не-дихидропиридинови (верапамил и дилтиазем) с други лекарства, а метаанализите правещи оценка на двата субкласа (спрямо други лекарства) не са показали значителна разлика в ефективността.²⁹²

7.5.1.3. Тиазидни/тиазидоподобни диуретици (напр. хлорталидон и индапамид)

Диуретиците остават крайъгълен камък на антихипертензивното лечение след тяхното въвеждане през 1960-те години. Ефективността им в превенцията на всички видове CV заболявания и на смъртните случаи е потвърдена в RCTs и метаанализи.³⁰⁰ Диуретиците вероятно са по-ефективно средство за превенция на сърдечната недостатъчност от други лекарствени класове.²⁹² Имало е спорове, дали на тиазидоподобните диуретици, като хлорталидон и индапамид, трябва да бъде дадено предимство пред класическите тиазидни диуретици (напр. хидрохлоротиазид и бендрофлуазид), но тяхното превъзходство по отношение на клиничния изход никога не е тествано в преки сравнителни RCTs. Хлорталидон и индапамид са използвани в редица RCTs показвайки CV ползи и тези средства са като милиграми по-мощни средства за понижаване на BP с по-голяма продължителност на действието в сравнение с хидрохлоротиазид и без доказателства за по-голяма честота на нежеланите реакции.³⁰¹ Тиазидоподобните диуретици в по-ниски дози (типични за модерните антихипертензивни лечебни режими) разполагат и с повече данни от RCTs демонстриращи редуция на CV събития и смъртността при сравняване с по-ниски дози тиазидни диуретици.³⁰² Трябва да се каже, че хидрохлоротиазид, самостоятелно или в комбинация с калий-спестяващ диуретик, също е използван в RCTs за понижаване на BP и е дал позитивни резултати.³⁰³ Скорошен метаанализ на плацебо-контролирани проучвания базиращи се на тиазиди, хлорталидон и индапамид съобщават за подобни ефекти върху CV клиничен изход на тези три вида диуретици.³⁰⁰ Следователно, при липса на данни от директни сравнителни проучвания и с признание, че много от одобрените комбинации от лекарства в едно хапче (SPCs) съдържат хидрохлоротиазид (вижте по-долу), ние препоръчваме всички (тиазидите, хлорталидон и индапамид) да бъдат считани за подходящи антихипертензивни средства. И тиазидните, и тиазидоподобните диуретици могат да намалят серумния калий и имат профил на нежелани ефекти, който е по-неблагоприятен от този на RAS блокери, на което може да бъде отдадена по-високата честота на прекратяването им.^{293,300} Те предизвикват и дисметаболични ефекти, които увеличават инсулиновата резистентност и риска от нововъзникнал диабет. Калият може да намали тези ефекти,³⁰⁴ а скорошно проучване показва, че нежеланите ефекти на тиазидите върху метаболизма на глюкозата могат да бъдат редуцирани чрез добавяне на калий-спестяващ диуретик.³⁰⁵ И тиазидните, и тиазидоподобните средства са по-слабо ефективни антихипертензивни средства при пациенти с понижена GFR (eGFR <45 mL/min) и стават неефективни, когато eGFR е <30 mL/min. В тези случаи, тиазидните и тиазидоподобните диуретици трябва да бъдат заменени от

бримкови диуретици, като фуросемид (или тораземид) с цел постигане на антихипертензивен ефект.

7.5.1.4. Бета-блокери

RCTs и метаанализи са демонстрирали, че при хипертензивни пациенти в сравнение с плацебо бета-блокери намаляват значимо риска от инсулт, сърдечна недостатъчност и големи CV събития.³⁰⁰ В сравнение с другите антихипертензивни лекарства бета-блокери обикновено осъществяват еквивалентна превенция на големи CV събития, с изключение на по-слабо ефективна превенция на инсулта, което е постоянна находка.^{1,2,217} Възможно е тази разлика да произлиза от малки различия в постигнатото BP (включително централното BP,¹⁰⁸ между различните видове лекарствено лечение), към което мозъчно-съдовите събития може би са особено чувствителни. RCTs базиращи се на HMOD също показват, че бета-блокери са донякъде по-малко ефективни от RAS блокери и CCBs по отношение на превенцията или регресията на LVH, каротидната IMT, аортната ригидност и ремоделирането на малките артерии.¹⁷ Освен това, ползата за смъртността след миокарден инфаркт е несигурна при пациенти без LV дисфункция.³⁰⁶ Бета-блокери, както и диуретиците, и особено тяхната комбинация, са също свързани с повишен риск от нововъзникнал диабет при предразположени лица (най-вече тези с метаболитен синдром). Те показват и донякъде по-неблагоприятен профил на нежелани ефекти, отколкото RAS блокери, при по-висока честота на прекратяване на лечението, когато се оценяват в условията на реалния живот.²⁹³ Има доказателства, че бета-блокери са особено полезни за лечение на хипертония в специфични ситуации, като симптоматична ангина, за контрол на сърдечната честота, след миокарден инфаркт, HFrEF и като алтернатива на ACE инхибиторите или ARBs при по-млади хипертензивни жени планиращи бременност или с детероден потенциал.

И накрая, бета-блокери не са хомогенен клас. В последните години нарастна употребата на вазодилатативни бета-блокери, като лабеталол, небиволол, целипролол и карведилол. Проучвания върху небиволол показват, че той има по-благоприятни ефекти върху централното BP, аортната ригидност, ендотелната дисфункция и т.н. Няма нежелани ефекти върху риска от нововъзникнал диабет и има по-благоприятен профил от класическите бета-блокери,^{307,308} включително по-малко неблагоприятни ефекти върху сексуалната функция. Биспролол, карведилол и небиволол показва, че подобряват клиничния изход в RCTs при сърдечна недостатъчност,¹³⁶ няма обаче RCTs съобщаващи за клиничния изход с тези бета-блокери при хипертензивни пациенти.

7.5.1.5. Други антихипертензивни лекарства

Централно действащите лекарства бяха широко използвани в най-ранните декади на антихипертензивното лечение, когато нямаше други достъпни лекарства, но сега се използват по-рядко, преди всичко заради по-слабата си поносимост в сравнение с по-новите основни класове лекарства. Алфа-блокери доксазозин е бил ефективен в ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) като средство на трети избор (без повишаване на риска от сърдечна недостатъчност)³⁰⁹ и е бил по-ефективен от плацебо, но по-малко ефективен от спиронолактон по отношение на понижаването на BP при резистентна хипертония в проучване PATHWAY-2a (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2).³¹⁰ Алфа-блокери могат да бъдат необ-

ходими и при специфични показания (напр. лечение на симптомна простатна хиперплазия). Антихипертензивните лекарства, различни от основните класове обсъдени по-горе, не се препоръчват вече за рутинно лечение на хипертония и се пазят главно като резерв за допълнителна терапия в редки случаи на лекарствено-резистентна хипертония, при която всички други възможности за лечение са претърпели неуспех.

7.5.2. Стратегия на лекарственото лечение при хипертония

Препоръките са създали разнообразие от различни стратегии за инициране и увеличаване на антихипертензивните назначения с цел подобряване на честотата на хипертоничния контрол. В предишните препоръки беше поставен акцент върху началната употреба на различни монотерапии, повишаване на дозата им или заместване с друга монотерапия. Увеличаването на дозата на монотерапията обаче води до малко допълнително понижение на ВР и може да увеличи риска от нежелани реакции, докато превключването от една монотерапия към друга представлява разочароваща загуба на време и често е нефективно. По тази причина, по-новите препоръки се фокусират все повече върху стъпаловиден подход, иницирайки лечението с различни монотерапии и след това добавяйки последователно други лекарства до постигане на контрол над ВР. Независимо от това, честотата на контрол на ВР е останала ниска в целия свят. Както показаха скорешни наблюдения, независимо от географския регион, независимо дали става дума за развити или слабо развити икономики, или от нивото на предоставяне на здравеопазване, само ~40% от пациентите с хипертония са лекувани; а само при ~35% от тях е постигнат контрол на ВР до <140/90 mmHg.¹² Този неуспех в постигането на контрол на ВР при повечето хипертензивни пациенти, въпреки многобройните повторения на предишните препоръки, подсказва, че тези стратегии на лечение не работят и че е необходим различен подход. Нашата работна група вярва, че един от най-важните въпроси, които трябва да намерят отговор в тези препоръки е „как да подобрим контрола на ВР при лекуваните пациенти?“ Това става още по-наложителна задача, защото на базата на нови доказателства в сегашните насоки се препоръчват по-стриктни таргетни стойности на ВР ($\leq 130/80$ mmHg сред цялото лекувано население и $\geq 140/90$ mmHg при по-стари хипертоници), което ще направи контрола на ВР дори още по-предизвикателен.

За да бъде установено защо текущата стратегия на лечение се е провалила в постигането на по-добра честота на контрол на ВР, трябва да се вземат предвид няколко причини:

- (1) **Ефикасност на фармакологичните терапии.** Дали най-добрите лечения, независимо от комбинацията, са неспособни да контролират ВР при повечето пациенти? Данните от RCTs демонстриращи че при повечето рекрутирани пациенти може да бъде постигнат контрол на ВР и че не-повече от 5–10% от тези пациенти показват резистентност към избрания лечебен режим подсказва, че източникът на проблема не е неефективна лекарствена терапия.
- (2) **Инерция на лекаря или лечението.** т.е. неспособност за оптимално разширяване на лечението). Данните подсказват, че инерцията³¹¹ допринася за субоптималния контрол на ВР, като много от пациентите остават на монотерапия и/или субоптимални дози, въпреки недостатъчния контрол на ВР.¹²

- (3) **Придържане на пациента към лечението.** Натрупват се все повече данни, че придържането е много по-важен фактор, отколкото се смяташ преди това. Проучвания използващи уринни или кръвни проби за наличие или липса на лекарства са показали, че придържането към лечението е слабо. Това се потвърждава от проучвания сред населението въз основа на подновяването на рецептите, при които придържането към лечението е било на ниво <50% от лечението при половината от пациентите.³¹² В различни проучвания е показано, че лошото придържане е свързано с повишен CV риск³¹³ (вижте раздел 10).
- (4) **Недостатъчно използване на комбинирано лечение.** ВР е променлива величина с многостранна регулация зависеща от множество компенсаторни вериги. Съответно, с цел понижаване на ВР при повечето лица с хипертония е необходима комбинация от лекарства действащи по различни механизми. По тази причина, при повечето пациенти има вероятност монотерапията да бъде недостатъчна терапия. На практика, при почти всички пациенти в RCTs за контролиран на кръвното им налягане са били необходими комбинации от лекарства.³¹⁴
- (5) **Сложност на сегашното лечение.** Има данни, че придържането към лечението е в обратна зависимост от сложността на предписания лечебен режим. В скорешно проучване придържането към лечението е било силно зависимо от броя хапчета предписани на пациента за лечение на хипертонията.³¹⁵ При едно хапче непридържането е обичайно <10% и се покачва до ~20% при две хапчета, ~40% при три хапчета, а честотите на частично или пълно непридържане при пациенти получаващи пет или повече хапчета са много високи.³¹⁵

Горните съображения водят до очакване, че най-ефективната базираща се на доказателства стратегия на лечение за подобряване на контрола на ВР е тази, която: (i) поощрява употребата на комбинирано лечение при повечето пациенти, особено в контекста на по-ниски таргетни стойности на ВР; (ii) отваря пътя за употреба на терапия с SPC при повечето пациенти с цел подобряване на придържането към лечението; (iii) следва алгоритъм на лечение, който е прост, приложим при всички пациенти и прагматичен, тъй като използва терапия с SPC като начална терапия при повечето пациенти, с изключение на тези с ВР във високи–нормални граници и при немощни по-стари пациенти (вижте по-долу).

7.5.2.1. Лекарствени комбинации за лечение на хипертонията
След големия брой RCTs на антихипертензивна терапия, само няколко са направили директни сравнения между различни комбинации от две лекарства със систематична употреба на двете комбинации и в двете рамена. В други изпитвания лечението е иницирано с монотерапия във всяко от рамената и друго лекарство (а понякога повече от едно лекарство) е добавяно, обикновено по нерандомизиран начин, в съответствие с предварително посочен лечебен алгоритъм. В няколко изпитвания, дизайнът е изключвал употребата на считаните за оптимални комбинации, защото е направена оценка на множество монотерапии [напр. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в което добавената към диуретик, ССВ, АСЕ инхибитор или алфа-блокатор терапия е била бета-блокатор, клонидин или резерпин].³¹⁶

В противовес на горния подход, Таблица 21 показва, че голям брой лекарствени комбинации са били използвани в поне едно активно рамо на плацебо-контролирани изпитва-

Таблица 21: Основни лекарствени комбинации използвани в изпитвания на антихипертензивно лечение чрез стъпаловиден подход или като рандомизирана комбинация (комбинации vs. плацебо или монотерапия)

Изпитване	Сравнител	Видове пациенти	Разлика в SBP (mmHg)	Резултати [промяна на релативния риск (%)]
Комбинация от ACE инхибитор и диуретик				
PROGRESS ²⁷	Плацебо	Предшестващ инсулт или TIA	-9	-28% инсулти (P <0.001)
ADVANCE ²²⁹	Плацебо	Диабет	-5.6	-9% микро/макровазкуларни събития (P = 0.04)
HYVET ²²⁰	Плацебо	Хипертоници; ≥80 год.	-15	-34% CV събития (P <0.001)
Комбинация от ARB и диуретик				
SCOPE ³³⁰	Диуретик + плацебо	Хипертоници; ≥70 год.	-3.2	-28% нефатални инсулти (P = 0.04)
Комбинация от CCB и диуретик				
FEVER ³³¹	Диуретик + плацебо	Хипертоници	-4	-27% CV събития (P <0.001)
Комбинация от ACE инхибитор и CCB				
Syst-Eur ³³²	Плацебо	По-стари с ISH	-10	-31% CV събития (P <0.001)
Syst-China ³³³	Плацебо	По-стари с ISH	-9	-37% CV събития (P <0.004)
Комбинация от бета-блокери и диуретик				
Coore and Warrender ³²²	Плацебо	По-стари хипертоници	-18	-42% инсулти (P <0.03)
SHEP ³²³	Плацебо	По-стари с ISH	-13	-36% инсулти (P <0.001)
STOP-H ³²⁴	Плацебо	По-стари хипертоници	-23	-40% CV събития (P = 0.003)
STOP-H 2 ³³⁴	ACE инхибитор или конвенционално антихипертензивно средство	Хипертоници	0	NS разлика в CV събития
Комбинация от 2 RAS блокери/ACE инхибитор + ARB или RAS блокери + ренинови инхибитори				
ONTARGET ²⁹⁹	ACE инхибитор или ARB	Пациенти с висок риск		Повече бъбречни събития
ALTITUDE ²⁹¹	ACE инхибитор или ARB	Диабетици с висок риск		Повече бъбречни събития

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation; ALTITUDE = Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; CCB = калциев антагонист; CV = сърдечносъдов/а/о/и; FEVER = Felodipine Event Reduction; HYVET = Hypertension in the Very Elderly Trial; ISH = изолирана систолно хипертония; NS = не-сигнификантна; ONTARGET = Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial; PROGRESS = perindopril protection against recurrent stroke study; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане; SCOPE = Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program; STOP-H = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China = Systolic Hypertension in China; Syst-Eur = Systolic Hypertension in Europe; TIA = транзиторна исхемична атака.

ния и са били свързани със значима полза по отношение на големите CV събития. В изпитвания сравняващи различни режими (Таблица 22), при по-малък или по-голям дял от пациентите са използвани всички комбинации, без да бъдат установени големи разлики в ползите. Единствено изключение са две изпитвания, в които голям дял пациенти са получили или комбинация ARB–диуретик,³¹⁷ или комбинация CCB–ACE инхибитор,³¹⁸ като и двата режима са превъзхождали комбинацията бета-блокери–диуретик в редуцията на CV последствия. В шест други изпитвания (със седем сравнения) обаче бета-блокерите последвани от диуретици или диуретиците последвани от бета-блокери не са били свързани със значими различия в риска от всеки отделен CV клиничен изход,^{233,234,316,319–321} а комбинацията от бета-блокери и диуретик е била значимо по-ефективна от плацебо в три изпитвания.^{322–324} Трябва да се спомене, че комбинацията бета-блокери–диуретик може да

доведе до повече случаи на нововъзникнал се диабет при податливи индивиди в сравнение с други комбинации.³²⁵ За рядко използваната комбинация между тиазиден и калий-спестяващ диуретик (амилорид) също е показано, че е еквивалентна на базиращо се на CCB лечение,^{310,326} а напоследък беше съобщено, че е свързана с по-малко метаболитни нежелани ефекти в сравнение само с тиазид (по-малко хипокалиемия и нарушен глюкозен толеранс).³⁰⁵

Три изпитвания за клиничен изход правят директно сравнение между две различни комбинации, като всяко от тях включва комбинация от RAS блокери (ACE инхибитор или ARB) и CCB сравнена с други комбинации. В изпитване ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) комбинацията ACE инхибитор–CCB превъзхожда същия ACE инхибитор в комбинация с тиазиден ди-

Таблица 22: Основни лекарствени комбинации използвани в изпитвания на антихипертензивно лечение чрез стъпаловиден подход или като рандомизирана комбинация (комбинации vs. други комбинации)

Изпитване	Сравнител	Видове пациенти	Разлика в SBP (mmHg)	Резултати [промяна на релативния риск (%)]
Комбинация от ACE инхибитор и диуретик				
CAPP ³³⁵	BB + диуретик	Хипертоници	+3	+5% CV събития (NS)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACE инхибитор + CCB	Хипертоници с рискови фактори	+1	+21% CV събития (P <0.001)
Комбинация от ARB и диуретик				
LIFE ³¹⁷	BB + диуретик	Хипертоници с LVH	-1	-26% инсулт (P <0.001)
Комбинация от CCB и диуретик				
ELSA ³³⁶	BB + диуретик	Хипертоници	0	NS разлика в CV събития
CONVINCE ²³³	BB + диуретик	Хипертоници с рискови фактори	0	NS разлика в CV събития
VALUE ³³⁷	ARB + диуретик	Високорискови хипертоници	-2.2	-3% CV events (P = NS)
COPE ³³⁸	CCB + BB	Хипертоници	+0.7	NS разлика в CV събития или инсулти
Комбинация от ACE инхибитор и CCB				
NORDIL ³³⁹	BB + диуретик	Хипертоници	+3	NS разлика в CV събития
INVEST ³⁴⁰	BB + диуретик	Хипертоници с CAD	0	NS разлика в CV събития
ASCOT ³¹⁸	BB + диуретик	Хипертоници с рискови фактори	-3	-16% CV събития (P <0.001)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACE инхибитор + диуретик	Хипертоници с рискови фактори	-1	-21% CV събития (P <0.001)
Комбинация от бета-блокери и диуретик				
CAPP ³³⁵	ACE инхибитор + диуретик	Хипертоници	-3	-5% CV събития (P = NS)
LIFE ³¹⁷	ARB + диуретик	Хипертоници с LVH	+1	+26% инсулт (P <0.001)
ALLHAT ³¹⁶	ACE инхибитор + BB	Хипертоници с рискови фактори	-2	NS разлика в CV събития
ALLHAT ³¹⁶	CCB + BB	Хипертоници с рискови фактори	-1	NS разлика в CV събития
CONVINCE ²³³	CCB + диуретик	Хипертоници с рискови фактори	0	NS разлика в CV събития
NORDIL ³³⁹	ACE инхибитор + CCB	Хипертоници	-3	NS разлика в CV събития
INVEST ³⁴⁰	ACE инхибитор + CCB	Хипертоници с CAD	0	NS разлика в CV събития
ASCOT ³¹⁸	ACE инхибитор + CCB	Хипертоници с рискови фактори	+3	+16% CV събития (P <0.001)
Комбинация от бета-блокери и CCB				
COPE ³²⁹	ARB + CCB	Хипертоници	+0.8	NS разлика в CV събития или инсулти
Комбинация от ARB и CCB				
COPE ³²⁹	CCB + диуретик	Хипертоници	-0.7	NS разлика в CV събития или инсулти
COPE ³²⁹	CCB + BB	Хипертоници	-0.8	NS разлика в CV събития или инсулти
COLM ³²⁸	ARB + диуретик	По-стари хипертоници	0	NNS разлика в CV събития

ACCOMPLISH = Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With систолно Hypertension; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BB = бета-блокери; CAD = коронарна артериална болест; CAPP = Captopril Prevention Project; CCB = калциев антагонист; COLM = Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients; CONVINCE = Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPE = Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events; CV = сърдечносъдов/а/о/и; ELSA = European Lacidipine Study on Atherosclerosis; INVEST = International Verapamil-Trandolapril Study; LIFE = Losartan Intervention For Endpoint reduction in хипертония; LVH = левокамерна хипертрофия; NORDIL = Nordic Diltiazem; NS = незначителна; SBP = систолно кръвно налягане; VALUE = Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

уретик в превенцията на големи CV последствия, въпреки липсата на видима разлика в ВР между двете рамена.³²⁷ Тази находка не е била потвърдена в изпитванията COLM (Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients)³²⁸ и COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events),³²⁹ които не съобщават за значими разлики във CV събития при направеното сравнение между комбинация RAS блокер–CCB и комбинация RAS блокер–тиазиден диуретик, но и двете изпитвания не са имали достатъчна статистическа сила.

На базата на резултатите от RCTs а клиничен изход и скоростни метаанализи, както и на доказателства за антихипертензивна ефективност, всичките пет големи лекарствени класове могат по принцип да бъдат комбинирани помежду си, с изключение на ACE инхибиторите и ARBs, чиято едновременно употреба може да не доведе до допълнителна полза, а до увеличаване на нежеланите ефекти и по тази причина не се препоръчва. Ние препоръчваме лечението на хипертонията да се базира преференциално на комбинации от ACE инхибитор или ARB с CCB и/или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. Сега тези комбинации са широко достъпни в едно хапче и в различни дозировки, което улеснява опростяването на лечението, гъвкаво предписване и покачване от по-ниски към по-високи дози. Комбинираната терапия, която включва ACE инхибитор или ARB с CCB или тиазиден/тиазидоподобен диуретик е комплементарна, защото и CCBs, и диуретиците активират RAS, на което се противодейства чрез комбиниране с ACE инхибитор или ARB. Тези комбинации елиминират и потенциалните нежелани реакции настъпващи при монотерапия с диуретик или CCB, редуцирайки риска от хипокалиемия дължаща се на диуретици и намаляване на появата на периферни отоци дължащи се на CCBs. Тези комбинации осигуряват и инхибиране на RAS като част от лечебната стратегия, което е важно съображение при много групи пациенти (напр. диабет, LVH, протеинурия).

За други комбинации, например CCB + диуретик, в RCTs също има доказателства подкрепящи употребата им.^{233,329} Те са много по-малко разпространени под формата на SPCs и не включват блокада на RAS, която е желателна при много групи пациенти.

Бета-блокерите трябва да се използват в комбинация приоритетно, когато има специфични клинични показания за тях (напр. при пациенти със симптоми на ангина, при пациенти нуждаещи се от контрол на сърдечната честота, след миокарден инфаркт, хронична HFrEF и като алтернатива на ACE инхибиторите или ARBs при по-млади хипертензивни жени планиращи бременност или с детороден потенциал). Съществуват SPCs от бета-блокери с ACE инхибитор, CCB или диуретик.

7.5.2.2. Основания за начална терапия с комбинация от две лекарства при повечето пациенти

Както беше обсъдено по-горе и с акцента в тези препоръки върху постигането на таргетни стойности на ВР <130/80 mmHg при повечето пациенти, мнозинството от пациентите се нуждаят от комбинирана терапия. Началната комбинирана терапия е неизменно по-ефективно средство за понижаване на ВР от монотерапията, всъщност, даже терапията с нискодозови комбинации е обичайно по-ефективна от монотерапията в максимални дози.³⁴¹ Нещо повече, комбинацията от лекарства насочени срещу множество механизми, като блокиране на RAS, както и предизвикване на вазодилатация и/или диуреза, намалява хетерогенността

на отговора на ВР към първоначалното лечение и осигурява по-стръмен отговор към дозата, отколкото се наблюдава при монотерапия в покачващи се дози.³⁴² И накрая, има доказателства, че двулекарствените комбинации са безопасна терапия с добра поносимост, без или със съвсем малко повишаване на риска от епизоди на хипотония,³⁴¹ дори и когато се дава на пациенти със степен 1 хипертония,³⁴³ при които нежеланите реакции водещи до спиране на лечението са редки.²⁹⁴

Макар че нито едно RCT не е сравнило големите CV последствия между началната комбинирана терапия и монотерапията, наблюдателните свидетелства подсказват, че времето изразходвано за постигане на контрол на ВР е важна детерминантна на клиничния изход, особено при по-високорискови пациенти, като по-краткото време е свързано с по-нисък риск.³⁴⁴ По-нататък, има данни от по-общата хипертензивна популация, че започващото лечение с комбинация от две лекарства показват по-често добър контрол на ВР след 1 година от пациентите с начална монотерапия.^{341,345} Вероятната причина за това е, че началното комбинирано лечение е свързано с по-добро дългосрочно придържане към предписания лечебен режим³⁴⁶ и че началното приложение на две лекарства предпазва от терапевтична инерция (т.е. нежелание или неуспех лечението да бъде актуализирано от едно до повече лекарства при липса на контрол на ВР).³⁴⁷ Проучвания върху много големи кохорти хипертоници от обичайната практика показаха, че началното комбинирано лечение води до по-рядко прекъсване на лечението и по-нисък риск от CV събития, отколкото началната монотерапия, последвана от традиционния стъпаловиден терапевтичен подход.^{312,346} Условието на обичайната медицинска практика в тези проучвания могат да бъдат особено подходящи за проучване на истинското отражение на лечебните стратегии върху придържането и терапевтичната инерция, тъй като те са трудни за възпроизвеждане в конвенционално RCT, в което мотивацията на клиничния персонал и на пациентите и проследяването на лечението са много различни от обичайната практика. В това отношение, резултатите върху придържането, контрола на ВР и CV последствия, получени от началната комбинирана терапия, в тези проучвания от ежедневие могат да бъдат особено реалистични.³⁴⁸

Едно от обсъжданията за сегашните препоръки беше дали да бъде продължено поддържането на досегашния стъпаловиден подход на лечение на ВР, което означаваше препоръчване на монотерапията като първоначална терапия при повечето пациенти, като отражение на досегашната практика. Всъщност, предишните препоръки приемаха и възможността за начална комбинирана терапия при пациенти със степен 2 или 3 хипертония или пациенти с висок или много висок риск. С други думи, началната монотерапия се препоръчваше само при степен 1 хипертония и нискорискови или умеренорискови пациенти. По този начин, изместването на акцента в сегашните препоръки става трудно доловимо. Въпреки това, превръщането в норма на концепцията за инициране на терапията с двулекарствена комбинация при повечето пациенти с хипертония най-вероятно ще окаже голям ефект върху клиничната практика и скоростта и качеството на контрол на ВР. Ние не отричаме, че някои нискорискови или умеренорискови пациенти със степен 1 хипертония могат да постигнат таргетната си стойност на ВР с монотерапия, но това е малко вероятно при пациенти с начално SBP >150 mmHg, които се нуждаят от понижаване на ВР с ≥ 20 mmHg. Нещо повече, принципът на инициране с нис-

кодозна комбинация от две антихипертензивни лекарства, дори и при пациенти със степен 1 хипертония с нисък-умерен риск, се обуславя от редуциранията на CV събитията получена при комбинирана терапия в горния терцил (степен 1 хипертония) на изпитване HOPE-3.²¹² Що се отнася до пациенти с високо-нормално BP и висок CV риск или до немощни постари пациенти, при първите може да бъде подходящо да се инициира монотерапия, защото дори малки понижения на BP могат да се окажат достатъчни за постигане на таргетно BP, а при вторите, защото при по-старите пациенти имат често нарушена барорефлексна чувствителност и искът от хипотония е по-голям.

7.5.2.3. Постепенно разширяване на лечението до терапия с тройна лекарствена комбинация

Пручванията показват, че терапията с двулекарствена комбинация постига контрол на BP при около две трети от пациентите.³⁴¹ За пациенти, чието BP не се контролира с комбинация от две лекарства, логичната възможност е лечението да се разшири до терапия с трилекарствена комбинация: обикновено RAS блокер, ССВ и диуретик. Проучванията показват, че комбинацията от три лекарства трябва да доведе до контрол на BP при >80% от пациентите.^{349,350} Тази честота на контрол на BP е много по-голяма от настоящата честота на контрол на BP при лекувани хипертензивни пациенти в цяла Европа. Ние не препоръчваме трилекарствените комбинации като начална терапия.

7.5.2.4. Основания за терапията с едно комбинирано хапче като обичайна терапия при хипертонията

Препоръките 2013 на ESH/ESC17 фаворизираха употребата на комбинации от две антихипертензивни лекарства в едно хапче, защото намаляването на броя на ежедневно приеманите хапчета подобрява придържането и повишава честотата на контролираното BP.^{346,351} Тази препоръка се възприема и от настоящите насоки. Тя се подкрепя допълнително в данни от скорошни проучвания използващи различни методи за оценка на придържането към лечението, включително количествено определяне на антихипертензивни лекарства в урина и кръв,^{352,353} и изчисления, като изброяване на хапчетата или подновяване на прескрипцията, които макар и индиректно позволяват измерване на продължителността на придържане, като по този начин се държи сметка за естествените колебания във времето.^{347,354} Тези проучвания са показали недвусмислено пряка обратна зависимост между броя на назначените хапчета и вероятността за придържане. Този подход сега е улеснен от наличието на няколко SPCs с различни дозировки, което елиминира често декларирания недостатък на SPC терапията (т.е. неспособност за повишаване на дозата на едно лекарство независимо от дозата на другото лекарство). Удобно е и това, че най-широко достъпните SPCs са отражение на основните комбинации от лекарствени класове препоръчвани в тези насоки. Главното предимство на дадена SPC като обичаен терапевтичен подход при хипертония е, че пациентите могат да осъществят прогресия от лечение с 1, 2 или 3 лекарства оставяйки през цялото време на прост режим на лечение с едно единствено хапче, което увеличава вероятността за придържане към терапията и за постигане на контрол на BP. Такъв подход има потенциала да удвои честотата на контрол при лекувани пациенти спрямо настоящото ниско ниво от ~40%. Въпреки това, понастоящем, наличните двулекарствени SPCs се свеждат предимно до

RAS блокер с ССВ или с диуретик, а би било желателно да станем свидетели на разработването на разширен набор от евтини SPCs с различни лекарствени формули пригодени към различни клинични изисквания.

Т.нар „полипил“ също се очертават като SPCs (т.е. комбинация във фиксирана доза на едно или повече антихипертензивни средства със статин и ниска доза аспирин), тъй като хипертензивните пациенти с достатъчно голям CV риск, имат полза от статинова терапия. Проучванията за биоеквивалентност подсказват, че различни средства, комбинирани в полипил, запазват всичките си най-очаквани ефекти.³⁵⁵ Нещо повече, проучванията проведени в условията на вторична превенция, особено при пациенти с прекаран миокарден инфаркт, са показали, че употребата на полипил е придружена от по-добро придържане към лечението в сравнение с отделните назначения.³⁵⁶ Насоките на ESC за поведение при миокарден инфаркт препоръчват употребата на полипил с цел подобряване на дългосрочното придържане към предписаната терапия (клас IIa, ниво B).³⁵³ Няма данни за първичната превенция при пациенти с хипертония. Въпреки това, предимството на опростеното лечение и подобреното придържане предполага, че употребата на полипил може да се вземе предвид като заместваща терапия при пациенти с хипертония, когато нуждите и ефективността на всяка компонента на полипила е била предварително установена чрез прилагането им в отделни таблетки.³⁵⁵

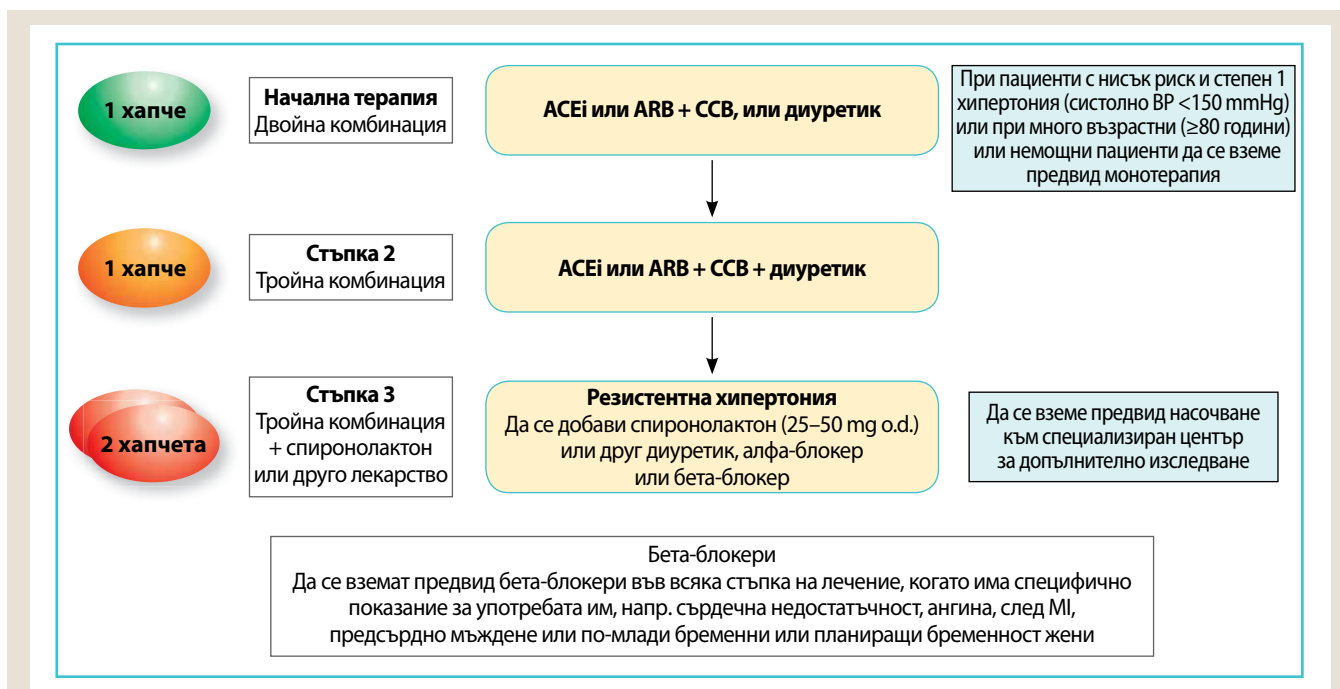
7.5.2.5. Допълнително разширяване на антихипертензивната терапия

Когато BP остане неконтролирано на фона на терапия с комбинация от три лекарства, пациентът се класифицира като имащ резистентна хипертония, при условие че са изключени вторични причини за хипертония и лошо придържане към лечението и че покачането на BP е потвърдено от повторни измервания на офисното BP, ABPM или HBPM (вижте раздел 8.1). При такива пациенти трябва да се има предвид специализирана оценка. Допълнителните възможности за лечение включват добавяне на ниска доза спиронолактон (25–50 mg дневно)³¹⁰ или друг вид допълнителна диуретична терапия [по-висока доза амилорид 10–20 mg дневно,³⁵⁷ по-висока доза тиазидни или тиазидоподобни диуретици, бримкови диуретици при пациенти със значимо бъбречно нарушение (eGFR <45 mL/min/m²), бета-блокери, алфа-блокери, централно действащи средства (напр. клонидин) или, рядко, миноксидил] (вижте раздел 8.1).

7.5.3. Алгоритъм на лекарствено лечение при хипертония

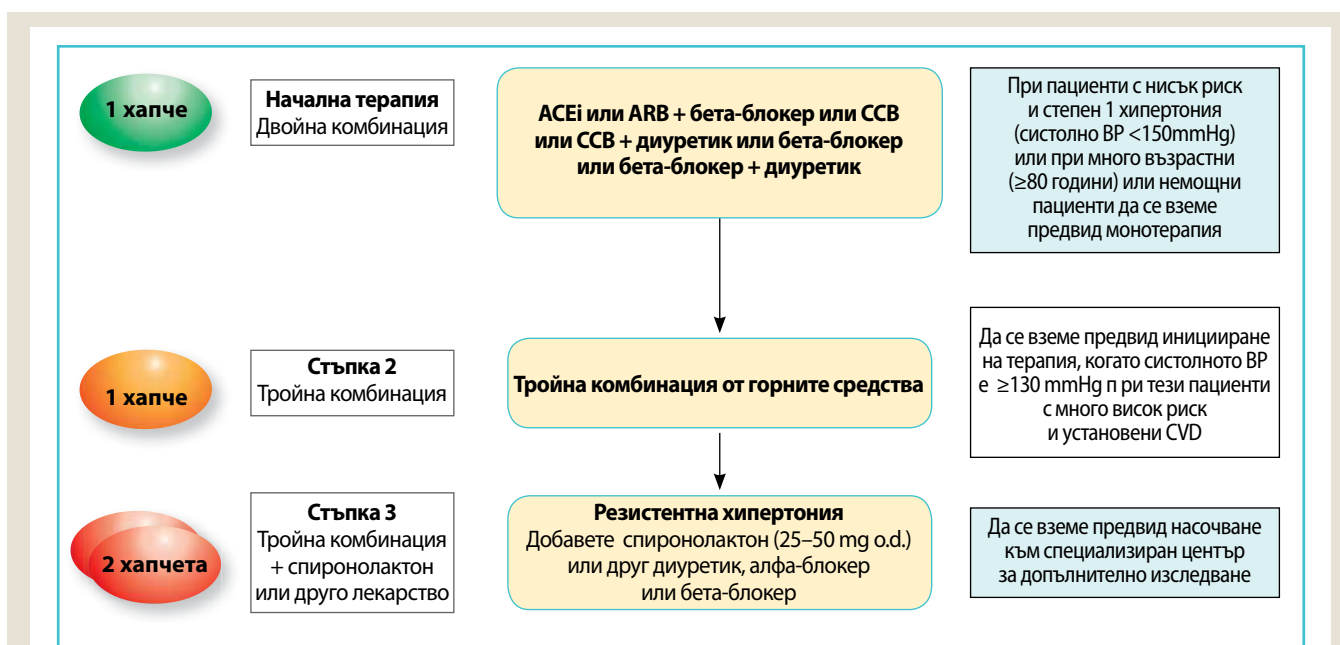
Отразявайки посочените по-горе данни и признавайки неотложните нужди от обръщане на внимание на факторите допринасящи за лош контрол на BP при лекувани хипертензивни пациенти (вижте раздел 7.5.1), този алгоритъм на лекарствено лечение беше разработен с цел осигуряване на прости и прагматични указания за лечение на хипертонията на базата на няколко ключови препоръки:

- (1) При повечето пациенти да бъде започнато лечение с SPC включваща две лекарства с цел подобряване на скоростта, ефикасността и предвидимостта на контрола на BP.
- (2) Предпочитани двулекарствени комбинации са RAS блокер с ССВ или диуретик. Бета-блокери в комбинация с диуретик или друго лекарство от останалите основни класове е алтернатива, когато има специфично показание за



Фигура 4: Основна стратегия на лекарствено лечение при неусложнена хипертония.

Основният алгоритъм е подходящ и при повечето пациенти с HMOD, мозъчно-съдова болест, диабет или PAD. ACEi = инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блоккер; CCB = калциев антагонист; HMOD = хипертонично органно увреждане; MI = миокарден инфаркт; o.d. = omni die (всеки ден); PAD = периферна артериална болест.

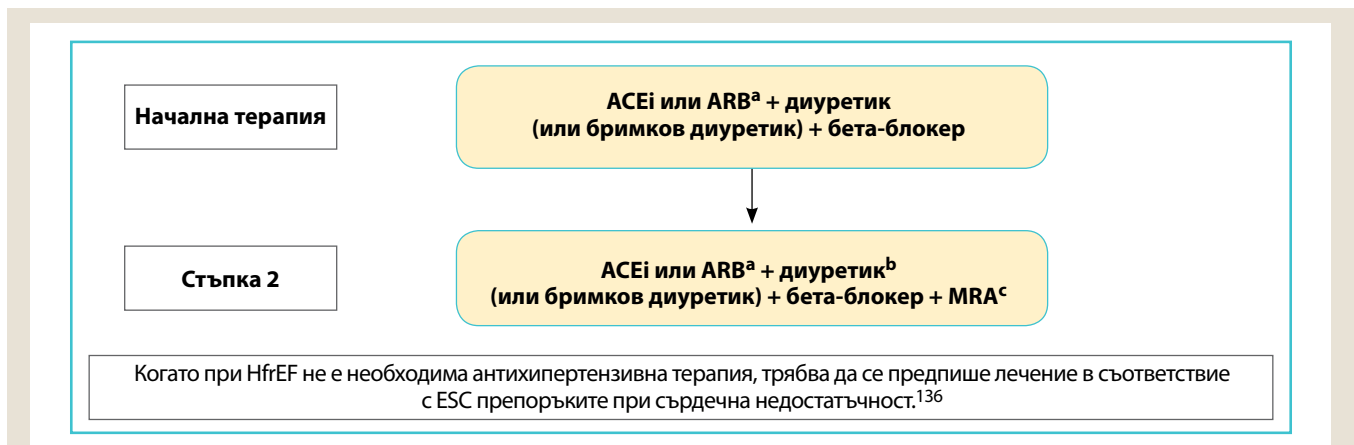


Фигура 5: Стратегия на лекарствено лечение при хипертония и коронарна артериална болест.

ACEi = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блоккер; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; CVD = сърдечносъдови заболявания; o.d. = omni die (всеки ден).

- бета-блоккер, напр. ангина, прекаран миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност или контрол на сърдечната честота.
- (3) Използвайте монотерапия при нискорискови пациенти със степен 1 хипертония, чието SBP е <150 mmHg, много

- високорискови пациенти с високо-нормално BP или немощни по-стари пациенти.
- (4) Употреба на трилекарствена SPC включваща RAS блоккер, CCB и диуретик, ако BP не е контролирано добре с двулекарствена SPC.



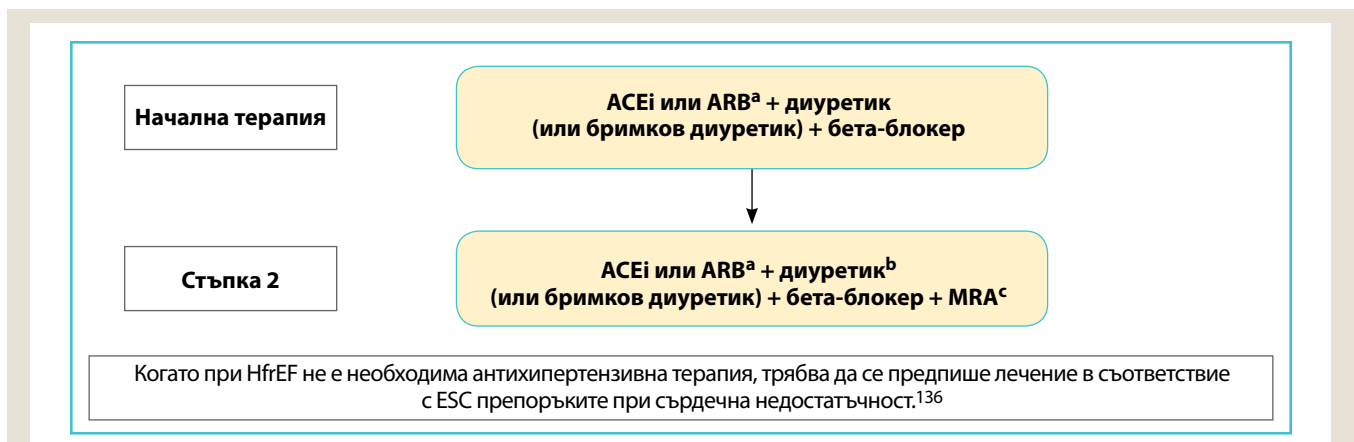
Фигура 6: Стратегия на лекарствено лечение за хипертония и хронична бъбречна недостатъчност.

ACEi = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; CKD = хронично бъбречно заболяване; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; MI = миокарден инфаркт; o.d. = omni die (всеки ден).

^a CKD се дефинира като eGFR <60 mL/min/1.72 m² с или без протеинурия.

^b Когато eGFR е <30 mL/min/1.72 m² използвайте бримков диуретик, защото тиазидните/тиазидо-подобните диуретици са много по-слабо ефективни, когато eGFR е редуцирана до това ниво.

^c Внимание: риск от хиперкалиемия със спиронолактон, особено когато eGFR е <45 mL/min/1.72 m² или базалният K⁺ е ≥4.5 mmol/L.



Фигура 7: Стратегия на лекарствено лечение за хипертония и сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция.

Да не се използват недихидропиридинови CCBs (напр. верапамил или дилтиазем). ACEi = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; CCB = калциев антагонист; ESC = European Society of Cardiology; HFrEF = сърдечна недостатъчност с понижена изтласкваща фракция; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист.

^a Да се вземе предвид ангиотензин рецепторен/неприлизин инхибитор, вместо ACEi или ARB съгласно ESC препоръките при сърдечна недостатъчност.¹³⁶

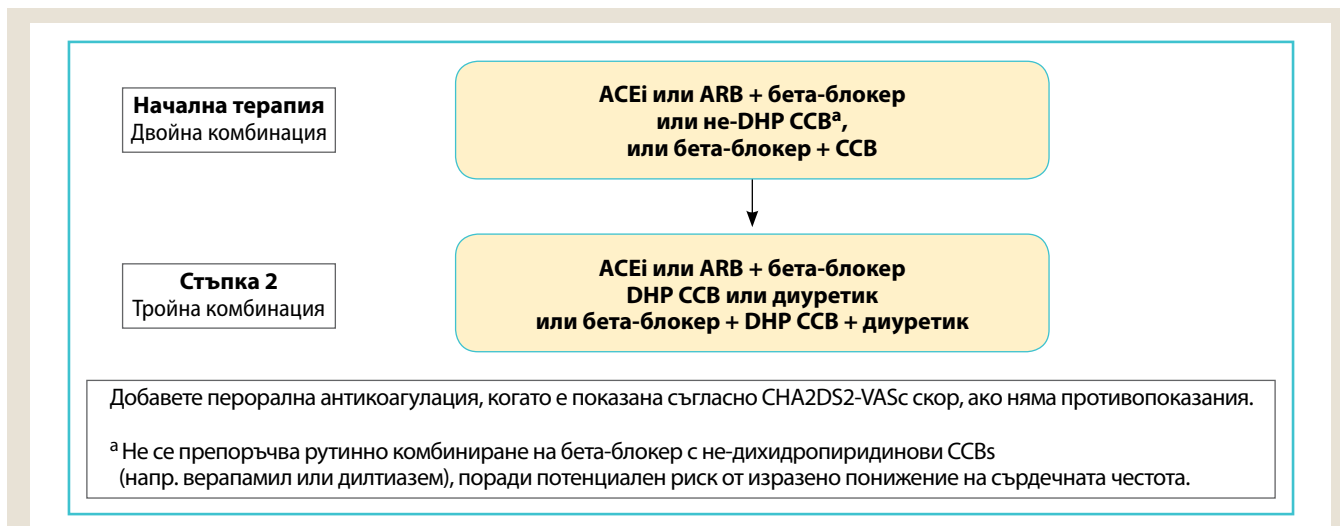
^b Диуретик се отнася за тиазиден/тиазидоподобен диуретик. При пациенти с отоци, като алтернатива може да се вземе предвид бримков диуретик.

^c MRA (спиронолактон или еплеренон).

- (5) Добавяне на спиронолактон за лечение на резистентна хипертония, ако няма противопоказания (вижте раздел 8.1.4).
- (6) Употреба на други класове антихипертензивни лекарства в редките случаи, при които BP не се контролира с горните видове лечение.
- (7) Във формуляри на национално ниво да може да бъде намерена информация за наличността и препоръчва-

ните дози на отделните лекарства, както и за SPCs и свободните комбинации.

Този лечебен алгоритъм е фокусиран върху петте основни класове лекарства: ACE инхибитори, ARBs, CCBs, тиазидни или тиазидоподобни диуретици и бета-блокери. Алгоритъмът препоръчва при повечето пациенти начална терапия с комбинация от две лекарства, идеално под формата на SPC. Отклонения от централния алгори-



Фигура 8: Стратегия на лекарствено лечение за хипертония и предсърдно мъждене.

ACEi = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; ССВ = калциев антагонист; CHA2DS2-VASc = Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (2 точки), Диабет, Инсулт (2 точки) – Съдова болест, Възраст 65–74 и Полова принадлежност (Женска); DHP = дихидропиридин.

^a Не-DHP ССВ (напр. верапамил или дилтиазем).

Таблица 23: Диапазон на таргетните стойности на офисното кръвно налягане при лечение

Възрастова група	Диапазон на таргетните стойности на офисно SBP (mmHg)					Диапазон на таргетни стойности на офисно DBP (mmHg)
	Хипертония	+ Диабет	+ СКД	+ CAD	+ Инсулта/TIA	
18 – 65 години	Таргет до 130 или по-ниско, ако се понася Не <120	Таргет до 130 или по-ниско, ако се понася Не <120	Таргет до <140 и до 130, ако се понася	Таргет до 130 или по-ниско, ако се понася Не <120	Таргет до 130 или по-ниско, ако се понася Не <120	70–79
65 – 79 години ^b	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	70–79
≥ 80 години ^b	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	Таргет до 130-139, ако се понася	70–79
Диапазон на таргетни стойности на офисно DBP (mmHg)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

^a Отнася се за пациенти с прекаран инсулт, но не се отнася за таргетното кръвно налягане непосредствено след остър инсулт.

^b Изборът на лечение и таргетното кръвно налягане може да се нуждаят от модифициране при по-стари пациенти, които са немощни без зависимост.

CAD = коронарна артериална болест; СКД = хронично бъбречно заболяване (включително диабетно и недиабетно СКД); DBP = диастолично кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане; TIA = транзиторна исхемична атака.

тъм на лекарствено лечение при неусложнена хипертония показан във *Фигура 4* са посочени във *Фигури 5* до 8. Препоръчаните таргетни диапазони на ВР са дадени в *Таблица 23*.

Стратегията за лекарствено лечение при пациенти с хипертония трябва да се базира на посочения алгоритъм (*Фигури 4* до 8), освен при противопоказания за тези лекарства (*Таблица 20*) или наличие на придружаващи състояния или заболявания, които налагат специфична модификация на лекарствата, както е очертано в препоръките по-долу.

Стратегия на лекарственото лечение при хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Сред всички антихипертензивни лекарства, ACE инхибиторите, ARBs, бета-блокери, ССВs и диуретиците (тиазиди и тиазидоподобни лекарства, като хлорталидон и индапамид) са демонстрирали ефективно понижаване на ВР и на CV събития в RCTs, поради което са показани като основа на стратегиите за антихипертензивно лечение. ²	I	A

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При повечето хипертензивни пациенти се препоръчва комбинирано лечение като начална терапия. Предпочитаните комбинации трябва да включват RAS блокери (ACE инхибитор или ARB) с CCB или диуретик. Могат да се използват други комбинации от петте основни класа. ^{233,318,327,329,341–345}	I	A
Препоръчва се бета-блокери да се комбинират с който и да е друг клас, когато има специфични клинични ситуации, напр. ангина, прекаран миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност или нужда от контрол на сърдечната честота. ^{300,341}	I	A
Препоръчва се инициране на антихипертензивно лечение с комбинация от две лекарства, за предпочитане SPC. Изключение правят по-възрастни немощни пациенти и тези с нисък риск и със степен 1 хипертония (особено ако SBP е <150 mmHg). ^{342,346,351}	I	B
Препоръчва се, ако BP не се контролира ^c с комбинация от две лекарства, лечението да бъде увеличено до тройна лекарствена комбинация, обикновено RAS блокери с CCB и тиазиден/тиазидоподобен диуретик, за предпочитане под формата на SPC. ^{349,350}	I	A
Препоръчва се, ако BP не се контролира с комбинация от три лекарства, лечението да бъде увеличено чрез добавяне на спиролактон или, при непоносимост към него, други диуретици, като амилорид или по-високи дози от други диуретици, бета-блокери или алфа-блокери. ³¹⁰	I	B
Комбинация от два RAS блокери не се препоръчва. ^{291,298,299}	III	A

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.^c Придържането трябва да бъде проверено.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; CV = сърдечносъдов/а/о/и; RAS = ренин-ангиотензинова система; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SBP = систолно кръвно налягане; SPC = комбинация от лекарства в едно хапче.

7.6. Базиращо се на устройства лечение на хипертонията

Появиха се различни базирани на устройства терапии, предназначени по принцип за лечение на резистентна хипертония. Те се обсъждат по-долу.

7.6.1. Каротидна барорецепторна стимулация (пейсмейкър и стент)

Каротидната барорецепторна стимулация или барорефлексна амплификация – външно чрез имплантируем пулсов генератор или вътрешно чрез имплантируемо устройство предназначено да повишава налягането върху каротидния булбус – може да понижи BP при пациенти с резистентна хипертония. Едно RCT с имплантируем пулсов генератор от първо поколение е показало продължителна антихипертензивна ефикасност (и инхибиция на симпатиковата нервна

система), но има известни опасения относно процедурната и дългосрочната безопасност.³⁵⁸ С цел подобряване на безопасността и продължителната ефикасност е разработено еднострочно устройство от второ поколение. Сравнително проучване за сходност на резултатите между системите от първо и второ поколение разкрива, че 12 месеца след имплантацията е постигнато подобно BP при по-добър профил на безопасност на устройството от второ поколение.³⁵⁹ В момента обаче няма нито едно RCT с устройството от второ поколение. Друго съображение е, че имплантацията струва скъпо и изисква сложна хирургична интервенция. Това доведе до разработването на устройство за ендоваскуларна каротидна барорефлексна амплификация с помощта на специално стентоподобно устройство предназначено да разтяга каротидния булбус и да повишава барорефлексна чувствителност. Предварителните данни при хора са показали антихипертензивна ефикасност на този нов подход,³⁶⁰ но е необходимо да бъдат получени данни от провеждащите се RCTs, за да разполагаме със сигурно потвърждение на дългосрочната му ефикасност и безопасност.

7.6.2. Ренална денервация

Основанията за ренална денервация са свързани със значението на влиянието на симпатиковата нервна система върху бъбречно-съдовата резистентност, освобождаването на ренин и натриевата реабсорбция,³⁶¹ повишения симпатиков тонус в бъбреците и други органи при хипертензивни пациенти³⁶¹ и пресорния ефект на аферентните бъбречни влакна документиран при експериментални животни.³⁶² Бъбречната денервация на базата на катетър използващ радиочестотна, ултразвук или периваскуларно инжектиране на невротоксични средства, като алкохол, беше въведена като вариант на минимално инвазивно лечение при пациенти с резистентна хипертония.³⁶³ Клиничните данни в подкрепа на реналната денервация като ефективна техника за понижаване на BP обаче са противоречиви. Няколко обсервационни проучвания и национални и международни регистри³⁶⁴ подкрепят антихипертензивната ефикасност на реналната денервация докладвана първоначално в изпитвания Symplicity HTN-1 и HTN-2.³⁶⁵ Наблюдавана е и редукция на симпатиковата активност след ренална денервация.³⁶⁶ Въпреки това, две RCTs с контролна група включваща имитационна процедура^{367,368} не са успели да потвърдят превъзходство на реналната денервация в сравнение с имитационната процедура по отношение на понижаването на BP, но са потвърдили безопасността на процедурата. Друго RCT, изпитването DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension),³⁶⁹ е показало превъзходството на реналната денервация в комбинация с оптимизирана фармакотерапия спрямо изолираната фармакотерапия. Проучването PRAGUE-15370 регистрира сходни ефекти между реналната денервация и оптимизираната фармакотерапия (главно чрез добавяне на спиролактон) по отношение на антихипертензивната ефикасност; последната е била свързана обаче с повече нежелани реакции и висока честота на прекратяване. Извън резистентната хипертония, междинните данни при първите 80 пациенти лекувани с ренална денервация, но без фонова антихипертензивна терапия, са показали скромнен ефект от реналната денервация спрямо имитационна контролна група върху 24-часовото амбулаторно BP след 3 месеца.³⁶⁶ Това проучване продължава.

Оценката на ефикасността на реналната денервация представлява предизвикателство, защото процедурата

трябва да бъде прилагана сред популация с висока вероятност за отговор на ВР. Това се усложнява от (i) комплексната патофизиология на хипертонията, (ii) липсата на клинично приложими мерки за симпатикова активност, (iii) липсата на предиктори на дългосрочен отговор на ВР след ренална денервация и (iv) липсата на надеждни маркери за процедурен успех, които потвърждават незабавно дали е постигната денервация.³⁷¹ Има свидетелства, показващи че изолираната систолна хипертония, характеризираща се с повишена аортна ригидност, е свързана с ограничен отговор към ренална денервация^{372,373} и барорецепторна стимулация (вижте по-горе). С изключение на редки проблеми свързани с катетеризационната процедура (усложнения в мястото на достъп, съдова дисекация и т.н.), не се съобщава за големи усложнения или влошаване на бъбречната функция.

Остава голяма несигурност по отношение на клиничната роля на реналната денервация извън клинични проучвания, която трябва да бъде извършена при внимателно подбрани пациенти в специализирани центрове по хипертония и от опитни оператори.

7.6.3. Създаване на артериовенозна фистула

Централната илиачна артериовенозна анастомоза създава кондюит с фиксиран калибър (4 mm) между външната илиачна артерия и вена чрез използване на подобно на стент нитинолово устройство (артериовенозен конектор ROX).^{374,375} Устройството е визуално проследимо и отстранимо, а поставянето му води до отклоняване на артериална кръв (0.8–1 L/min) към венозната система с незабавно установимо понижение на ВР.^{374,375} Антихипертензивният ефект на артериовенозната анастомоза беше наблюдаван за първи път при проучване на пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (COPD), при които е установено умерено подобрение на 6-минутния тест с ходене.³⁷⁶ В изпитване ROX CONTROL HTN пациенти с резистентна хипертония са били рандомизирани да получат стандартно лечение или инсерция на артериовенозен конектор в комбинация със стандартни мерки.³⁷⁷ След 6 месеца в групата с конектор офисното и амбулаторното ВР са били значимо по-ниски, отколкото в контролната група. Трябва да бъдат взети предвид някои важни аспекти на безопасността. Ипсилатерална венозна стеноза, която е наложила венопластика и/или стентирание, е настъпила при 29% от пациентите. В краткосрочен период не се съобщава за дясна сърдечна недостатъчност или високодебитна сърдечна недостатъчност след имплантация на устройството, но има очевидна нужда от по-дълго проследяване.^{377,378}

7.6.4. Други устройства

Каротидното телце е локализирано при бифуркацията на общата сънна артерия. То се инервира от нервни снопчета на вагусовия нерв през цервикалния ганглий и нерва на синус каротикус.³⁷⁹ Стимулацията на каротидното телце активира симпатиковия тонус, което води до повишаване на ВР и минутната вентилация. Хирургичната резекция на каротидното телце е свързана с понижение на ВР³⁸⁰ и симпатикова хиперактивност при пациенти със сърдечна недостатъчност.³⁸¹ Разработени са устройства за ендovasкуларна модификация на каротидното телце чрез насочена ултразвукова аблация, които в момента са в процес на изследване.

В заключение, базиращата се на устройства терапия при хипертония е бързо развиваща се област. Необходими са още проучвания с имитационни контролни групи, преди ба-

зиращите се на устройства терапии да могат да бъдат препоръчани за рутинно лечение а хипертонията извън рамките на клиничните изпитвания.

Терапии за хипертония базирани на устройства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Базирана на устройства терапия, освен в контекста на клинични проучвания и RCTs, не се препоръчва за рутинно лечение на хипертония до получаване на допълнителни данни относно тяхната безопасност и ефикасност. ^{367,368}	III	B

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

RCT = рандомизирано контролирано изпитване.

8. Хипертония със специфични характеристики

8.1. Резистентна хипертония

8.1.1. Дефиниция за резистентна хипертония

Хипертонията се дефинира като резистентна на лечение, когато препоръчаната стратегия на лечение не успява да понижи стойностите на офисното SBP и DBP до <140 mmHg и/или съответно <90 mmHg, а недостатъчният контрол на ВР се потвърждава с ABPM или HBPM при пациенти с потвърдено придържане към терапията. Препоръчаната стратегия на лечение трябва да включва подходящи мерки насочени към начина на живот и лечение с оптимални или добре толерирани дози на три или повече лекарства, които трябва да включват диуретик, в типичните случаи ACE инхибитор или ARB и CCB. Трябва да се изключи псевдорезистентна хипертония (вижте по-долу), а да бъдат изключени и вторични причини за хипертония (вижте раздел 8.2).

Проучванията за честотата на резистентната хипертония са ограничени от различията в използваните дефиниции, а съобщаваната честота варира между 5 и 30% при пациенти с лекувана хипертония. След прилагане на стриктна дефиниция (вижте по-горе) и след изключване на причините за псевдорезистентна хипертония (вижте раздел 8.1.2) действителната честота на резистентната хипертония е най-вероятно <10% от лекуваните пациенти. Пациентите с резистентна хипертония имат по-висок риск от HMOD, CKD и преждевременни CV събития.³⁸²

8.1.2. Псевдорезистентна хипертония

Няколко възможни причини за псевдорезистентна хипертония трябва да бъдат преценени и изключени, преди да бъде направен извод, че пациентът има резистентна хипертония:

- (1) Лошото придържане към предписаните лекарства е често причина за псевдорезистентна хипертония, срещаща се при ≤50% от пациентите оценени чрез мониториране на лекарствената терапия и е пряко свързано с броя на изписаните таблетки³¹⁵ (вижте раздел 10).
- (2) Феноменът на бялата престилка (при който офисното ВР е повишено, но ВР при ABPM или HBPM показва добър контрол) не е рядък сред пациентите, поради което пре-

Таблица 24: Характеристики на резистентната хипертония, вторични причини и допринасящи фактори (адаптирано от източник³⁸⁵)

Характеристики на пациенти с резистентна хипертония	Причини за вторична резистентна хипертония	Лекарства и вещества, които могат да причинят повишено ВР
Демография <ul style="list-style-type: none"> По-голяма възраст (особено >75 години) Затлъстяване По-често при чернокожи Прекомерен прием на готварска сол Високо базално ВР и хронична неконтролирана хипертония 	По-чести причини <ul style="list-style-type: none"> Първичен алдостеронизъм Атеросклеротична реноваскуларна болест Сънна апнея СКД 	Предписвани лекарства <ul style="list-style-type: none"> Перорални контрацептиви Симпатомиметични средства (напр. деконгестанти при патентовани лекарства за простуда) Нестероидни противовъзпалителни лекарства Циклоспорин Еритропоетин Стероиди (напр. преднизолон и хидрокортизон) Някои онкологични терапии
Придружаващи болести <ul style="list-style-type: none"> НМОН: LVH и/или СКД Диабет Атеросклеротични съдови заболявания Втвърдяване на аортата и изолирана систолна хипертония 	Нечести причини <ul style="list-style-type: none"> Феохромоцитом Фибромускулна дисплазия Аортна коарктация Болест на Cushing Хиперпаратиреоидизъм 	Лекарства без рецепта <ul style="list-style-type: none"> Енергийни лекарства (напр. кокаин, амфетамини и анаболни стероиди) Препомерен прием на ликорис Билкови лекарства (напр. ефедрин и ма хуанг)

ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; НМОН = хипертонично органно увреждане; LVH = левокамерна хипертрофия.

ди потвърждаване на диагноза резистентна хипертония се препоръчва офисната хипертония да бъде потвърдена от хипертония при АВРМ или НВРМ.

- (3) Недобрата техника на измерване на офисното ВР, включително използване на прекалено малки за обиколката на ръката маншети, може да доведе до фалшиво показване на ВР.
- (4) Изразена калциноза на брахиалната артерия, особено при по-стари пациенти с тежко калцирани артерии.
- (5) Инерция на клинициста, водеща до недостатъчни дози или нерационални комбинации от антихипертензивни лекарствени средства.

Други причини за резистентна хипертония

- (1) Фактори свързани с начина на живот, като затлъстяване или голямо натрупване на килограми, прекалена консумация на алкохол и висок натриев прием.
- (2) Приемане на вазопресорни или задържащи натрий вещества, лекарства предписани за състояния различни от хипертония, някои билкови препарати или използване на стимулиращи средства (кокаин, анаболни стероиди и т.н.) (вижте Таблица 24).
- (3) Обструктивна сънна апнея (обикновено, но не задължително свързана със затлъстяване).
- (4) Неоткрити вторични форми на хипертония (вижте раздел 8.2).
- (5) Хронично НМОН, особено СКД или втвърдяване на големите артерии.

Резистентната хипертония е свързана с по-напреднала възраст (особено >75 години), мъжки пол, черен африкански произход, по-високи начални стойности на ВР при поставяне на диагнозата, най-високите стойности на ВР достигани някога през целия живот на пациента, чести извънболнични прегледи, затлъстяване, диабет, атеросклеротична болест и НМОН, СКД и 10-годишен фрамингамски коронарен риск >20%.^{383,384}

8.1.3. Диагностичен подход към резистентна хипертония

Диагностиката на резистентната хипертония изисква подробна информация за:

- (1) Анамнезата на пациента, включително характеризирани на начина на живот, приема на алкохол и натрий с храната, намесващи се лекарства или вещества и анамнеза на съня.
- (2) Естество и дозиране на антихипертензивното лечение.
- (3) Физикален статус със специален акцент върху определянето на наличие на НМОН и признаци на вторична хипертония.
- (4) Потвърждаване на резистентността към лечението с извънофисни измервания на ВР (т.е. АВРМ или НВРМ).
- (5) Лабораторни изследвания за откриване на електролитни нарушения (хипокалиемия), придружаващи рискови фактори (диабет), органно увреждане (напреднала бъбречна дисфункция) и вторична хипертония.
- (6) Потвърждаване на придължането към антихипертензивната терапия.

Пациентите трябва да бъдат скринирани за вторична причина за хипертония, особено първичен алдостеронизъм³⁸⁶ или атеросклеротична стеноза на бъбречна артерия, особено по-стари пациенти или пациенти с СКД. Трябва да се има предвид лошо придържане към лечението, но идентифицирането му може да представлява предизвикателство в рутинната клинична практика.³⁸⁷ Някои методи са лесни за приложение, но с ограничена стойност (напр. стандартизирани въпросници), докато други, като лекарствен скрининг на урина и кръв, са доста обещаващи, но все още не са широко достъпни.³⁸⁸ Други методи включват измерване на ВР след пряко наблюдаван прием на лекарства,³⁸⁹ който е използван в клинични изпитвания,³⁹⁰ но може да бъде по-труден за въвеждане в рутинната клинична практика.

8.1.4. Лечение на резистентна хипертония

Ефективното лечение комбинира промени в начина на живот (особено ограничаване на натриевия прием), спиране на намесващи се вещества и последователното добавяне на антихипертензивни лекарства към началната тройна терапия. Накрая се препоръчва замяна на всички прилагани лекарства с по-прост лечебен режим използващ лечение с СПС с цел на намаляване на претоварването с хапчета и подобряване на придържането към лечението. Оптимал-

Резистентна хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
<p>Препоръчва се хипертонията да бъде дефинирана като резистентна към лечение (т.е. резистентна хипертония), когато:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оптимални дози (или най-добре толерирани дози) от подходяща терапевтична стратегия, която трябва да включва диуретик (типично ACE инхибитор или ARB с ССВ и тиазиден/тиазидоподобен диуретик), не успява да понижи клиничните стойности на SBP и DBP до <140 mmHg и/или съответно <90 mmHg; и • Недостатъчният контрол на ВР е потвърден с АВРМ или НВРМ; и • След изключване на различни причини за псевдорезистентна хипертония (особено лошо спазване на предписаното лечение) и вторична хипертония. 	I	C
<p>Препоръчвано лечение при резистентна хипертония е:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Засилване на мерките върху начина на живот, особено солевата рестрикция.³⁹⁵ • Добавяне на спиронолактон към съществуващото лечение,^{310,392,394} • Или, при непоносимост към спиронолактон, добавяне на някоя от следните допълнителни диуретични терапии: с еплеренон,^c амилорид,^c по-висока доза тиазиден/тиазидоподобен диуретик или бримков диуретик;^{d 357} • Или добавяне на бизопролол или доксазозин.³¹⁰ 	I	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^c При непоносимост на спиронолактон, заменете с амилорид или еплеренон. Употребата на тези лекарства трябва да бъде ограничена до пациенти с изчислена гломерулна филтрация ≥ 45 mL/min и плазмена концентрация на калия ≤ 4.5 mmol/L, поради риск от хиперкалиемия.

^dБримков диуретик трябва да замени тиазидните/тиазидоподобните диуретици, ако изчислената гломерулна филтрация е < 30 mL/min. АВРМ = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; ВР = кръвно налягане; ССВ = калциев антагонист; DBP = диастолно кръвно налягане; НВРМ = домашно мониториране на кръвното налягане.

ното лекарствено лечение на резистентната хипертония не е добре изучено. Най-ефективната стратегия вероятно е допълнително диуретично лечение за понижаване на обемното претоварване, заедно с рестрикция на солевия прием, особено при пациенти с СКД. Контролът на ВР може да бъде подобрен чрез повишаване на дозата на приложения диуретик или чрез превключване към по-мощен тиазидоподобен диуретик (хлорталидон или индапамид). Ако eGFR е < 30 mL/min, тиазидният/тиазидоподобният диуретик трябва да бъде заменен с бримков диуретик. Макар че при резистентна хипертония може да настъпи известен спад на ВР след допълнително повишаване на дозата на прилагания диуретик, при повечето пациенти се налага приложение на допълнителни лекарства. Нарастват доказателствата, подсказващи че лечението от четвърта линия трябва да включва блокада на биологичните ефекти на алдостерона чрез включване на MRAs³⁹¹ (спиронолактон до 50 mg/ден), както показва проучване PATHWAY 2,³⁵⁷ подкрепено от други проучвания и техни-

те метаанализи.^{392–394} Не всички пациенти ще бъдат в състояние да толерират спиронолактон, поради андиандрогенните нежелани ефекти водещи до болезненост на гърдите или гинекомастия (в ~6% от случаите), мъжка импотентност и менструални нарушения при жените. Освен това, ефикасността и безопасността на спиронолактон за лечението на резистентна хипертония все още не са установени при пациенти със значимо бъбречно увреждане. Поради това, употребата на спиронолактон при резистентна хипертония обикновено трябва да бъде ограничена до пациенти с eGFR ≥ 45 mL/min и плазмени концентрации на калия ≤ 4.5 mmol/L. Нещо повече, електролитите и eGFR трябва да бъдат проконтролирани скоро след започването му, а след това поне веднъж годишно. Теоретично, алтернативната допълнителна диуретична терапия вместо спиронолактон (когато има непоносимост към него, поради андрогеноподобни нежелани ефекти) би могла да включва MRA еплеренон (50–100 mg/ден). Напротив, в проучване PATHWAY-2 беше показано, че амилорид (10–20 mg/ден) има еднаква понижаваща ВР ефективност с тази на спиронолактон (25–50 mg дневно).³⁵⁷ Трябва да се подчертае, че при пациенти с намалена eGFR и базални нива на калий > 4.5 mmol/L трябва да се има предвид същата степен на повишено внимание. В проучване PATHWAY-2 е направена оценка и на бизопролол (5–10 mg/дневно) или доксазозин с модифицирано освобождаване (4–8 mg/ден), като алтернатива на спиронолактон. Нито един от тях не е бил толкова ефективен, колкото спиронолактон, но те все пак са понижали значимо ВР спрямо плацебо след добавянето им към основното лечение при резистентна хипертония.³¹⁰ И така, съществува доказателствена основа на лечението с бизопролол и доксазозин при резистентна хипертония, когато спиронолактон е противопоказан или не се толерира. Директните вазодилататори, като хидралазин или миноксидил, се използват рядко, защото те могат да причинят тежка задръжка на течности и тахикардия.

В процес на проучване са нови антихипертензивни лекарства (донори на натриев оксид, антагонисти на вазопресин, инхибитори на алдостерон синтезата, неутрални ендопептидазни инхибитори и ендотелинови антагонисти).³⁸⁸

8.2. Вторична хипертония

Вторичната хипертония е хипертония дължаща се на идентифицируема причина, която може да бъде лечима с намесата специфична за съответната причина. Високото ниво на суспекция и ранното откриване на вторични причини за хипертония са важни, защото намесите биха могли да доведат до излекуване, особено при по-млади пациенти [напр. коригираща хирургия при аортна коарктация, ренална ангиопластика при по-млади пациенти с фибромускулна дисплазия на бъбречната артерия, обратно развитие на ендокринна причина за хипертония (напр. чрез отстраняване на надбъбречен аденон) или лекарствено лечение на моногенно заболяване засягащо специфичен чувствителен на лекарства йонен канал (напр. селективна употреба на амилорид при синдром на Liddle)]. Намесите, които лекуват причината за вторична хипертония по-късно през живота е по-малко вероятно да доведат до излекуване (т.е. да премахнат необходимостта от антихипертензивни назначения), защото дълготрайната хипертония води до увреждания на съдовете и други органи, които поддържат повишеното ВР, но намесата е все още важна, защото тя води често до много по-добър контрол на ВР с по-малко лекарства.

Таблица 25: Характеристики на пациентите, които трябва да породят съмнение за вторична хипертония

Характеристика
По-млади пациенти (<40 години) със степен 2 хипертония или начало на всякаква степен хипертония в детството
Остро влошаваща се хипертония при пациенти с предшества документирани хронична стабилна нормотония
Резистентна хипертония (вижте раздел 8.1)
Тежка (степен 3) хипертония или спешни хипертонични състояния (вижте раздел 8.3)
Наличие на обширно НМОД
Клинични или биохимични признаци насочващи към ендокринни причини за хипертония или СКД
Клинични признаци насочващи към обструктивна сънна апнея
Симптоми насочващи към феохромоцитом или фамилна анамнеза за феохромоцитом

СКД = хронично бъбречно заболяване; НМОД = хипертонично органно увреждане.

Таблица 26: Чести причини за вторична хипертония

Причина	Честота при пациентите с хипертония	Насочващи симптоми и признаци	Скринингови изследвания
Обструктивна сънна апнея	5–10%	Хъркане; затлъстяване (среща се и без затлъстяване); сутришно главоболие; сънливост през деня	Ерworth скор и амбулаторна полиграфия
Бъбречно-паренхимна болест	2–10%	Най-често безсимптомна; диабет; хематурия, протеинурия, никтурия; анемия бъбречна маса при поликистично СКД при възрастни	Плазмен креатинин и електролити, eGFR; експресно изследване на урината за кръв и белтък, отношение албумин:креатинин в урината; бъбречен ултразвук
Реноваскуларна болест			
Атеросклеротична реноваскуларна болест	1–10%	По-възрастни; разпространена атеросклероза (особено PAD); диабет; тютюнопушене; рекурентен внезапен белодробен едем; абдоминален шум	Дуплекс Doppler на бъбречната артерия или СТ ангиография, или MR ангиография
Фибромускулна дисплазия		По-млади; по-честа при жени; абдоминален шум	
Ендокринни причини			
Първичен алдостеронизъм	5 – 15%	Обикновено безсимптомен; мускулна слабост (рядко)	Плазмен алдостерон и ренин и отношение алдостерон:ренин; хипокалиемия (при малцинство); да се има предвид, че хипокалиемията може да намали алдостероновите нива
Феохромоцитом	<1%	Епизодична симптоматика (5-те "П"): пароксизмална хипертония, пулсиращо главоболие, потене, палпитации и преbledняване; лабилно ВР; вълни на ВР провокирани от лекарства (напр. бета-блокери, метоклопрамид, симпатомиметици, опиати и трициклически антидепресанти)	Плазмени или фракционирани метанефрини в 24 h урина
Синдром на Cushing	<1%	Лице като месечина, централен тип затлъстяване, кожна атрофия, стрии и протривания; диабет; хронична употреба на стероиди	Свободен кортизол в 24 h урина
Тиреоидно заболяване (хипер- или хипотиреоидизъм)	1 – 2%	Признаци и симптоми на хипер- или хипотиреоидизъм	Изследвания на тиреоидната функция
Хиперпаратиреоидизъм	<1%	Хиперкалциемия, хипофосфатемия	Паратиреоиден хормон, Ca ²⁺
Други причини			
Коарктация на аортата	<1%	Обикновено се открива в детска или юношеска възраст; различно ВР (≥20/10 mmHg) между горни-долни крайници и/или между дясно-лява ръка и забавена радиално-феморална феморална пулсация; нисък ABI; междускапуларен шум на изтласкване; назъбване на ребрата в рентгена на гръдния кош	Ехокардиограма

ABI = индекс глезен-мишница; ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; СТ = компютърна томография; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; MR = (ядрено) магнитен резонанс; PAD = периферна артериална болест.

Таблица 27: Честота и типични причини за вторична хипертония ав зависимост от възрастта

Възрастова група	Процент пациенти с подлежаща причина	Типични причини
Деца (<12 години)	70–85	<ul style="list-style-type: none"> Бъбречно-паренхимна болест Коарктация на аортата Моногенни болести
Юношеска възраст (12–18 години)	10–15	<ul style="list-style-type: none"> Бъбречно-паренхимна болест Коарктация на аортата Моногенни болести
Млади възрастни (19–40 години)	5–10	<ul style="list-style-type: none"> Бъбречно-паренхимна болест Фибромускулна дисплазия (особено при жени) Недиагностицирани моногенни болести
Средна възраст (41–65 години)	5–15	<ul style="list-style-type: none"> Първичен алдостеронизъм Обструктивна сънна апнея Синдром на Cushing Феохромоцитом Бъбречно-паренхимна болест Атеросклеротична реноваскуларна болест
По-стари (>65 години)	5–10	<ul style="list-style-type: none"> Атеросклеротична реноваскуларна болест Бъбречно-паренхимна болест Заболяване на щитовидната жлеза

Има съобщения, че честотата на вторичната хипертония е 5–15%³⁹⁶ от лицата с хипертония. Скринирането на всички хипертоници за вторична хипертония не е оправдано и икономически изгодно; все пак, има някои пациентски характеристики, които подсказват кои е по-вероятно да имат вторична хипертония и при кои трябва да се вземе предвид скрининг след потвърждаване, че ВР е повишено с АВРМ (Таблица 25).

Описанието на подробното клинично поведение при специфични причини за вторична хипертония е извън обхвата на тези препоръки. Все пак, по-честите причини за вторична хипертония, клиничната анамнеза и скрининговите изследвания са дадени в Таблица 26, а типичното възрастово разпределение на тези причини за вторична хипертония е показано в Таблица 27. Прегледът на тези таблици показва, че повечето скрининги могат да бъдат осъществени чрез изследване на урина и кръв, абдоминален ултразвук и ехокардиография.

Препоръчва се насочване към специализиран център за допълнителни изследвания с цел потвърждаване на suspectна диагноза за вторична хипертония и клинично овладяване. Други причини за вторична хипертония дължаща се на лекарства и вещества, както и на по-редки моногенни причини, са описани по-долу и са обобщени в Таблицы 28 и 29.

8.2.1. Лекарства и други вещества, които могат да причинят вторична хипертония

Предписани лекарства и други вещества могат да причинят достатъчно покачване на ВР, така че да събудят подозрение за вторична хипертония³⁹⁷ (Таблица 28). Съответно, внимателната анамнеза на употребяваните лекарства има важно значение, когато се обсъжда диагноза вторична хипертония. Нещо повече, други често използвани лекарства, като нестероидни противовъзпалителни средства или глюкокортикостероиди могат да антагонизират антихипертензивния ефект на

Таблица 28: Лекарства и други вещества, които могат да повишат кръвното налягане³⁹⁷

Лекарство/вещество	
Перорално контрацептивно хапче	Особено съдържащите естроген; причиняват хипертония при ~5% от жените, обикновено лека, но може да бъде и тежка
Хапчета за отслабване	Например, фенилпропаноламин и сибутрамин
Назални деконгестанти	Например, фенилефрин хидрохлорид и нафазолин хидрохлорид
Стимуланти	Амфетамин, кокаин и екстази; тези вещества обикновено причиняват по-скоро остра, а не хронична хипертония
Ликорис	Хроничната прекомерна употреба на ликорис наподобява хипералдостеронизъм чрез стимулация на минералкортикоидния рецептор и инхибиране на кортизоловия метаболизъм
Имуносупресивни лекарства	Например, циклоспорин А (такролимус има по-слаб ефект върху ВР, а рапамицин няма почти никакъв ефект върху ВР) и стероиди (напр. кортикостероиди и хидрокортизон)
Антиангиогенни онкологични средства	Има съобщения, че антиангиогенни лекарства, като VEGF инхибитори (напр. бевацизумаб), инхибитори на тирозин киназата (напр. сунитиниб) и сорафениб, повишават ВР
Други лекарства и вещества, които могат да повишат ВР	Анаболни стероиди, еритропоетин, настероидни противовъзпалителни средства и билкови лекарства (напр. ефедрин и ма хуанг)

ВР = кръвно налягане; VEGF = съдов ендотелен растежен фактор.

Таблица 29: Редки генетични причини за вторична хипертония

Състояние	Фенотип	Механизъм и ефект
Синдром на Liddle	Хипокалиемия, метаболитна алкалоза, ниска PRA или PRC, ниска PAC	Повишена активност на рено-тубуларния ENaC: отговаря на лечение с амилорид
Видим минералкортикоиден излишък	Хипокалиемия, метаболитна алкалоза, ниска PRA или PRC, ниска PAC	Намален 11 β -дехидрогеназа изоензим 2
Синдром на Gordon	Хипокалиемия, метаболитна ацидоза, ниска PRA или PRC, ниска PAC	Свърхактивност на котранспортьора на натриев хлорид
Синдром на Geller	Хипокалиемия, метаболитна алкалоза, ниска PRA или PRC, ниска PAC	Агонистичен ефект на прогестерона върху минералкортикоидния рецептор
Лечима с глюкокортикоиди хипертония	Хипокалиемия, метаболитна алкалоза, ниска PRA или PRC и повишена PAC	Химера на CYP11 β 1 до CYP11 β 2 ген: отговор към лечение с глюкокортикоиди

ENaC = епителен натриев канал; PAC = плазмена концентрация на алдостерон; PRA = плазмена ренинова активност; PRC = плазмена ренинова концентрация.

антихипертензивните назначения при пациенти лекувани за хипертония и могат да допринесат за загуба на контрол на ВР.

8.2.2. Генетични причини за вторична хипертония

Генетичните причини за вторична хипертония се дължат обикновено на заболявания засягащи един ген (вижте раздел 6).^{194,195} Те са редки, но важни причини за вторична хипертония, защото идентификацията на причината може да насочи към специфично лекарствено лечение (Таблица 29).^{194,195} Общи признаци на тези генетични нарушения са, че те обикновено се представят с хипертония при деца, подрастващи или млади възрастни и повечето моногенни заболявания предизвикват хипертония чрез увеличаване на бъбречната тубуларна реабсорбция на натрий. Така, те са обикновено свързани с потисната плазмена ренинова концентрация (PRC) или плазмена ренинова активност (PRA), което е необичайно при по-млади пациенти и особено при тези лекувани с антихипертензивни лекарствени средства (напр. RAS блокери, CCBs или диуретици), за които се очаква да повишат PRC или PRA. И така, намирането на потисната PRC или PRA, особено на фона на приемане на тези лекарства, трябва да породви съмнение за вторична хипертония, поради състояние на задръжка на сол. Важно е, че специално бета-блокери, но и нестероидните противовъзпалителни лекарства, алфа-метилдопа или клонидин потискат PRC и PRA. Тези лекарства трябва да бъдат спрени (ако е клинично допустимо) за най-малко 2 седмици преди измерване на PRC или PRA.

8.3. Хипертонична неотложност и спешност

Хипертоничните спешности са ситуации, при които тежката хипертония (степен 3) е свързана с остро HMOD, което е често животозастрашаващо и налага незабавна, но внимателна намеса за понижаване на ВР, обикновено с венозна (i.v.) терапия.³⁹⁸ За величината на полученото органно увреждане, темпът и големината на покачване на ВР може да бъде поне толкова важен, колкото абсолютното ниво на ВР.³⁹⁹ Типични клинични картини на хипертонична спешност са:

- Пациенти с малигна хипертония, характеризираща се с тежка хипертония (обикновено степен 3) придружена от фундоскопски промени (пламъковидни хеморагии и/или папилоедем), микроангиопатия и дисеминирана интраваскуларна коагулация, която може да бъде придру-

жена и от енцефалопатия (в около 15% от случаите),⁴⁰⁰ остра сърдечна недостатъчност и остро влошаване на бъбречната функция. Отличителен белег на това състояние е фибриноидна некроза на малките артерии в бъбреците, ретината и мозъка. Терминът „малигна“ отразява много лошата прогноза на това състояние, ако бъде оставено без лечение.^{401–404}

Таблица 30: Диагностичен процес при пациенти суспектни за спешно хипертонично състояние

Изследвания общи за всички потенциални причини
Фундоскопията е решаваща част от диагностичния процес
12-канална ECG
Хемоглобин, тромбоцити, фибриноген
Креатинин, eGFR, електролити, LDH, хаптоглобин
Отношение албумин:креатинин в урината; микроскопско изследване на урината за еритроцити, левкоцити, седимент.
Тест за бременност при жени в детородна възраст.
Специфични изследвания при показание
Тропонин, СК-МВ (при суспектно сърдечно участие, напр. остра гръдна болка или остра сърдечна недостатъчност) и NT-proBNP
Рентген на гръдния кош (обемно обременяване)
Ехокардиография (аортна дисекция, сърдечна недостатъчност или исхемия)
СТ ангиография на гръдния кош и/или корема при суспектно остро аортно заболяване (напр. аортна дисекция)
СТ или MRI на мозъка (участие на нервната система)
Бъбречен ултразвук (бъбречно увреждане или суспектна стеноза на бъбречна артерия)
Скрининг за наркотици в урината (подозрение за употреба на метамфетамини или кокаин)

СК-МВ = креатин киназа-мускул/мозък; СТ = компютърна томография; ECG = електрокардиограма; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; LDH = лактат дехидрогеназа; MRI = образна диагностика с (ядрено) магнитен резонанс; NT-proBNP = N-терминален про-B натриуретичен пептид.

Таблица 31: Спешни хипертонични състояния налагащи незабавно понижаване на кръвното налягане чрез венозна лекарствена терапия

Клинична картина	Таргетно време и таргетни показатели за понижаване на ВР	Лечение на първи избор	Алтернативно лечение
Малигна хипертония с или без остра бъбречна недостатъчност	Няколко часа Понижаване на MAP с 20–25%	Лабеталол Никардипин	Нитропрусид Урапидил
Хипертонична енцефалопатия	Незабавно понижаване на MAP с 20–25%	Лабеталол, никардипин	Нитропрусид
Остро коронарно събитие	Незабавно понижаване на SBP до <140 mmHg	Нитроглицерин, лабеталол	Урапидил
Остър кардиогенен белодробен едем	Незабавно понижаване на SBP до <140 mmHg	Нитропрусид или нитроглицерин (с бримков диуретик)	Урапидил (с бримков диуретик)
Остра аортна дисекация	Незабавно понижаване на SBP до <120 mmHg И на сърдечната честота до <60 bpm	Есмолол и нитропрусид или нитроглицерин или никардипин	Лабеталол ИЛИ метапролол
Еклампсия и тежка прееклампсия/HELLP	Незабавно понижаване на SBP до <160 mmHg И на DBP до <105 mmHg	Лабеталол или никардипин и магнезиев сулфат	Да се вземе предвид раждане

ВР = кръвно налягане; bpm = удара в минута; DBP = диастолично кръвно налягане; HELLP = хемолитиза, повишени чернодробни ензими и ниски тромбоцити; i.v. = венозен/а/о/и; MAP = средно артериално налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

- Пациенти с тежка хипертония свързана с други клинични състояния, които най-често се нуждаят от бързо понижаване на ВР, напр. остра аортна дисекация, остра миокардна исхемия или остра сърдечна недостатъчност.
- Пациенти с внезапно настъпила тежка хипертония, дължаща се на феохромоцитом, свързана с органно увреждане.
- Бременни жени с тежка хипертония или прееклампсия (вижте раздел 8.9.1).

Най-честите спешни симптоми зависят от засегнатите органи, но могат да включват главоболие, зрителни нарушения, гръдна болка, диспнея, виене на свят и други прояви на неврологичен дефицит. При пациенти с хипертонична енцефалопатия появата на сомнолентност, летаргия, тонично-клонични гърчове и кортикална слепота могат да предшестват загубата на съзнание; фокалните неврологични лезии обаче са редки и трябва да породят съмнение за инсулт.

Острият инсулт, особено интрацеребралната хеморагия, когато е свързана с тежка хипертония, се нарича често хипертонична спешност, но сега се препоръчва да се внимава с остро понижаване на ВР в спешните условия на остър инсулт (вижте раздел 8.15).

Терминът „хипертонична неотложност“ се използва за описание и на тежка хипертония при представящи се в спешното звено пациенти, които нямат клинични данни за остро НМОД.⁴⁰⁵ Въпреки че при тези пациенти е необходимо понижаване на ВР, при тях обикновено няма нужда от хоспитализация, а понижаването на ВР се постига най-добре с перорални лекарства, в съответствие с алгоритъма на лекарствено лечение представен във *Фигура 4*. Все пак, при тези пациенти е необходимо своевременно извънболнично проследяване цел потвърждаване, че тяхното ВР навлиза във фаза на контрол.

Острите и тежки покачвания на ВР могат понякога да бъдат провокирани от приемане на симпатомиметици, като метаамфетамин или кокаин. Това може да доведе до хипертонична спешност, когато има данни за остро НМОД.

Подчертава се, че много пациенти в спешното звено с остра болка или дистрес могат да получат остро повишение на ВР, което възстановява нормалните си стойности пред всичко скоро след облекчаване на болката и дистреса, а не след специфична намеса за понижаване на ВР.

Диагностичният подход при пациенти със суспекция за хипертонична спешност е показан в *Таблица 30*.

8.3.1. Остра намеса при хипертонична спешност

Като изключим острото понижаване на ВР при инсулт, няма RCTs направили оценка на различни лечебни стратегии при хипертонична спешност. Основни съображения при определяне на лечебната стратегия са:

- (1) Уточняване на засегнатите таргетни органи, дали те се нуждаят от специфична намеса различна от понижаването на ВР и дали има провокираща причина за острото покачване на ВР, която би могла да повлияе на лечебния план (напр. бременност);
- (2) Препоръчвана времева рамка и величина на редуциране на ВР необходими за безопасно понижаване на ВР;
- (3) Необходим вариант на антихипертензивно лечение. Що се отнася до лекарственото лечение при хипертонична спешност, идеален вариант е i.v. лечение с лекарство с кратък полуживот, което позволява внимателно следене на антихипертензивния отговор към лечението в клинична обстановка с възможности за по-пряко наблюдение със системи за непрекъснато хемодинамично наблюдение.

Препоръчаните варианти на лекарствено лечение при специфични хипертонични спешности 398,406 са показани в *Таблица 31*, а в *Таблица 32* е показан разширен кръг от възможни лекарствени избори³⁹⁸. Не се препоръчва бързо неконтролирано понижаване на ВР, тъй като то може да доведе до усложнения.³⁹⁷

Макар че при повечето хипертонични спешности се препоръчва i.v. приложение на лекарствата, пероралната терапия с ACE инхибитори, ARBs или бета-блокери понякога е много ефективна при малигна хипертония, защото рениновата система е активирана от бъбречна исхемия. Все пак, трябва да се използват ниски начални дози, защото тези пациенти могат да бъдат много чувствителни към посочените средства, а лечението трябва да се осъществява в болница. Съществуват допълнителни изчерпателни детайли върху клиничното поведение при хипертонични спешности.³⁹⁸

8.3.2. Прогноза и проследяване

Преживяемостта на пациенти с хипертонични спешности се подобри драматично през последните десетилетия,⁴⁰⁷ но тези пациенти остават с висок риск^{408,409} и трябва да бъдат скринирани за вторична хипертония (вижте раздел 8.2).

Таблица 32: Видове лекарства, дози и характеристики за лечение на спешни хипертонични състояния

Лекарство	Начало на действие	Продължителност на действие	Доза	Противопоказания	Нежелани реакции
Есмолол	1–2 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg болус; 50–300 mg/kg/min в непрекъсната инфузия	Втора или трета степен AV блок, систолна сърдечна недостатъчност, астма, брадикардия	Брадикардия
Метопролол	1–2 min	5–8 h	15 mg i.v., обикновено се прилага доза от 5 mg i.v., която при нужда се повтаря през 5-min интервали	Втора или трета степен AV блок, систолна сърдечна недостатъчност, астма, брадикардия	Брадикардия
Лабеталол	5–10 min	3–6 h	0.25–0.5 mg/kg; 2–4 mg/min до достигане на таргетното BP, след това 5–20 mg/h	Втора или трета степен AV блок, систолна сърдечна недостатъчност, астма, брадикардия	Бронхоспазм, брадикардия на плода
Фенолдопам	5–15 min	30–60 min	0.1 µg/kg/min, дозата се повишава през 15 min до достигане на таргетното BP	Повишено внимание при глаукома	
Клевидипин	2–3 min	5–15 min	2 mg/h, дозата се повишава с 2 mg/h през 2 min до достигане на таргетното BP		Главоболие, рефлекторна тахикардия
Никардипин	5–15 min	30–40 min	5–15 mg/h в непрекъсната инфузия, начална доза 5 mg/h, повишаване с 2.5 mg на всеки 15–30 min до достигане на таргетното BP, след което намаляване до 3 mg/h	Чернодробна недостатъчност	Главоболие, рефлекторна тахикардия
Нитроглицерин	1–5 min	3–5 min	5–200 mg/min, повишаване с 5 mg/min на всеки 5 min		Главоболие, рефлекторна тахикардия
Нитропрусид	Незабавно	1–2 min	0.3–10 mg/kg/min, повишаване с 0.5 mg/kg/min на всеки 5 min до достигане на таргетното BP	Чернодробна/бъбречна недостатъчност (относителни)	Цианидна интоксикация
Еналаприлат	5–15 min	4–6 h	0.62–1.25 mg i.v.	Анамнеза за ангиоедем	
Урапидил	3–5 min	4–6 h	12.5–25 mg болусна инжекция; 5–40 mg/h в непрекъснатата инфузия		
Клонидин	30 min	4–6 h	150–300 µg i.v. за 5–10 min		Седация, ребаунд-хипертония
Фентоламин	1–2 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg болусна инжекция ИЛИ 50–300 µg/kg/min в непрекъснатата инфузия		Тахиаритмии, гръдна болка

AV = атриовентрикуларен; BP = кръвно налягане; i.v. = венозен/а/о/и.

След изписване от болница, когато BP е достигнало безопасни и стабилни нива на фона на перорална терапия, ние препоръчваме чести, най-малко ежемесечни посещения в специализирано звено до постигане на оптимално таргетно BP, а след това дългосрочно проследяване от специалист.

8.4. Хипертония на бялата престилка

Както беше обсъдено в раздел 4, хипертонията на бялата престилка се дефинира като повишено офисно BP при нормално извън-офисно BP. Хипертония на бялата престилка може да има при много хора с повишено офисно BP, най-често със степен 1 хипертония и при много възрастни хора (>50%). В сравнение с нормотензивните хора, хипертонията на бялата престилка е свързана с повишена честота на дисметаболични рискови фактори и безсимптомно органно ув-

реждане. Тя е свързана и с по-висок риск от развитие на диабет тип 2 и на трайна хипертония, както и като цяло повишен риск от CV събития.^{68,410–412} Препоръчва се при лица с хипертония на бялата престилка да се направи точна оценка на техния CV рисков профил, включително търсене на HMOD. Офисното и извън-офисното BP (домашно, и амбулаторно BP) трябва да се регистрират често, напр. през интервали по-малки от 2 години. Лечението трябва да вземе предвид промени в начина на живот с цел намаляване на повишения CV риск.^{85,86,89}

Не е решено, дали пациентите с хипертония на бялата престилка трябва да получават или не трябва да получават антихипертензивни лекарства. Има доказателства, че при хипертония на бялата престилка антихипертензивните лекарства ефективно и постоянно понижават офисното BP, без едновременно понижаване (всъщност, даже леко

повишаване) на стойностите на амбулаторното ВР.^{413,414} Дали тези промени в ВР водят до CV протекция не е въпрос изследван в проучвания за клиничен изход с достатъчна статистическа сила и остава без отговор. Трябва да се има предвид обаче, че лицата с хипертония на бялата престилка без съмнение са били добре представени в изпитвания документиращи протективния ефект на антихипертензивните лекарства,⁴¹⁵ особено в тези, които са насочени към състояния, при които хипертонията на бялата престилка е по-честа, като степен 1 хипертония или хипертония при по-стари пациенти. В скоросен субанализ на изпитване HYVET на много старите хора с хипертония се съобщава, че хипертония на бялата престилка обхваща 55% от изпитваната популация.⁴¹⁶ И така, антихипертензивно лекарствено лечение не може окончателно да бъде изключено при пациенти с хипертония на бялата престилка и може да се има предвид, особено при лица с хипертония на бялата престилка с по-висок CV рисков профил, като тези с НМОД, несигурен модел на нормално извънофисно ВР (т.е. нормално амбулаторно, но не и домашно ВР и обратното) или персистици повишени стойности на офисното ВР при повторни посещения.⁴¹⁷⁻⁴²⁰ Не се съобщава за допълнителен CV риск при пациенти, при които хипертония на бялата престилка се получава единствено в резултат на зависима от лечението нормализация на извън-офисното ВР.^{418,421} И така, дали при това състояние има полза от повишаване на дозата на съществуващия режим на лекарствено лечение (с цел постигане на нормализация и на офисното ВР) все още подлежи на уточняване.

8.5. Маскирана хипертония

Както е написано в раздел 4.7.2, маскирана хипертония се дефинира при хора, чието ВР е нормално в офиса, но е повишено при извън-офисни измервания на ВР. Такива хора обикновено имат дисметаболични рискови фактори и безсимптомно органно увреждане, което е значително по-често, отколкото при истински нормотензивните лица.^{93,410-412,422} Диагностицирането на маскирана хипертония е предизвикателно, тъй като повечето програми правещи скрининг за хипертония използват офисно измерване на ВР, което е нормално при тези лица. Маскираната хипертония е по-честа при по-млади, отколкото при по-стари индивиди и при тези с офисно ВР в граничния хипертоничен диапазон (т.е. 130–139/80–89 mmHg). Тя се среща рядко при хора с офисно ВР <130/80 mmHg. Маскираната хипертония е свързана с прогресия към постоянна офисна хипертония, повишена честота на развитие на диабет тип 2 и наличие на НМОД. Дългосрочният риск от фатални и нефатални CV събития приближава този при пациенти с постоянна хипертония.^{68,81,93,95,423} При пациенти с маскирана хипертония трябва да се направи точна начална оценка на CV рисков профил. След това, CV рисковите фактори (включително органно увреждане, а в идеалния случай домашно и амбулаторно ВР) трябва да бъдат периодично контролирани. Фактори, допринасящи за извън-офисно повишаване на ВР (напр. тютюнопушене), трябва да бъдат отстранени и да се направят промени в начина на живот с цел подобряване на нивата на извън-офисното ВР. Отражението на антихипертензивното лекарствено лечение върху CV клиничен изход при хора с маскирана хипертония никога не е проучвано. Независимо от това, трябва да се има предвид лечение с антихипертензивни лекарства, защото тези пациенти са с

повишен CV риск, често имат НМОД, а неблагоприятното прогностично значение на повишеното извън-офисно ВР е добре документирано.^{68,74}

8.6. Маскирана неконтролирана хипертония

MUCH настъпва при някои лекувани пациенти, при които офисното ВР изглежда контролирано до препоръчаните таргетни стойности на ВР, но е повишено и следователно неконтролирано според извън-офисните му измервания (ABPM или HBPM).⁸⁴ Базиран на регистри проучвания в Испания подсказват, че MUCH се среща при цели 30% от лекуваните хипертензивни пациенти⁸⁴ и се среща по-често при наличие на коморбидности, като диабет и СКД, както и при лицата с най-висок риск. Нещо повече, MUCH намира израз по-често в лош контрол на нощните, а не толкова на дневните налягания в ABPM. Понастоящем, няма данни от изпитвания за клиничен изход при пациенти с MUCH; въпреки това, като се има предвид високия им CV риск, трябва да се пристъпи към повишаване на лечебните дози с цел по-добър контрол на офисното и извън-офисното ВР.⁸⁴

Поведение при хипертония на бялата престилка

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с хипертония на бялата престилка се препоръчва да се направят промени в начина на живот целящи намаляване на CV риск, както и редовно проследяване с периодично мониториране на ВР извън офиса.	I	C
При пациенти с хипертония на бялата престилка: • Лекарствено лечение може да се вземе предвид при лица с данни за НМОД или при които CV е висок или много висок. • Не се препоръчва рутинно лекарствено лечение.	IIb	C
	III	C
Поведение при маскирана хипертония		
Препоръки		
При маскирана хипертония се препоръчват промени в начина на живот целящи понижаване на CV риск и редовно проследяване, включително периодично мониториране на извън-офисното ВР.	I	C
При маскирана хипертония трябва да се вземе предвид лекарствено лечение с цел нормализация на извън-офисното ВР, на базата на прогностичното значение на извън-офисните повишения на ВР.	IIa	C
При лекувани пациенти с недобър контрол на извън-офисното ВР (т.е. маскирана неконтролирана хипертония) трябва да се вземе предвид постепенно повишаване на антихипертензивните лекарства, поради високия CV риск при тези пациенти.	IIa	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ВР = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов; НМОД = хипертонично органно увреждане.

8.7. Хипертония при по-млади възрастни (<50 години)

Честотата на хипертонията нараства с възрастта. По-голямата част от хипертонията в рамките на възрастта се дължи на систолна хипертония; все пак, покачванията на DBP и изолираната диастолна хипертония, са по-чести при по-млади, отколкото при по-стари пациенти.²¹¹ При по-млади пациенти (<50 години) има по-голяма вероятност за откриване на вторична хипертония, като при тях тя може да достигне 10% и не трябва да се пропуска, особено при тези с по-тежка хипертония (вижте раздел 3).

Всички по-млади възрастни със степен 2 или по-тежка хипертония трябва да получат препоръки за начин на живот и лекарствено лечение, което се отнася и за високорисковите по-млади възрастни със степен 1 хипертония (т.е. с HMOD, CVD, диабет, СКД или тези с висок CVD риск, въпреки че при по-млади хора CV е често подценен в по-краткосрочен план, например 10 години).³⁵

Съществува противоречие дали по-млади възрастни с неусложнена степен 1 хипертония трябва да бъдат лекувани, поради очевидните трудности да бъдат проведени конвенционални изпитвания за клиничен изход при по-млади възрастни, при които събития настъпват едва след много години.⁴²⁴ При по-стари пациенти има слаби съмнения, че лекуването на стадий 1 хипертония, дори тези с нисък-умерен риск, намалява CV заболяемост и смъртност.⁴²⁵ Освен това, продължителните епидемиологични проучвания демонстрират ясна връзка между BP и дългосрочния риск от CV събития и смърт при млади пациенти с BP >130/80 mmHg.^{424,426} Нещо повече, ранното лечение²³ може да предотврати по-тежка хипертония⁴²⁷ и развитие на HMOD, което може и да не е напълно обратимо при по-късно лечение. Така, въпреки липсата на доказателства от RCT демонстриращи ползи от лечение при по-млади възрастни с неусложнена степен 1 хипертония, лечението с антихипертензивни средства може да се приеме за разумно. Ако бъде взето решение да не се предлага лечение или лечението бъде отказано, трябва да бъде предписана промяна в начина на живот, а дългосрочното проследяване е важно, тъй като BP неотменно ще се повиши. При по-млади пациенти с хипертония лекувани с антихипертензивни лекарства офисното BP трябва да бъде понижено до $\leq 130/80$ mm при добра поносимост към лечението. При пациенти с по-висок риск трябва да се вземат предвид и други намеси, напр. статини или анти тромбоцитна терапия (вижте раздел 7.2.5).

8.7.1. Изолирана систолна хипертония при младите

Някои млади здрави лица и по специално мъже могат да се представят с изолирана степен 1 хипертония (т.е. брахиално SBP ≥ 140 –159 mmHg при нормално DBP <90 mmHg), а тя може да бъде установена на фонан на нормално централно аортно SBP, поради прекомерно усилване на периферното систолно налягане.⁴²⁸ Не е ясно, дали изолираната систолна хипертония в контекста на нормално аортно налягане е доброкачествена. Скорешно изследване на проспективни данни от Chicago Heart Association Detection Project е установило, че млади мъже с изолирана систолна хипертония са имали CV риск подобен на този при лица с високо-нормално BP и че изолираната систолна хипертония при младите е тясно свързана с тютюнопушене.⁴²⁹ На базата на сегашните

доказателства, тези млади индивиди трябва да получат препоръки за промени в начина на живот (преди всичко отказ от тютюнопушене); дали те трябва да получат лекарствено лечение е неясно, но при тях е категорично необходимо дългосрочно проследяване, тъй като много от тях ще развият постоянна хипертония.⁴³⁰

8.8. Хипертония при по-стари пациенти (възраст ≥ 65 години)

Честотата на хипертонията нараства с възрастта и достига ~60% след навършване на 60 години и ~75% след навършване на 75 години. За целите на тези препоръки, като по-стари се определят хората ≥ 65 години, а като много стари тези ≥ 80 години.

Дълги години напредналата възраст беше преграда за лечението на хипертонията, поради опасения за потенциално лоша поносимост и дори вредни ефекти на антихипертензивните намеси при лица, при които механизмите съхраняващи хомеостазата на BP и перфузията на жизнените органи може да е по-често нарушена. Този подход не е правилен, защото RCTs показаха, че при стари и много стари пациенти антихипертензивното лечение намалява CV заболяемост, както CV и общата смъртност^{220,431} (вижте раздел 7). Освен това, беше установено, че то е съпроводено от добра поносимост. Все пак, по-старите пациенти по-често имат придружаващи заболявания, като бъбречно увреждане, атеросклеротични съдови заболявания и постурална хипотония, които могат да бъдат влошени при прилагане на понижаващи BP лекарства. По-старите пациенти често вземат и други лекарства, които могат да имат неблагоприятно взаимодействие с използваните за постигане на контрол на BP. Друго важно предупреждение е, че RCTs не са включвали много немощни пациенти, зависими пациенти и пациенти с постурална хипотония. По тази причина е несигурно, дали и до каква степен тези пациенти биха имали полза от антихипертензивно лечение в контекста на коморбидностите си и намалената очаквана преживяемост. Така, при по-стари хипертензивни пациенти лечението е съпроводено от повече трудности, отколкото при по-млади лица, защото решението за лечение на хипертонията трябва да отчита клиничното състояние на пациента, придружаващото лечение и физическата немощ. С други думи, възрастта сама по себе си не трябва никога да бъде бариера пред лечението, защото високото BP е важен рисков фактор, дори и в най-напредналата възраст. Освен това, скорешно проучване при кохорта по-стари пациенти от общото население (включващо и тези с физическа немощ) показва, че по-доброто придържане към антихипертензивното лечение е свързано с намален риск от CV събития и смъртност, дори и във възрастта >85 години (средната е била 90 години).⁴³²

Препоръчва се по-старите пациенти да бъдат лекувани съответно на алоритъма за лечение очертан в раздел 7. При много стари пациенти може да е подходящо лечението да бъде започнато с монотерапия. При всички по-стари пациенти, когато се използва комбинирана терапия, се препоръчва тя да започва с най-ниските налични дози. При всички по-стари пациенти и особено при много стари или немощни пациенти, трябва да се следи внимателно за възможно настъпване на постурално BP, а симптомите най-вероятно свързани с хипотензивни епизоди да бъдат проверени с ABPM. Освен когато са необходими за придружаващи заболявания, бримковите диуретици и алфа-

блокери трябва да се избягват, поради тяхната свързаност с нарастващи падания.^{433,434} Трябва да се прави честа оценка на бъбречната функция с цел откриване на възможно нарастване на серумния креатинин и ограничаване на eGFR в резултат на свързани с ВР намаления на бъбречната перфузия. Лекуването ВР трябва да бъде понижено, ако това се понася, до систолни стойности 130–139 mmHg и диастолни стойности <80 mmHg. Трябва да се избягват стойности на лекуването ВР <130 mmHg. Основно значение при лечението на по-старите и особено на много старите хора има внимателното проследяване за всеки нежелан ефект или проблеми на поносимостта свързани с антихипертензивно лечение, имайки предвид, че нежеланите реакции могат да бъдат по-чести от съобщаваните в RCTs, където специфичната медицинска експертиза и строгото наблюдение на пациента могат да минимизират нежеланите ефекти и проблемите свързани с поносимостта.

Важен проблем представляват немощните, зависими по-стари пациенти, включително тези с ортостатична хипотония. По принцип те са изключвани от RCTs. Изпитване SPRINT показва, че ползите от антихипертензивното лечение са били с разширен обхват включващ рекрутирани пациенти от по-немощния край на спектъра, включително тези със забавена походка.²¹⁵ Това подсказва, че ползата от лечението не се ограничава до физически годни и независими по-стари пациенти; до каква степен обаче антихипертензивното лечение носи полза на по-немощните²¹⁴ и институционализиранни пациенти остава да бъде уточнено.

При някои пациенти най-доброто достижимо ВР може да е по-високо от препоръчвания таргет, но трябва да се признае, че всяко понижение на ВР най-вероятно е уместно и свързано с понижен риск от големи CV събития (особено инсулт и сърдечна недостатъчност) и смърт.

8.9. Жени, бременност, перорална контрацепция и заместителна хормонална терапия

8.9.1. Хипертония и бременност

Хипертоничните нарушения по време на бременност засягат 5–10% от бременностите в целия свят и остават основна причина за майчина, фетална и неонатална заболеваемост и смъртност. Рискът за майката включва отлепване на плацентата, инсулт, полиорганна недостатъчност и дисеминирана интраваскуларна коагулация. При плода има висок риск от интраутеринно забавяне на растежа (25% от случаите на прееклампсия), преждевременно раждане (27% от случаите на прееклампсия), и интраутеринна смърт (4% от случаите на прееклампсия).⁴³⁵

8.9.1.1. Дефиниция и класификация на хипертонията на бременността

Дефиницията на хипертонията през бременността се базира на офисни стойности на ВР, SBP ≥ 140 mmHg и/или DBP ≥ 90 mmHg,^{436,437} и се класифицира като лека (140–159/90–109 mmHg) или тежка ($\geq 160/110$ mmHg), за разлика от конвенционалното степенуване на хипертонията.

Хипертонията на бременността не е една единствена нозологична единица, а включва:

- Предшестваща хипертония: предхожда бременността или се развива преди 20-та гестационна седмица и обикновено персистира повече от 6 седмици пост партум и може да бъде свързана с протеинурия.

- Гестационна хипертония: развива се след 20 гестационна седмица и обикновено изчезва до 6 седмици пост партум.
- Предшестваща хипертония плюс насложена гестационна хипертония с протеинурия.
- Прееклампсия: гестационна хипертония със значима протеинурия (>0.3 g/24 h или ≥ 30 mg/mmol ACR). Настъпва по-често по време на първата бременност, при многоплодна бременност, при мола хидатидоза, при антифосфолипиден синдром или при предшестваща хипертония, бъбречно заболяване или диабет. Често е свързана със забавено развитие на плода, поради плацентарна недостатъчност и е честа причина за преждевременно раждане.⁴³⁸ Единственото лечение при прееклампсия е раждане. Тъй като протеинурията може да бъде късна проява на прееклампсия, тя трябва да се подозира, когато хипертония де ново е придружена от главоболие, зрителни нарушения, болки в корема или патологични лабораторни изследвания, по-специално ниски тромбоцити и/или нарушена чернодробна функция.
- Антенатално неклассифицируема хипертония: този термин се използва, когато ВР е измерено за първи път след 20-та гестационна седмица и не е ясно дали хипертонията е предшестваща. Повторната оценка 6 седмици пост партум ще помогне за разграничаване на предшестващата от гестационната хипертония.

8.9.1.2. Измерване на кръвното налягане през бременността

По време на бременност ВР трябва да бъде измервано в седящо положение (или в ляво странично лежащо положение по време на родовата дейност) с подходящ по размери маншет на нивото на сърцето и използване на тонове на Korotkoff V за DBP. Мануалната аускултация остава златен стандарт за измерване на ВР през бременността, защото автоматичните устройства показват тенденция за отчитане на по-ниско ВР и са ненадеждни при тежка прееклампсия. По време на бременност трябва да се използват само проверени устройства.⁴³⁹ АВРМ превъзхожда офисното измерване на ВР за предсказване на изхода от бременността.⁴⁴⁰ Устройствата за АВРМ препоръчвани за използване през бременността са по-точни от тези използвани за офисно измерване или НВРМ. АВРМ помага за избягване на ненужно лечение за хипертония на бялата престилка и е полезно за подхода при високорискови бременни жени с хипертония и тези с диабетна или хипертонична нефропатия.

8.9.1.3. Изследвания при хипертония на бременността

Основните лабораторни изследвания препоръчвани за проследяване на бременни хипертензивни жени включват анализ на урина, кръвна картина, хематокрит, чернодробни ензими, серумен креатинин и серумна пикочна киселина (повишена при клинично появяна прееклампсия). Хиперурикемията при хипертензивни бременности идентифицира жени с повишен риск от нежелани клинични събития при майката и плода.⁴⁴¹

Всички бременни жени трябва да бъдат изследвани за протеинурия в ранната бременност с цел откриване на предшестващо бъбречно заболяване и във втората половина на бременността като скрининг за прееклампсия. Тест с лентичка $\geq 1+$ трябва да предизвика оценка на ACR в еднократна порция урина, а стойност <30 mg/mmol може надеждно да изключи протеинурия по време на бременността.⁴⁴²

Освен основните лабораторни тестове трябва да се вземат предвид следните изследвания:

- Ултразвуково изследване на бъбреците и надбъбречните жлези и плазмени или уринни проби за фракциониран метанефрин при бременни жени с анамнеза насочваща към феохромоцитом.
- Doppler-ултразвук на утеринните артерии (извършен след 20-та гестационна седмица) с цел откриване на тези с по-висок риск от гестационна хипертония, прееклампсия и интраутеринно забавяне на растежа.⁴⁴³
- Съотношението разтворима fms-подобна тирозин киназа 1:плацентарен растежен фактор ≤ 38 може да бъде използвано за изключване на развитие на прееклампсия през следващата седмица, когато има клинични подозрения.⁴⁴⁴

8.9.1.4. Превенция на хипертония и прееклампсия

Жени с висок или умерен риск от прееклампсия трябва да бъдат посъветвани да приемат 100–150 mg аспирин дневно в периода 12–36 седмица.⁴⁴⁵ Високият риск от прееклампсия включва някои от следните особености:

- Хипертонична болест по време на предишна бременност
 - СКД
 - Автоимунно заболяване, като системен лупус еритематозус или антифосфолипиден синдром
 - Тип 1 или тип 2 диабет
 - Хронична хипертония.
- Умереният риск от прееклампсия включва един или повече от следните рискови фактори:
- Първа бременност
 - Възраст ≥ 40 години
 - Интервал между бременностите > 10 години
 - BMI ≥ 35 kg/m² при първото посещение
 - Фамилна анамнеза за прееклампсия
 - Многоплодна бременност.

8.9.1.5. Клинично поведение при хипертония на бременността

Лека хипертония на бременността (BP 140–159/90–109 mmHg). Целта на лекарственото лечение на хипертонията през бременността е намаляване на майчиния риск; избраните средства обаче трябва да бъдат безопасни за плода. Ползата от лекарственото лечение за майката и плода при хипертония през бременността не е широко проучена, а най-добрите данни са от едно единствено изпитване използвало алфаметилдопа извършено преди 40 години.^{446–448} Допълнително проучване подсказва, че по-стриктният спрямо по-хлабавия контрол на BP през бременността не е показал разлика в риска от нежелани перинатални последици и сериозни усложнения при майката. Вторичен анализ обаче подсказва, че по-стриктният контрол на BP може да понижи риска от развитие на по-тежка хипертония и прееклампсия.⁴⁴⁶

Повечето жени с предшестваща хипертония и нормална бъбречна функция няма да имат тежка хипертония и са с нисък риск от развитие на усложнения по време на бременността. Всъщност, някои от тези жени могат да бъдат в състояние да спрат лекарствата си през първата половина на бременността, поради физиологичен спад на BP. Въпреки оскъдността на данните, европейските насоки^{17,449,450} препоръчват започване на лекарствено лечение:

- (1) При всички жени с персистиращо повишение на BP $\geq 150/95$ mmHg;
- (2) при жени с гестационна хипертония (с или без протеинурия), предшестваща хипертония с наслагване на гестационна хипертония или хипертония със субклинично HMOD, когато BP е $> 140/90$ mmHg.

Жени с предшестваща хипертония могат да продължат текущото си антихипертензивно лечение, но ACE инхибитори, ARBs и директни ренинови инхибитори са противопоказани, поради нежелани последици за плода и новороденото. Метилдопа, лабеталол и CCBs са лекарствата на избор. Бета-блокери могат да предизвикат брадикардия на плода; впоследствие, ако се използват, вида и дозата им трябва да се подберат внимателно, а атенолол е най-доре да се избягва. Диуретична терапия по принцип се избягва, защото при жени развиващи прееклампсия плазменият обем е намален.

Липсват данни определящи оптимални таргетни стойности на BP при лечение на бременни жени. Въпреки това, по прагматични причини е важно, ако е започнато лечение, да се определи таргетна стойност на лечението с цел определяне на количествата лекарства, които да се прилагат. При бременни жени получаващи антихипертензивна терапия се предлага таргетна стойност на BP $< 140/90$ mmHg.

Тежка хипертония на бременността (160/110 mmHg).

Липсва консенсусна дефиниция за тежка хипертония, като стойностите се колебаят в границите 160–180 mmHg/ > 110 mmHg. Работната група 2018 на ESC по сърдечносъдови заболявания по време на бременност⁴³⁵ разглежда SBP ≥ 170 mmHg или DBP ≥ 110 mmHg като спешност при бременна жена, която трябва да бъде хоспитализирана незабавно за лечение. Изборът на антихипертензивно лекарство и пътят му на приложение зависи от очакваният момент на раждане. Трябва да бъде започнато фармакологично лечение с i.v. лабеталол, перорална форма на метилдопа или CCB. Венозният хидралазин вече не е лекарството на избор, тъй като е свързан с повече перинатални нежелани ефекти от други лекарства.⁴⁵¹ Все пак, хидралазин все още се използва, когато други лечебни режими не успеят да осигурят достатъчен контрол на BP. Може да се вземе предвид и урапидил венозно.

При хипертонични кризи, т.е. при пациенти с еклампсия или тежка прееклампсия (с или без хемолиза, повишени чернодробни ензими и тромбоцитопеничен синдром), основно значение имат хоспитализацията и антихипертензивната терапия, а след стабилизиране на състоянието на майката трябва да се обсъди раждане.⁴³⁵ За превенция на еклампсията и лечение на припадъците се препоръчва венозно приложение на магнезиев сулфат. Има консенсус, че BP трябва да се понижи $< 160/105$ mmHg с цел избягване на хипертонични усложнения на майката. И лабеталол, и никардипин се оказват безопасни и ефективни при лечение на тежка прееклампсия, ако е необходима i.v. антихипертензивна терапия.⁴⁵² И в двата случая е необходимо мониториране на сърдечната честота на плода. За да бъде избегната брадикардия на плода, кумулативната доза лабеталол не трябва да надхвърли 800 mg/24 h. Венозният натриев нитропрурид е противопоказан при бременност, защото повишава риска от цианидно отравяне на плода. Лекарство на избор, когато прееклампсията е съпроводена от белодробен едем, е нитроглицерин (глицерил нитрат), приложен под формата на i.v. инфузия на 5 μ g/min, с постепенно покачване през 3–5 min до максимална доза от 100 μ g/min.

Раждане е показано (i) спешно при прееклампсия със зрителни нарушения или нарушения на хемостазата и (ii) през 37-та седмица при безсимптомни жени.⁴⁵³

Кръвно налягане пост партум. Пост партум хипертонията е честа през първата седмица, Може да бъде използвано всяко препоръчвано лекарство в съответствие с алгоритмите за лечение на хипертонията показани в Таблица 4, при след-

ните предупреждения: (i) метилдопа трябва да се избягва, поради риска от постпартална депресия и (ii) трябва да се имат предвид съображенията за избор на лекарства при кърмачки.

8.9.1.6. Хипертония и кърмене

Всички антихипертензивни лекарства приемани от кърмещи майки се екскретират в майчиното мляко. Повечето се намират в много ниски концентрации, с изключение на пропранолол и нифедипин, които са с концентрации в майчиното мляко подобни на тези в плазмата на майката. При кърмещи жени е важно да се направи справка с информацията за предписване.

8.9.1.7. Риск от рецидивирание на хипертоничните нарушения при следваща бременност

Жените получили хипертония през първата си бременност са с повишен риск при следваща бременност. Колкото по-рано е началото на хипертонията през първата бременност, толкова по-висок е рискът от рецидив при следваща бременност.

8.9.1.8. Дългосрочни сърдечносъдови последствия от гестационната хипертония

Жените, които развиват гестационна хипертония или пре-еклампсия, са с повишен риск от хипертония, инсулт и исхемична болест на сърцето в по-късния си живот на възрастни.^{454,455} Показани са модификации в начина на живот с цел избягване на усложнения при последващи бременности и с цел понижаване на бъдещия CV риск на майката. Следователно, на такива пациенти се препоръчват ежегодни посещения при лекар от първичната помощ за проверка на BP и метаболитните фактори.

Има публикувани допълнителни подробности върху подхода към хипертонията и други CV рискови фактори през бременността.⁴³⁵

8.9.2. Перорални контрацептивни хапчета и хипертония

Комбинираните естроген-прогестерон перорални контрацептивни хапчета могат да бъдат свързани с малко, но значимо повишение на BP и развитие на хипертония при около 5% от потребителите.^{456,457} BP обикновено се понижава бързо след спирането на тези хапчета; съответно BP трябва да бъде проследено преди и по време на лечение с перорални контрацептивни средства. Покачането на BP изглежда е свързано с естрогеновото съдържание и е може би по-малко вероятно при перорални контрацептивни средства съдържащи само прогестерон. Постари проучвания са демонстрирали връзка между пероралните контрацептивни средства и венозната тромбоза и венозния тромбоемболизъм, а в по-мака степен и с миокарден инфаркт (особено в комбинация с тютюнопушене) и инсулт.⁴⁵⁸ По-скорошни проучвания с ново поколение перорални контрацептивни хапчета докладват противоречиви резултати. Така, употребата на перорални контрацептиви трябва да отчита рисковете и ползите при индивидуалния пациент. Промените в BP трябва да бъдат преценени внимателно с проследяващи отчитания.⁴⁵⁹ Придружаващите CV рискови фактори (напр. тютюнопушене) трябва да бъдат оценени, а ако BP е повишено не се препоръчва употреба на перорални контрацептивни средства. При такива пациенти трябва да бъдат предложени алтернативни форми на контрацепция. Спирането на комбинираните естроген-прогестерон перорални контрацептиви при жени с хипертония може да подобри контрола на тяхното BP.⁴⁶⁰

8.9.3. Заместителна хормонална терапия и хипертония

Проучвания в напречен срез отдавна са установили, че менопаузата удвоява риска от развитие на хипертония, дори и

Поведение при хипертония по време на бременност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При жени с гестационна хипертония, предшестваща хипертония с насложена гестационна хипертония или с хипертония и субклинично органно увреждане или симптоматика, се препоръчва инициране на лекарствено лечение когато SBP е ≥ 140 mmHg или DBP е ≥ 90 mmHg.	I	C
Във всички останали случаи се препоръчва инициране на лекарствено лечение, когато SBP е ≥ 150 mmHg или DBP е ≥ 95 mmHg.	I	C
Метилдопа, лабеталол и CCBs се препоръчват като лекарства на избор за лечение на хипертония при бременност. ^{447,448}	I	B (метилдопа)
	I	C (лабеталол или CCBs)
ACE инхибитори, ARBs или директни ренинови инхибитори не се препоръчват по време на бременност.	III	C
SBP ≥ 170 mmHg или DBP ≥ 110 mmHg при бременна жена е спешно състояние и се препоръчва хоспитализация.	I	C
При тежка хипертония се препоръчва лекарствено лечение с i.v. лабеталол, метилдопа пер ос или нифедипин.	I	C
Препоръчаното лечение за хипертонична криза е i.v. лабеталол или никардипин и магнезий.	I	C
При прееклампсия придружена от белодробен едем се препоръчва i.v. инфузия на нитроглицерин.	I	C
При жени с гестационна хипертония или лека прееклампсия се препоръчва планово раждане на 37 седмици. ⁴⁵³	I	B
При прееклампсия с отрицателни явления, като зрителни нарушения или нарушения на хемостазата, се препоръчва ускоряване на раждането.	I	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; CCB = калциев антагонист; DBP = диастолично кръвно налягане; i.v. = венозен/a/o/i; SBP = систолно кръвно налягане.

след корекция за фактори като възраст и BMI.⁴⁶¹ Макар че заместителната хормонална терапия съдържа естрогени, няма убедителни доказателства, че значимите покачвания на ВР ще настъпят при иначе нормотонични жени в менопауза поради тази терапия или че ВР ще се покачи допълнително, поради заместителната хормонална терапия при менопаузални жени с хипертония.⁴⁶² Заместителна хормонална терапия и селективни естроген-рецепторни модулатори не трябва да се използват за първична или вторична превенция на CVD. Накратко, сегашните данни подсказват, че употребата на заместителна хормонална терапия не е свързана с повишение на ВР. Нещо повече, тя не е противопоказана при жени с хипертония и на жени с хипертония може да се предписва заместителна хормонална терапия, при условие че с антихипертензивни назначения се постига контрол на нивата на ВР.

8.10. Хипертония при различни етнически групи

Хипертонията се среща по-често при черното, отколкото при нечерното население в Европа,⁴⁶³ подобно на данните публикувани за САЩ.⁴⁶⁴ Както бялото европейско население, така и черното европейско население има хетерогенен характер,⁴⁶³ макар че в почти всички европейски страни най-голямата етническа група произхожда от субсахарския африкански регион.⁴⁶³ Епидемиологията, диагностиката и лечението на хипертонията са напълно проучени при черните (т.е. афро-американски) пациенти в САЩ,⁴⁶⁴ за разлика от много по-оскъдната база данни съществуваща за европейските чернокожи, така че ние правим екстраполация на данните за САЩ. Тази екстраполация обаче изисква повишено внимание, тъй като съществуват разлики между северно-американското и европейското черно население, особено по отношение на социално-икономическия статус, CV риск^{465,466} и отговора към антихипертензивно лекарствено лечение.⁴⁶⁷ Свързаното с ВР HMOD, а също CV и бъбречни усложнения са по-чести и тежки при чернокожи пациенти в сравнение с уеднаквени за възраст групи бели пациенти при всяко ниво на ВР.⁴⁶⁴ Черните хипертензивни пациенти показват подобна на тази при белите пациенти пропорционална редукция на CV и бъбречните събития в отговор на антихипертензивно лечение при до известна степен различни модели на лечение.

За постигане обаче на ефективно понижение на ВР и ефективен контрол на ВР при черните пациенти е особено важно ограничаването на солта, което може да доведе при тях до по-голямо спадане на ВР и до по-благоприятно отражение върху ефективността на антихипертензивното лекарствено лечение.⁴⁶⁸ Чернокожите хипертензивни пациенти показват и по-ограничен антихипертензивен отговор към монотерапия с RAS блокери, докато обикновено имат по-ефективен отговор към тиазидни или тиазидоподобни диуретици и CCBs,^{316,469,470} които при чернокожи пациенти могат да бъдат комбинирани помежду си или с RAS блокер, правейки последния по-ефективен. Ангиоедемът изглежда е по-чест с ACE инхибитори при черни пациенти, което може би прави по-подходяща употребата на ARBs сред това население. Въпреки известния прогрес в последните години, данните относно честотата, подхода и контрола на хипертонията при чернокожите пациенти в Европа (и при други имигрантски общности, като европейците произлизащи от

Хипертония при етнически групи

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При повечето чернокожи пациенти като начална терапия се препоръчва да се използва комбинация от две лекарства, обикновено под формата на SPC. ^c	I	C
При чернокожи пациенти началното антихипертензивно лечение трябва да включва диуретик или CCB, в комбинация или заедно с RAS блокер. ^{d 316,469}	I	B
При други етнически групи антихипертензивното лечение може да се базира на основния лечебен алгоритъм (вижте <i>Фигура 4</i>).	IIb	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Освен при пациенти с ниска степен 1 хипертония или немощни по-стари пациенти, при които може да бъде по-подходяща начална монотерапия.

^d Ангиоедемът е по-чест при ACE инхибиторите, поради което могат да бъдат предпочетени ARBs.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; RAS = ренин-ангиотензинова система; SPC = комбинация от лекарства в едно хапче.

Южна Азия) са все още оскъдни,^{463,471} което прави тази тема важно поле за бъдещи проучвания. Няма данни, че отговорът на ВР към лечение при други етнически групи се различава от получения сред общото население в Европа.

8.11. Хипертония при захарен диабет

Повишеното ВР е често срещано при диабет тип 1 и особено при тип 2. Нещо повече, маскираната хипертония и притъпеният нощен спад на ВР не са редки при лица с диабет.⁴⁷² Записването на 24-часово ABPM при на пръв поглед нормотензивни лица с диабет може да бъде полезна диагностична процедура, особено при тези с HMOD. Значително количество доказателства потвърждават ползите от понижаване на ВР при лица с диабет за намаляване на макроваскуларните и микроваскуларните усложнения на диабета, както и за намаляване на смъртността. Доказаните ползи от антихипертензивното лечение при диабет включват и значима редукция на честотата на краен стадий на бъбречно заболяване,^{231,235} ретинопатия,¹ и албуминурия.¹ Диабетната невропатия никога не е била включена като клиничен изход в RCTs на антихипертензивно лечение.

Когато се обсъжда лечение за хипертония, важно е да се изключи значима постурална хипотония, която може да бъде по-изразена при лица с диабет, поради автономна невропатия.²³⁵ Инициране на антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва, когато офисното ВР е >140/90 mmHg. Успоредно с промените в начина на живот, лечението трябва да бъде иницирано обикновено с двулекарствена комбинация от ACE инхибитор или ARB с CCB или тиазиден/тиазидоподобен диуретик и да бъде увеличавано в съответствие с препоръчвания лечебен алгоритъм (вижте раздел 7). Този подход осигурява в лечебната стратегия присъствие на ACE инхибитор или ARB, за които е доказано, че намаляват албуминурията и появата или прогресията на диабетна нефропатия по-ефективно от другите лекарствени класове.²³⁵

Стратегии на лечение при лица с диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва при лица с диабет, когато офисното ВР е $\geq 140/90$ mmHg. ^{1,226,235,482}	I	A
При лица с диабет получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> • Таргетна стойност на SBP 130 mmHg, а при поносимост и <130 mmHg, но не и <120 mmHg.^{1,231,235} • При по-стари хора (на възраст ≥ 65 години) таргетната стойност на SBP да бъде в диапазона 130–139 mmHg.^{1,205,235} • Таргетата стойност на DBP да бъде <80 mmHg, но не <70 mmHg. 	I	A
	I	A
	I	C
Препоръчва се инициране на лечение с комбинация от RAS блокатор и CCB или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. ^{c 1,175,205}	I	A
Не е показано едновременно приложение на два RAS блокера, напр. ACE инхибитор и ARB. ^{291,298,299}	III	A

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Когато eGFR е <30 mL/min/1.73 m², трябва да се избягват тиазидни/тиазидоподобни диуретици и при нужда от диуретик да се вземе предвид използване на бримков диуретик.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокатор; ВР = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; DBP = диастолно кръвно налягане; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане.

Комбинирането на ACE инхибитор с ARB е противопоказано, защото е съпроводено от излишък на бъбречни нежелани събития.^{298,473,474}

Скоросни RCTs показаха, че някои антидиабетни средства (селективни инхибитори на натрий глюкоза котранспортьор 2 в бъбрека) могат да редуцират офисното и амбулаторното ВР с няколко mmHg^{475,476} и че това се случва, дори когато хората се лекуват с антихипертензивни лекарства. Това може да помогне за подобряване на контрола на ВР (вижте по-долу), който е особено труден при диабет,⁴⁷⁷ и може да забави прогресията на СКД^{478–481} (вижте също и раздел 8.12).

Правени са и много спорове относно таргетното ВР, което трябва да бъде постигнато при лицата с диабет (вижте раздел 7). Ние приемаме, че при лица с диабет първата цел трябва да бъде понижаване на ВР до $<140/80$ mmHg, под което се има предвид SBP 130 mmHg. При условие че лечението е с добра поносимост, може да се обсъдят стойности на SBP <130 mmHg, заради ползите в превенцията на инсулта. Винаги трябва да се избягват стойности <120 mmHg. Таргетните стойности на ВР целящи ренопротекция при пациенти с диабетно бъбречно заболяване се обсъждат в раздел 8.12.

8.12. Хипертония и хронично бъбречно заболяване

Хипертонията е основен рисков фактор за развитие и прогресиране на СКД, независимо от причината за СКД. При пациенти с СКД се среща често резистентна хипертония, маскирана хипертония и повишени стойности на ВР през нощта,

които са придружени от по-ниска eGF, по-високи нива на албуминурия и HMOD.^{483,484}

Ефектите от понижаването на ВР при пациенти с СКД са били обект на много метаанализи. Скоросен метаанализ показва, че понижаването на ВР е намалило значително крайния стадий на бъбречна недостатъчност при пациенти с СКД, но само при тези с албуминурия и без благоприятен ефект върху CV събития.²⁰³ По-нов и по-голям метаанализ показва обаче при пациенти с СКД значимо понижение на общата смъртност след понижаване на ВР.⁴⁸⁵

Редукцията на албуминурията също се счита за терапевтична цел. Анализите на данни от RCTs съобщават, че промените в уринната албуминова екскреция са предиктори на бъбречни и CV събития.^{186,486} Има обаче и проучвания, в които лечение, което е било по-слабо ефективно в редуцирането на албуминурията, е било по-ефективно в намаляването на CV събития¹⁷⁵ и обратно.^{176,291} И така, остава нерешен въпросът дали редуцирането на албуминурията е показател за CVD превенция.

Пациенти с СКД трябва да получат инструкции за начин на живот, особено ограничаване на солта, и лекарствено лечение, когато офисното им ВР е $>140/90$ mmHg. Постигането на препоръчаните таргетни стойности на ВР при СКД обикновено изисква комбинирана терапия, която може да бъде иницирана като комбинация от RAS блокатор и диуретик при тези пациенти. Комбинация от два RAS блокера не се препоръчва.²⁹¹ Тиазидните диуретици трябва да бъдат заменени от бримкови диуретици, когато изчислената GFR е <30 mL/min/1.73 m².

Доказателствата относно таргетните стойности на ВР при пациенти с СКД са комплексни. Един метаанализ е показал при пациенти с недиабетно СКД, че най-бавно прогресиране на СКД е получено при лекувано SBP в диапазон 110–119 mmHg при пациенти с албуминурия >1 г/ден.⁴⁸⁷ От друга страна, при пациенти с протеинурия <1 г/ден, най-нисък риск от развитие на СКД (не CV риск) е получен със SBP <140 mmHg.⁴⁸⁷ Друг систематичен обзор не е успял да демонстрира, че таргетно ВР $<130/80$ mmHg е подобрило клиничния изход в по-голяма степен от таргет $<140/90$ mmHg при недиабетно СКД.⁴⁸⁸ В голяма ретроспективна кохорта, състояща се от 398 419 лекувани хипертензивни пациенти (30% с диабет), най-ниските стойности на SBP и DBP свързани с най-нисък риск от краен стадий на бъбречно заболяване и смъртност са били 137 и съответно 71 mmHg, с явно повишаване на риска от смърт при SBP <120 mmHg.⁴⁸⁹

Сегашните свидетелства подсказват, че при пациенти с СКД ВР трябва да бъде понижено $<140/90$ mmHg и до $130/80$ mmHg. Съветите за начин на живот, по-специално ограничаване на натрия, могат да бъдат особено ефективни за допълнително понижаване на ВР при пациенти с СКД. Тъй като понижаването на ВР намалява бъбречното перфузионно налягане, очакването е, че при пациенти лекувани за хипертония eGFR ще бъде редуцирано с 10–20%. И така, внимателното проследяване на кръвните електролити и eGFR има основно значение, но клиницистите не трябва да бъдат алармирани от очакваното понижение на GFR при започване на лечението. Това понижение обикновено настъпва през първите няколко седмици лечение и след това се стабилизира. Ако понижението на GFR продължава или е по-тежко, лечението трябва да бъде спряно, а пациентът да бъде изследван, за да се определи дали има наличие на реноваскуларна болест.

Терапевтични стратегии за лечение на хипертония при СКД

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с диабетна или недиабетна СКД се препоръчва офисно ВР $\geq 140/90$ mmHg да бъде лекувано чрез промяна в начина на живот и антихипертензивни лекарства. ^{9,203,485}	I	A
При пациенти с диабетна или недиабетна СКД: • препоръчва се понижаване на SBP до диапазон 130–139 mmHg. ^{9,487,489} • трябва да се вземе предвид индивидуализирано лечение в съответствие с поносимостта му и отражението върху бъбречната функция и електролитите.	I	A
RAS блокери редуцират по-ефективно албинурията от други антихипертензивни средства и се препоръчват като част от лечебната стратегия при хипертензивни пациенти с наличие на микроалбинурия или протеинурия. ^{487,489}	I	A
Като начална терапия се препоръчва комбинация от RAS блокери и CCB или диуретик. ^{c 175}	I	A
Не се препоръчва комбиниране на два RAS блокери. ²⁹⁸	III	A

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c В случай на eGFR <30 mL/min/1.73 m² избягвайте тиазидни/тиазидоподобни диуретици, а при нужда вземете предвид използване на бримкови диуретици.

ВР = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; СКД = хронично бъбречно заболяване; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане.

8.13. Хипертония и хронична обструктивна белодробна болест

Хипертонията е най-честата коморбидност при пациенти с COPD, а съчетанието на двете заболявания може да засегне 2.5% от възрастното население.⁴⁹⁰ Пациенти с хипертония и COPD имат особено висок CV риск.^{490,491} Двете състояния споделят едни и същи придружаващи рискове, а хипоксията може допълнително да изостри риска.^{490,491} Лечението на COPD с антихолинергични средства и бета-2 адренорецепторни агонисти с удължено действие може да повлияе неблагоприятно на CV система (повишена сърдечна честота и ВР). Наличието на COPD оказва влияние и върху избора на антихипертензивни лекарства, които трябва да вземе предвид ефектите им върху белодробната функция. Опасенията са насочени предимно към употребата на бета-блокери, макар да липсват доказателства, че при COPD тези лекарства си запазват CV протективни ефекти.^{492,493} Бета-блокери могат да повлияят негативно върху понижаваната базална белодробна функция при пациенти с COPD, намаляват ефективността на спешно приложените бета-агонисти, ограничават ползата от приложението на бета-агонисти с удължено действие и правят по-трудно разграничението между астма и COPD. От друга страна, когато се толерира, употребата на бета1-селективни бета-блокери при пациенти с COPD е с до-

казана безопасност в различни ситуации, включително хипертония.⁴⁹⁴ Трябва да се отбележи и че диуретиците могат да понижат плазменото ниво на калия (в допълнение към хипокалиемичните ефекти на глюкокортикоидите и бета2-адренорецепторните агонисти), да увеличат задръжката на въглероден диоксид (включително свързана с метаболитната алкалоза хипоксия при хиповентилирани пациенти), да увеличат хематокрита и да влошат слузната секреция в бронхите. Следователно, по принцип, диуретици не се препоръчват за широка употреба при хипертензивни пациенти с COPD.^{490,495}

В заключение, подходът при хипертензивни пациенти с COPD трябва да включва промени в начина на живот, сред които отказът от тютюнопушене има основно значение. CCBs, ARBs или ACEIs или комбинация от CCB/RAS блокери се препоръчват като начални лекарства на избор. Ако няма добър отговор на ВР или в зависимост от други коморбидности, може да се обсъди включване на тиазидни или тиазидоподобни диуретици и бета1-селективни бета-блокери.

8.14. Хипертония и сърдечни заболявания

8.14.1. Коронарна артериална болест

Съществуват силни епидемиологични зависимости между CAD и хипертонията. Проучването INTERHEART е показало, че ~50% от популационния риск от миокарден инфаркт може да бъде отдаден на липидите, а в този смисъл делът на хипертонията е изчислен на ~25%.¹⁰ Друго проучване на базата на регистри с общо над 1 милион пациенти е показало, че исхемичната болест на сърцето (ангина и миокарден инфаркт) е отговорна за най-много (43%) загубени свободни от CVD години в резултат на хипертония след 30-годишна възраст.⁷

По-убедителен е благоприятният ефект от антихипертензивното лечение за намаляване на риска от миокарден инфаркт. Скорошен метаанализ на RCTs върху антихипертензивна терапия е показал, че при всяка редукция на SBP с 10 mmHg е настъпила редукция на CAD със 17%.² Подобна рискова редукция се съобщава и от други изпитвания с интензивен контрол на ВР.⁴⁹⁶ Ползи, изразяващи се в редукция на сърдечните събития, са очевидни и при високорискови групи, като тези с диабет.^{231,425}

Остават известни колебания по отношение на оптималните таргетни стойности на ВР при хипертоници с манифестна CAD и особено дали има J-крива на зависимостта между постигнатото ВР и CV клиничен изход при CAD.^{497–500} Скорошен анализ⁵⁰¹ на 22 672 пациенти със стабилна CAD, които са били лекувани за хипертония, установява, че след средно 5.0 години проследяване SBP ≥ 140 mmHg и DBP ≥ 80 mmHg са били поотделно свързани с повишен риск от CV събития. SBP <120 mmHg е било също свързано с повишен риск, както и DBP <70 mmHg. Подобни резултати се съобщават и в друг анализ на данни от RCT, правещи оценка на зависимостта между постигнатото ВР и рисковете от CV последствия.²²² Дали съществува феномен на J-крива при пациенти с CAD, които са били реваскуларизирани, остава несигурно. Други анализи не потвърждават съществуването на J-крива, дори при хипертензивни пациенти с повишен CV риск.²³⁹ Например, при пациенти с CAD без начално наличие на застойна сърдечна недостатъчност, включени в ONTARGET, понижението на ВР от базалните му стойности до целия изследван

Терапевтични стратегии при хипертензивни пациенти с CAD

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с CAD получаващи антихипертензивни лекарства се дават следните препоръки:		
• Таргетни стойности на SBP ≤ 130 mmHg при поносимост, но не и < 120 mmHg. ^{2,496}	I	A
• При по-стари пациенти (на възраст ≥ 65 години) таргетните стойности на SBP да бъдат в диапазона 130–140 mmHg. ^{2,496}	I	A
• Таргетни стойности на DBP < 80 mmHg, но не и < 70 mmHg.	I	C
При хипертензивни пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт като част от лечението се препоръчват бета-блокери и RAS блокери. ⁵⁰³	I	A
При пациенти със симптоматична ангина се препоръчват бета-блокери и/или CCBs. ⁵⁰³	I	A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CCB = калциев антагонист; DBP = диастолично кръвно налягане; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане.

диапазон на BP е имало малък ефект върху риска от миокарден инфаркт, но е предсказвало по-нисък риск от инсулт.⁵⁰² И така, при пациенти с CAD изглежда безопасно и може да бъде препоръчано таргетно BP приблизително $< 130/80$ mmHg, но не се препоръчва стремеж към BP $< 120/80$ mmHg.

При хипертензивни пациенти с CAD бета-блокери и RAS блокери могат да подобрят клиничния изход след миокарден инфаркт.⁵⁰³ При пациенти с ангинозни пристъпи предпочитаните компоненти на лечебната лекарствена стратегия са бета блокери и калциевите антагонисти.

8.14.2. Левокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност

Хипертонията е водещият рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност,⁷ а повечето пациенти със сърдечна недостатъчност имат предшестваща анамнеза за хипертония. Тя може да бъде следствие от CAD, която е довела до HFrEF. Хипертонията води и до LVH, която нарушава LV релаксация (т.нар. диастолна дисфункция) и е мощен предиктор на сърдечна недостатъчност, дори когато LV систолна функция е нормална и няма предшестваш миокарден инфаркт (HFrEF). Хипертонично-зависимата фиброза и структурната промяна на големите и малките артерии (микроваскуларна болест) също имат принос.

Лекуването на хипертонията има голямо значение за редуция на риска от настъпване на сърдечна недостатъчност и хоспитализация за сърдечна недостатъчност, особено при стари и много стари пациенти.^{51,213,316} Това се наблюдава при използване на диуретици, бета-блокери, ACE инхибитори или ARBs, като CCBs са били най-слабо ефективни в сравнителни изпитвания.⁵⁰⁴

Понижаването на BP може да доведе и до регресия на LVH, с което настъпва редуция на CV явления и на смъртността.¹²⁵ Величината на регресия на LVH е свързана с ба-

залната LV маса, продължителността на терапията, понижението на SBP^{505,506} и използваните лекарства, като ARBs, ACE инхибиторите и CCBs причиняват по-ефективна LVH регресия от бета-блокери¹⁷³ или диуретиците.

При пациенти със HFrEF, антихипертензивното лекарствено лечение трябва да започне (ако все още не е инициирано), когато BP е $> 140/90$ mmHg. Не е ясно колко ниско трябва да бъде понижено BP при пациенти със сърдечна недостатъчност. Има нееднократни данни, че клиничният изход при пациенти със сърдечна недостатъчност е бил лош при ниски стойности на BP, което подсказва (макар че инерпретацията на данните е трудна, поради вероятността за обратна каузална връзка), че може би е разумно да се избягва активно понижение на BP до $< 120/70$ mmHg. Някои пациенти обаче могат да постигнат още по-ниски от тези нива на BP, поради необходимостта от оставане на лечение с посочени от препоръките лекарства, които, ако се понасят, трябва да бъдат продължени поради протективния им ефект.¹³⁶

За лечение на пациенти със HFrEF се препоръчват посочените от тези насоки лекарства за лечение на хипертонията.¹³⁶ ACE инхибитори, ARBs, бета-блокери и MRAs (т.е.

Терапевтични стратегии при хипертензивни пациенти със сърдечна недостатъчност или LVH

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с хипертония и сърдечна недостатъчност (с намалена или запазена изтласкваща фракция) трябва да се вземе предвид антихипертензивно лечение, когато BP е $\geq 140/90$ mmHg. ^{c 136}	IIa	B
При пациенти с HFrEF се препоръчва антихипертензивното лечение да се състои от ACE инхибитор или ARB и бета-блокери, и диуретик и/или при нужда MRA. ¹³⁶	I	A
Ако не бъде постигнат контрол на BP, може да се добавят CCBs. ^d	IIb	C
При пациенти с HFrEF прагът на антихипертензивно лечение и таргетните стойности трябва да бъдат същите, както при HFrEF. ¹³⁶	IIa	B
Тъй като никое специфично лекарство не е показало превъзходство, могат да бъдат използвани всички основни средства.	I	C
При всички пациенти с LVH: • се препоръчва лечение с RAS блокери в комбинация с CCB или диуретик. ⁵⁰⁴ • SBP трябва да бъде понижено до диапазон 120–130 mmHg. ^{504,506}	I IIa	A B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^c Не са дадени най-ниските безопасни стойности на BP, тъй като много от пациентите получаващи интензивно лечение за сърдечна недостатъчност могат да достигнат много по-ниски нива на BP от препоръчаното таргетно BP.

^d Недихидропиридинови не се препоръчват при HFrEF, но могат да бъдат използвани при HFrEF.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; HFrEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане.

спиринолактон и еплеренон) са все ефективни средства за подобряване на клиничния изход при пациенти с установена HFREF, докато при диуретиците данните се ограничават до симптомно подобрене. Ако е необходимо по-нататъшно понижаване на BP, може да се вземе предвид дихидропиридинов ССВ. Сакубитрил/валсартан понижава BP, а има доказателства и че подобрява клиничния изход при пациенти със HFREF и е показан за лечение на HFREF като алтернатива на ACE инхибиторите или ARBs.⁵⁰⁷ Не трябва да се използват недихидропиридинови ССВ (дилтиазем и верапамил), алфа-блокери и централно действащи средства, като моксонидин.

При пациенти със HFREF често е необходимо антихипертензивно лечение; трябва да се използват същите прагове на BP и таргетни стойности за лекарствено лечение посочени при HFREF. Оптималната стратегия на лечение при хипертензивни пациенти със HFREF не е известна, но стратегията очертана по-горе за пациенти със HFREF би могла да се възприеме и при пациенти със HFREF. Пациентите със HFREF често имат различни коморбидности, които могат да повлияят неблагоприятно клиничния изход и да усложнят подхода.

8.15. Мозъчно-съдови заболявания и познавателна дейност

Хипертонията е основен рисков фактор за хеморагичен и исхемичен инсулт и рисков фактор за рекурентен инсулт. Подходът към BP през острата фаза на хеморагичния и исхемичния инсулт остава ситуация на несигурност. BP е често повишено при представянето с остър инсулт, но често се понижава без намеса.⁵⁰⁸

8.15.1. Остра интрацеребрална хеморагия

При остра интрацеребрална хеморагия BP е често повишено и е свързано с по-висок риск от разширяване на хематома, повишен риск от смърт и по-лоша прогноза на неврологичното възстановяване.^{509,510} Резултатите от едно RCT подсказват, че незабавното понижаване на BP (в рамките на 6 h) до <140/90 mmHg не подобрява първичния клиничен изход включващ инвалидност или 3-месечна смъртност, но би могло да редуцира разширяването на хематома и да подобри функционалното възстановяване, а като цяло е по-скоро безопасно.⁵¹¹ Следващо RCT, при което SBP е било своевременно понижено (<4.5 h) от средно 200 mmHg до два различни таргетни интервала (140–170 vs. 110–139 mmHg), показва, че по-интензивното понижаване на BP не е довело до подобрене на горепосочения първичен клиничен изход и е и било свързано с повече бъбречни нежелани прояви.⁵¹² И така, ние не препоръчваме лечение с цел незабавно понижаване на BP при пациенти с остра интрацеребрална хеморагия. Едно възможно възражение на тази препоръка са пациенти с остър вътримозъчен кръвоизлив и много тежка хипертония (SBP \geq 220 mmHg), за които има много по-малко данни. Един метаанализ⁵¹³ и вторични данни за клиничен изход от едно RCT⁵¹¹ подсказват потенциална полза върху функционалното възстановяване след 3 месеца и че остро понижаване на SBP до <180 mmHg при тези пациенти би могло да бъде полезно. И така, внимателното понижаване на BP чрез i.v. инфузия може да се вземе предвид при пациенти със силно повишено BP (SBP \geq 220 mmHg).

8.15.2. Остър исхемичен инсулт

Благоприятните ефекти от редуцицията на BP са даже още по-неясни при остър исхемичен инсулт. Основно съображение

е дали пациентът ще получи тромболиза, тъй като наблюдационни проучвания са съобщили за повишен риск от интрацеребрална хеморагия при пациенти с рязко повишено BP лекувани с тромболиза.^{514,515} При пациенти получаващи i.v. тромболиза, BP трябва да бъде понижено и поддържано <180/105 mmHg през най-малко първите 24 h след тромболизата. Ползата от остро понижаване на BP при пациенти с остър исхемичен инсулт, които не получават тромболиза е несигурна. Един метаанализ подсказва, че понижението на BP рано след остър исхемичен инсулт има неутрален ефект върху превенцията от смъртен изход или състояние на зависимост.^{516,517} При такива пациенти със силно повишено SBP или DBP (т.е. \geq 220 или съответно \geq 120 mmHg), клиничната преценка трябва да определи дали да има намеса с лекарствена терапия, в който случай разумна цел може да бъде понижаване на BP с 15% при строго проследяване през първите 24 след началото на инсулта.^{516,518–520} Пациенти с остър исхемичен инсулт и BP по-ниско от тези стойности през първите 72 h след инсулта изглежда нямат полза от инициране или повторно въвеждане на антихипертензивни средства.^{516,521} При стабилни пациенти, които остават хипертензивни (\geq 140/90 mmHg) >3 дни след остър исхемичен инсулт, трябва да се има предвид инициране или повторно въвеждане на антихипертензивни средства.⁵²²

8.15.3. Прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака

RCTs на антихипертензивно лечение (плацебо контрол) при пациенти с прекаран инсулт или TIA, в стабилно клинично състояние и с BP >140/90 mmHg, показват, че понижението на BP намалява риска от рекурентен инсулт.^{338,523} Все още няма доказателства за превенция на рекурентния инсулт чрез инициране на терапия, когато BP е във високи–нормални стойности. Ние препоръчваме прилагане на антихипертензивна терапия няколко дни след инсулта или веднага след TIA при хипертензивни пациенти с или без предшестващо лечение с цел превенция и на рекурентен инсулт, и на други други CV събития.

Подходящите таргетни стойности на BP целящи превенция на рекурентен инсулт са несигурни, но трябва да се вземат предвид в контекста на постоянната находка в много метаанализи, че инсултът е един от основните CV събития, които се редуцират при постигане на по-ниски нива на BP. Това се подкрепя от резултатите в скорошното проучване Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes 3 (Вторична превенция на малки субкортикални инсулти 3)^{244,524} при пациенти с пресен лакунарен инсулт, което предлага таргетни стойности на SBP <130 mmHg,⁵²⁵ както и от други проучвания.⁵²⁶

Превенцията на инсулта е неизменна полза от антихипертензивната терапия, наблюдавана във всички големи RCTs използващи различни лекарствени режими. Все пак, конкретни RCTs сравняващи модерни режими на лечение^{317,527} и метаанализи показват, че бета-блокери са по-малко ефективно средство за превенция на инсулта от другите класове антихипертензивни средства.^{2,528} Макар че бета-блокертът в тези проучвания е бил атенолол, няма данни с по-модерни бета-блокери по отношение на превенцията на инсулта при хипертония. И така, оптималното антихипертензивно лечение за превенция на инсулта не трябва да включва бета-блокери, освен при абсолютни показания за тяхната употреба, като се има предвид, че най-честото рекурентно събитие

Терапевтични стратегии при хипертензивни пациенти с остър инсулт и мозъчно-съдова болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с осра интрацеребрална хеморагия: <ul style="list-style-type: none"> При пациенти със SBP <220 mmHg не се препоръчва незабавно понижаване на BP.^{509–513} При пациенти със SBP ≥220 mmHg трябва да се вземе предвид внимателно бързо понижаване на BP с i.v. терапия до <180 mmHg.^{509–513} 	III	A
	IIa	B
При остър исхемичен инсулт не се препоръчва рутинно понижаване на BP с антихипертензивна терапия, ^{516,517} с изключение на следните случаи: <ul style="list-style-type: none"> При пациенти с остър исхемичен инсулт, които са подходящи за i.v. тромболиза, BP трябва да бъде внимателно понижено и да бъде поддържано в стойности <180/105 mmHg поне през първите 24 h след тромболизата.^{514,515} При пациенти с изразено повишение на BP, които не получават фибринолиза, може на базата на клинична преценка да се вземе предвид лекарствена терапия целяща редуциране на BP с 15% през първите 24 h след началото на инсулта. 	III	A
	IIa	B
	IIb	C
При хипертензивни пациенти с остър мозъчно-съдов инцидент се препоръчва антихипертензивно лечение: <ul style="list-style-type: none"> При TIA – незабавно.⁵²⁶ При исхемичен инсулт – след няколко дни.⁵²⁶ 	I	A
	I	A
При всички хипертензивни пациенти с исхемичен инсулт или TIA трябва да се вземе предвид таргетен диапазон на SBP 120–130 mmHg. ^{244,524,526}	IIa	B
Препоръчаната стратегия на антихипертензивно лекарствено лечение за превенция на инсулта е RAS блокатор плюс CCB или тиазидоподобен диуретик. ³³⁸	I	A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; i.v. = венозен/а/о/и; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане; TIA = транзиторна исхемична атака.

след инсулт е по-скоро следващ инсулт, отколкото миокарден инфаркт.⁵²⁹

8.15.4. Когнитивна дисфункция и деменция

Няколко епидемиологични и клинични проучвания са показали, че хипертонията в средна възраст предсказва когнитивно влошаване и деменция (или болест на Alzheimer, или съдова деменция) при по-стари пациенти.^{530–533} Въпреки това, данните за благоприятен ефект от понижаване на BP върху когнитивното влошаване са оскъдни и противоречиви. Един метаанализ⁵³⁴ на 12 проучвания изследващи влиянието на различни антихипертензивни лекарства върху деменцията и когнитивната функция прави извод, че понижението на BP редуцира настъпването и риска от когнитивно нарушение и деменция с 9%. Едно проучване показва, че поддържането на по-добър контрол на BP за 4 години е забавило нарастването на лезиите на мозъчното бяло вещество и понижаването на глобалната когнитивна функция.⁵³⁵

Има неотложна необходимост от по-добро дефиниране на потенциалното отражение на понижаването на BP върху превенцията на когнитивния упадък или по-бавно настъпване на деменция, когато вече е налице когнитивна дисфункция.

8.16. Хипертония, предсърдно мъждене и други аритмии

Хипертонията предразполага към сърдечни аритмии, включително камерни аритмии, но най-често към AF,^{536–538} което трябва да се разглежда като проява на хипертонична сърдечна болест.⁵³⁹ Даже високо-нормално BP е свързано с поява на AF,^{540,541} а хипертонията е най-честото придружаващо състояние при пациенти с AF. AF са прибавя към риска от инсулт и сърдечна недостатъчност. AF налага превенция на инсулта с перорална антикоагулация, съпроводена от мониториране на съпътстващите рискове и превенция на хеморагията.⁵⁴²

Повечето пациенти с AF имат висока камерна честота,⁵⁴² а при такива пациенти като антихипертензивни средства се препоръчват бета-блокери или недихидропиридинови калциеви антагонисти (т.е. дилтиазем и верапамил). Недихидропиридиновите CCBs трябва да се избягват при пациенти с понижена LV систолна функция, а при някои пациенти могат да провокират сърдечна недостатъчност. При тези пациенти често има показания за бета-блокери, които могат да наложат комбиниране с дигоксин за постигане на честотен контрол.⁵⁴²

В RCTs на хипертензивни пациенти с LVH и/или висок CV риск^{543,544} има данни, че RAS блокерите намаляват настъпването на първи пристъп на AF в сравнение с бета-блокери или CCBs, в съответствие с подобни ефекти на RAS блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност.^{545–547} RAS блокери не предотвратяват рецидивирването на пароксизмално или персистиращо AF.^{548–550} При пациенти със сърдечна недостатъчност бета-блокери⁵⁵¹ и MRAs⁵⁵² могат също да предотвратят AF. Превантивният ефект на RAS блокери срещу развитието на AF се потвърждава индиректно от база данни на общата практика в Обединеното кралство с приблизително 5 милиона пациентски досиета, която информира, че ACE инхибиторите, ARBs и бета-блокери са свързани с по-нисък риск от AF в сравнение с CCBs.⁵⁵³ Следователно, RAS блокери трябва да се разглеждат като част от стратегията за антихипертензивно лечение при хипертензивни пациенти с висок риск от AF (напр. LVH) с цел превенция на появата на AF.

8.16.1. Перорални антикоагуланти и хипертония

Много пациенти нуждаещи се от перорални антикоагуланти (напр. тези с AF) ще бъдат хипертензивни. Хипертонията не е противопоказание за употреба на перорални антикоагуланти. Все пак, макар че ролята ѝ не е преценена в повечето стари и по-нови RCTs, върху антикоагулантното лече-

Терапевтични стратегии при хипертензивни пациенти с AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с AF се препоръчва скрининг за хипертония. ⁵³⁶	I	C
Ако като част от лечението на хипертонията е необходим честотен контрол, трябва да се вземе предвид бета-блокатор или не-дихидропиридинов ССВ. ⁵³⁶	IIa	B
При пациенти с AF и хипертония и CHA2DS2-VASc скор ≥ 2 при мъже и ≥ 3 при жени се препоръчва превенция на инсулта с перорална антикоагулация. ^{536,556}	I	A
Превенция на инсулта с перорални антикоагуланти трябва да се вземе предвид при пациенти с AF и хипертония, дори когато хипертонията е единствен допълнителен рисков фактор (CHA2DS2-VASc скор 1). ^{536,556}	IIa	B
Перорални антикоагуланти трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с изразено покачване на BP (SBP ≥ 180 mmHg и/или DBP ≥ 100 mmHg); целта трябва да бъде SBP да бъде понижено поне < 140 mmHg, а трябва да се вземе предвид и понижаване на SBP до < 130 mmHg. Ако това не е възможно, тогава пациентите трябва да вземат информирано решение, с което приемат че превенцията на инсулта осигурена от антикоагуланта ще бъде свързана с по-висок хеморагичен риск. ⁵³⁶	IIa	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; ССВ = калциев антагонист; i.v. = венозен/а/о/и; RAS = ренин-ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане; TIA = транзиторна исхемична атака.

ние,⁵³⁷ хипертонията всъщност повишава значително риска от втремозъчен кръвоизлив, когато се приемат перорални антикоагуланти, а при пациенти получаващи перорални антикоагуланти усилията трябва да бъдат насочени към постигане на таргетно BP $< 130/80$ mmHg. Напоследък беше публикувана подробна информация върху хипертонията и пероралната антикоагулация.^{526,536} Антикоагулантите се използват за понижаване на риска от инсулт при повечето пациенти с AF и хипертония, включително тези пациенти с AF, при които хипертонията е единственият допълнителен рисков фактор за инсулт.^{554,555} Контролът на BP е важен за свеждане до минимум на рисковете от свързан с AF инсулт и свързана с антикоагулантите хеморагия. До получаването на повече данни, стойностите на BP при AF вземащи перорални антикоагуланти трябва да бъдат най-малко < 140 mmHg за SBP и < 90 mmHg за DBP. Пероралните антикоагуланти трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с персистираща неконтролирана хипертония (SBP ≥ 180 mmHg и/или DBP ≥ 100 mmHg) и трябва да бъдат положени своевременни усилия за контрол на BP.

8.17. Хипертония и съдови заболявания

8.17.1. Каротидна атеросклероза

Малък брой проучвания съобщават за ефектите от различни фармакологични класове антихипертензивни лекарства върху каротидната IMT, а единични проучвания – за ефектите върху каротидните плаки. Понижаването на BP води до регресия на каротидната IMT и може да забави атеросклеротичния процес в интимата. Лекарственият ефект върху регресията на IMT е вероятно разнообразен, като ССВ са по-ефикасни от диуретиците и бета-блокери,¹⁴⁶ а ACE инхибиторите – от диуретиците.⁵⁵⁷ Значението на тези данни обаче е неясно, защото повечето пациенти получават лекарствени комбинации, а регресията или лекарствено-индуцираните промени в каротидната IMT нямат добра предсказваща стойност за бъдещи CV събития.^{184,558} Пациентите с каротидни плаки са с висок риск от атероемболичен инсулт и CV събития, а понижаването на BP трябва да бъде допълнено от съвети за начина на живот и лечение със статини и ан-

титромбоцитна терапия. Честа главоблъсканица, пред която се изправят клиницистите е хипертензивният пациент с тежка каротидна стеноза, особено когато е двустранна. Няма проучване насочено към такъв сценарий и по тази причина съветите трябва да бъдат прагматични, а ние препоръчваме по-внимателен подход към понижаването на BP, като се започва с монотерапия и се прави тясно проследяване за нежелани реакции.

8.17.2. Атеросклероза и повишена артериална ригидност

Втвърдяването на големите артерии е основен фактор допринасящ за покачване на SBP и спадане на DBP с възрастта. Артериалната ригидност обикновено се измерва в проучвания чрез PWV. Артериалното втвърдяване се дължи на атеросклеротични структурни промени в големите проводни артерии, които водят до загуба на артериалната еластичност и силата на разтягане в резултат на налягането упражнявано върху артериалната стена. Така, всички антихипертензивни лекарства, понижавайки BP, намаляват артериалната ригидност, тъй като понижението на BP облекчава ригидните компоненти на артериалната стена, което води до пасивно намаляване на PWV. Фармакодинамични RCTs⁵⁵⁹ и метаанализи^{560,561} подсказват, че ACE инхибиторите и ARBs могат да намалят PWV отвъд ефекта на понижаване на BP в дългосрочен план. Не е доказано дали RAS блокери са по-ефективни от другите антихипертензивни лекарства в това отношение. Нещо повече, не е доказано дали дългосрочното намаление на аортната ригидност⁵⁶² води до ограничаване на CV събития отвъд самостоятелното влияние на пониженото BP.⁵⁶³

8.17.3. Артериална болест на долните крайници

LEAD е често демонстрация на по-широко разпространена атеросклероза и особено на атеросклеротична болест на бъбречните артерии,⁵⁶⁴ а тези пациенти са с много висок CV риск.¹⁹⁰ Контролът на BP е важна част от стратегията за намаляване на CV риск при тези пациенти. В два метаанализа е показано, че бета-блокери не влошават симптомите на клаудикация.^{565,566} Така, бета-блокери остават средство за лечение при хипертензивни пациенти с LEAD, когато има

Терапевтични стратегии при хипертензивни пациенти с LEAD

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се антихипертензивно лечение с цел понижаване на CV риск. ^{2,190,503}	I	A
Като начална терапия трябва да се вземе предвид комбинация от RAS блоккер, ССВ или диуретик. ²	IIa	B
Може да се вземе предвид и бета-блоккер. ⁵⁶⁶	IIb	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; ССВ = калциев антагонист; CV = сърдечносъдов; LEAD = артериална болест на долните крайници; RAS = ренин-ангиотензинова система.

специфични показания за употребата им. Когато е налице критична исхемия на крайниците, понижението на BP трябва да се осъществява постепенно, тъй като може да влоши исхемията. При пациенти с LEAD антихипертензивното лечение трябва да бъде допълнено от промени в начина на живот и особено от спиране на пушенето, както и от статини и антитромбоцитна терапия.¹⁹⁰

8.18. Хипертония при клапни и аортни заболявания

8.18.1. Коарктация на аортата

Лечението при аортна коарктация, когато е осъществимо, е преди всичко хирургично и обикновено се прави в детска възраст. Дори и след хирургична корекция тези пациенти могат да развият систолна хипертония в млада възраст и се нуждаят от дългосрочно проследяване. Малко пациенти с аорта коарктация остават недиагностицирани до зряла възраст и към този момент са често с тежка хипертония, НМОД (по-специално LVH и LV дисфункция) и обширна колатерална циркулация под коарктацията. Такива пациенти трябва да бъдат оценени в специализиран център. Лекарствената терапия за хипертония при пациенти с аортна коарктация трябва да следва лечебния алгоритъм очертан в раздел 7, тъй като не са провеждани RCTs за определяне на оптималните стратегии на лечение.⁵⁶⁷

8.18.2. Превенция на аортната дилатация и дисекация при високорискови лица

Хроничната хипертония може да бъде свързана с умерена дилатация на аортния корен. Когато е налице по-голяма дилатация на аортния корен или дилатацията се разпространява извън аортния корен, трябва да се търси допълнителна причина за аортопатия. При всички хипертензивни пациенти с аортна дилатация, независимо от това дали е свързана със синдрома на Marfan, бicuspidна болест на аортната клапа или не, трябва да бъде постигнат контрол на BP $\geq 130/80$ mmHg.⁵⁶⁸ При пациенти със синдром на Marfan профилактичната употреба на ACE инхибитори, ARBs или бета-блокери изглежда е в състояние да забави или прог्रेसията на аортната дилатация, или настъпването на усложнения.^{568–570} Няма обаче доказателства за специфична

ефикасност на тези лечения при аортна болест с други етиологии.

8.18.3. Хипертонична аортна болест във връзка с бicuspidна аортна клапа

Бicuspidната аортна клапа болест се среща при 1 на 100 от хората, по-често при мъже, и се комбинира понякога с придружаваща аортна коарктация, каквато трябва да бъде изключена при пациенти с бicuspidна аортна клапа болест. Бicuspidната аортна клапа болест е свързана с аортопатия, а рискът от развитие на аортна дилатация е по-висок при пациенти с тази болест, отколкото при нормалната популация⁵⁷¹ и вероятно се изостря от хипертония. Освен аортната дилатация и образуването на аневризма, бicuspidната аортна клапа болест е и рисков фактор за дисекация и руптура.⁵⁷² И така, при пациенти с бicuspidна аортна клапа BP трябва да бъде плътно контролирано, а таргетната стойност трябва да бъде $\leq 130/80$ mmHg, ако това е поносимо. Съществува популярно погрешно мнение, че антихипертензивното лечение оказва неблагоприятни ефекти при пациенти с аортна стеноза и хипертония, когато всъщност то се понася добре даже и от пациенти с тежка аортна стеноза. Нещо повече, вазодилатативни лекарства (включително RAS блокери) също се оказват с добра поносимост. Така, при тези пациенти трябва да се вземе предвид лечение на хипертонията.⁵⁷³

8.19. Хипертония и сексуална дисфункция

Сексуалната дисфункция може да има важен негативен ефект върху качеството на живота и на мъжете, и на жените. В сравнение с нормотензивното население, честотата на сексуалната дисфункция е по-висока при хипертензивни лица, при които тя представлява важна причина за слабо придържане или спиране на антихипертензивното лечение.⁵⁷⁴ Голям метаанализ на проспективни кохортни проучвания е дал категорични доказателства, че при мъжете еректилната дисфункция (т.е. недостатъчна ерекция) е значим независим рисков фактор за CV събития и смъртност,⁵⁷⁵ което значи, че тя може да бъде разглеждана като ранен маркер на съдово увреждане.⁵⁷⁶ Сексуалната дисфункция може да бъде провокирана или влошена от лечение с тиазидни или тиазидоподобни диуретици, конвенционални бета-блокери или централно действащи средства (напр. клонидин), докато ACE инхибиторите, ARBs, ССВs или вазодилатативните бета-блокери могат да имат неутрални или даже благоприятни ефекти.^{574,577} Фосфодиестераза-5 инхибиторите са ефективни срещу еректилната дисфункция при пациенти с хипертония. Тя трябва да бъдат давани, само когато не се прилагат нитрати, но предписването им се оказва безопасно и при пациенти с многолекарствено антихипертензивно лечение,⁵⁷⁸ с известно внимание, ако лечението включва алфа-блокери.⁵⁷⁷ Изглежда разумно обаче, при нестабилни пациенти с висок CV риск или тежка неконтролирана хипертония сексуалната активност да се отложи до стабилизиране на състоянието им с възможности за инициране на лечението за еректилна дисфункция.⁵⁷⁵

Проучванията за ефектите на хипертонията и антихипертензивната терапия върху сексуалната дисфункция при жените са като цяло ограничени и по тази причина ситуацията е по-неясна, отколкото при мъжете,^{577,579} макар че в скопен напречен анализ сред лекувани хипертензивни жени

на средна и по-голяма възраст в изпитването SPRINT, нито стойностите на BP, нито антихипертензивните назначения са били свързани със сексуална дисфункция.⁵⁷⁹

Препоръчва се при всички хипертензивни пациенти по време на поставяне на диагнозата и редовно при проследяващите прегледи да се събира информация върху сексуалната дисфункция със специално внимание към възможната ѝ връзка с нежеланието за започване или придържането към лекарственото лечение. При мъже съобщаващи за сексуална дисфункция, антихипертензивни средства, за които е по-вероятно имат връзка с този ефект (напр. бета-блокери и тиазидни диуретици), трябва да се избягнат или заменят, освен когато са строго необходими за клиничното състояние на пациента.

8.20. Хипертония и онкологична терапия

Хипертонията е най-честата CV коморбидност съобщавана в онкологични регистри, в които обикновено се установява повишено BP при над една трета от пациентите.⁵⁸⁰ Това може да се дължи на високата честота на хипертонията във възрастта, когато злокачествените заболявания са също чести. То обаче се дължи и на пресорния ефект на две групи широко използвани противоракови лекарства, инхибиторите на сигналните пътища на съдовия ендотелен растежен фактор (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) и протеазомните инхибитори (карфилзомиб). Докато първата група лекарства инхибира производството на натиев оксид в артериалната стена, втората намалява вазодилатативния отговор към ацетилхолин, което улеснява вазоконстрикцията и вазоспазъм.⁵⁸¹

При пациенти, подложени на лечение с гореспоменатите противоракови лекарства, повишаване на BP се съобщава при различен, но като цяло висок процент пациенти ($\leq 30\%$). Повишението често настъпва през първите месеци след започване на онкологичната терапия, като времевата връзка представлява доказателство за патофизиологичната роля на противораковото лекарство. От това следва, че офисното BP трябва да се измерва всяка седмица в началната

част на първия терапевтичен цикъл и след това най-малко на всеки 2–3 седмици.⁵⁸² След завършване на първия цикъл и когато стойностите на BP изглеждат стабилни, BP може да се измерва по време на рутинните клинични оценки или да бъде оценено с НВРМ. При пациентите развиващи хипертония ($\geq 140/90$ mmHg) или показващи нарастване на DBP ≥ 20 mmHg, в сравнение със стойностите преди лечението, е необходимо инициране или оптимизиране на антихипертензивната терапия, при което RAS блокери и CCBs могат да бъдат считани за предпочитани лекарства, а комбинацията RAS блокери–CCB е често необходима стратегия. CCBs трябва да бъдат само от дихидропиридиновата група, защото дилтиазем и верапамил блокират CYP3A4 изoenзим, който се намесва в метаболитния път на сорафениб, като увеличава лекарствените нива и води до потенциална токсичност.⁵⁸³ Макар че противораковата терапия е приоритетна, когато стойностите на BP са извънредно високи, може да се има предвид временното ѝ спиране въпреки многокомпонентното лечение, при наличие на предизвикани от хипертонията симптоми или когато има CV събитие налагащо незабавен ефективен контрол на BP.⁵⁸⁴

8.21. Периоперативен подход към хипертонията

С нарастване на броя на пациентите подлежащи на хирургия, подходът към хипертонията в периоперативния период (термин, който включва интраоперативната фаза) се превърна във важен обект на клиничната практика.⁵⁸⁵ Бяха публикувани препоръки на ESC за оценка на CV параметри, риск и подход към заболяването при пациенти подлежащи на несърдечна хирургия.⁵⁸⁶ Докато повишеното BP само по себе си не е силен рисков фактор за CV усложнения при несърдечна хирургия, оценката на общия CV риск, включително търсене на HMOD, е важна при лекувани и нелекувани хипертензивни пациенти и задължителна, когато повишеното BP е новооткрито.^{537,586} Обикновено, при пациенти със степен 1 или 2 хипертония не е задължително необходимата хирургия да се отлага, но при тези със SBP ≥ 180 mmHg и/или DBP ≥ 110 mmHg отлагането е препоръчително до понижава-

Периоперативен подход към хипертонията

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се при пациенти с новооткрита хипертония, при които е насрочена планова хирургия, да бъдат скринирани предоперативно за HMOD и CV риск.	I	C
Препоръчва се през периоперативния период да се избягват големи периоперативни флукуации на BP. ⁵⁸⁷	I	C
Несърдечна хирургия може да не бъде отсрочвана при пациенти със степен 1 или 2 хипертония (SBP < 180 mmHg; DBP < 110 mmHg)	IIb	C
При хипертензивни пациенти на хронично лечение с бета-блокери се препоръчва периоперативно продължаване на тези лекарства. ^{592,593}	I	B
Рязкото спиране на бета-блокери или централно действащи средства (напр. клонидин) е потенциално вредно и не се препоръчва. ^{589,594}	III	B
При пациенти с хипертония подлежащи на несърдечна хирургия трябва да се вземе предвид краткотрайно предоперативно спиране на RAS блокери.	IIa	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов; DBP = диастолно кръвно налягане; HMOD = хипертонично органно увреждане; RAS = ренин–ангиотензинова система; SBP = систолно кръвно налягане.

не или постигане на контрол на BP, с изключение на спешните ситуации. Нещо, което също изглежда важно, е да се избягват широки преоперативни флукуации на BP.^{537,586} Този подход се подкрепя от резултатите на скорошно RCT, което показва, че при подложени на абдоминална хирургия пациенти индивидуализираната стратегия на интраоперативно лечение, която е поддържала разликите в стойностите на BP в рамките на 10% спрямо предоперативното офисно SBP, е довела до намаляване на риска от следоперативна органна дисфункция.⁵⁸⁷ Липват ясни доказателства в полза или против даден спрямо друг модел на антихипертензивно лечение при пациенти подлежащи на несърдечна хирургия, поради което и при тези пациенти са приложими общите алгоритми на лекарствено лечение.^{588,589} Периоперативната употреба на бета-блокери обаче беше дълги години обект на противоречие, а напоследък опасенията бяха подновени от метаанализи показващи известно повишаване на риска от хипотония, инсулт и смъртност при пациенти на периперативни бета-блокери спрямо плацебо.^{586,588,589} Въпреки всичко, при хипертензивни пациенти на хронично бета-блокерна лечение се препоръчва продължаване на бета-блокери,⁵⁸⁶ тъй като рязкото им спиране може да доведе до скок на BP или сърдечната честота.⁵³⁷ Това може да се случи и при рязко спиране на централни средства, като клонидин. Наскоро беше повдигнат въпроса, дали RAS блокери трябва да бъдат спрени преди хирургия с цел намаляване на риска от интраоперативна хипотония.^{586,590} Предоперативното спиране на тези лекарства беше подкрепено от скорошно международно проспективно кохортно проучване при хетерогенна група пациенти, при които спирането на ACE инхибиторите или ARBs 24 h преди несърдечна хирургия е било свързано със значима редуция на CV събития и смъртността 30 дена след интервенцията.⁵⁹¹

9. Овладяване на риска от придружаващи сърдечносъдови заболявания

9.1. Статини и липидопонижаващи лекарства

Пациентите с хипертония, а още повече тези с диабет тип 2 или метаболитен синдром, често имат атерогенна дислипидемия, характеризизираща се с повишени триглицериди и LDL холестерол (LDL-C) при нисък HDL холестерол (HDL-C).⁵⁹⁵ Ползата от добавянето на статин към антихипертензивното лечение беше добре установено в проучване ASCOT-Lipid Lowering Arm⁵⁹⁶ и по-нататъшни проучвания, както е обобщено в предишни европейски препоръки.^{16,35} Благоприятният ефект от приложение на статин при пациенти без предшестваша CV събития [таргетни стойности на LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL)] беше допълнително утвърден от резултатите в проучванията JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁵⁹⁷ и HOPE-3.^{343,598} Показващи, че понижаването на LDL-C при пациенти с базални стойности <3.4 mmol/L (130 mg/dL) е редуцирало честотата на CV събития с между 44 и 24%. Това оправдава употребата на статини при хипертензивни пациенти, които имат умерен-висок CV риск.⁵⁹⁹

Както е изложено по-подробно в новите препоръки на ESC/EAS Guidelines,⁵⁹⁹ когато е налице явно CVD, а CV риск е много висок, статините трябва да бъдат приложени с цел постигане на нива на LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижение с ≥50%, ако базалният LDL-C е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL).⁶⁰⁰⁻⁶⁰² При пациенти с висок CV риск се препоръчва таргетна стойност на LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или редуция с ≥50%, ако базалният LDL-C е между 2.6 и 5.2 mmol/L (100 и 200 mg/dL).⁶⁰² Благоприятни ефекти от статинова терапия са показани и при пациенти с прекаран инсулт при таргетни стойности на LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL).⁵²⁵ Дали те имат полза и от таргетни стойности <1.8 mmol/L (70 mg/dL) е обект на бъдещи изследвания. Прегледът на получените доказателства подсказва, че много пациенти с хипертония ще имат полза от статинова терапия.

9.2. Антитромбоцитна терапия и антикоагулантна терапия

Най-честите усложнения на хипертонията са свързани с тромбоза.⁶⁰³ Хипертонията предразполага към протомбозно състояние,⁶⁰³ а предразполага и към LEAD, сърдечна недостатъчност или AF, които са чести състояния свързани с тромбоемболизъм, системен или венозен.

Употребата на антитромбоцитна и антикоагулантна терапия при пациенти с хипертония е била обект на кохранов системен преглед,⁶⁰⁴ който включва четири рандомизирани изпитвания с комбиниран общ брой 44 012 пациенти. Авторите правят извод, че като цяло ацетилсалициловата киселина (аспирин) не е понижала честотата на инсулта или CV събития в сравнение с плацебо в рамките на първичната превенция при пациенти с повишено BP и без предшестващи CVD.⁶⁰⁴ При пациенти с BP антитромбоцитната терапия при пациенти с повишено BP като вторична превенция е довела до абсолютна редуция на съдовите събития от 4.1% в сравнение с плацебо.⁶⁰⁴

При пациенти с хипертония и липса на други показания изискващи антикоагуланти, като AF или венозен тромбоемболизъм, не е била демонстрирана полза от антикоагулантна терапия, самостоятелна или в комбинация с аспирин.⁶⁰⁴ При антикоагулирани пациенти неконтролираната хипертония е един от самостоятелните рискови фактори за интракраниална хеморагия и голяма хеморагия.⁶⁰⁵ При такива пациенти трябва при всички срещи с тях да се обръща внимание на модифицируемите фактори за хеморагичен риск. Оценката на хеморагичния риск с помощта на клинични рискови скорове, като HAS-BLED [Хипертония, Нарушена бъбречна/чернодробна функция (1 точка за всяка от тях), Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно INR, По-стари (>65), Едновременен прием на лекарства/алкохол (1 точка за всяко от тях)], включва неконтролираната хипертония (дефинирана като SBP >160 mmHg) като един от хеморагичните рискови фактори;⁶⁰⁶ те трябва да бъдат използвани за обозначаване „с флагче“ на пациентите с особено висок риск (напр. HAS-BLED ≥3) с цел по-редовен оглед и проследяване.⁶⁰⁷

В заключение, аспирин не се препоръчва за първична превенция при хипертензивни пациенти без CVD.³⁵ За вторична превенция, ползата от антитромбоцитната терапия при пациенти с хипертония може да бъде по-голяма от вредата.^{35,604} Тиклопидин, клопидогрел и по-новите антитром-

Лечение на CV рискови фактори съчетани с хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При хипертензивни пациенти, които не са вече с висок или много висок риск, поради установени CVD, бъбречно заболяване или диабет, се препоръчва оценка на риска със системата SCORE. ³³	I	B
При пациенти с много висок CV риск се препоръчват статини с цел постигане на нива на LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижаване с ≥50%, ако базалната стойност на LDL-C е била 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). ^{596,599,602}	I	B
При пациенти с висок CV риск се препоръчват статини с цел постигане на нива на LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или понижаване с ≥50%, ако базалната стойност на LDL-C е била 2.6–5.2 mmol/L (100–200 mg/dL). ^{599,602}	I	B
При пациенти с нисък-умерен CV риск трябва да се вземат предвид статини с цел постигане на стойност на LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL). ⁵⁹⁸	IIa	C
За вторична превенция при хипертензивни пациенти се препоръчва антитромбоцитна терапия, по-специално ниска доза аспирин. ^{35,604}	I	A
Аспирин не се препоръчва за първична превенция при хипертензивни пациенти без CVD. ^{35,604}	III	A

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

CV = сърдечностъдов; CVD = сърдечностъдово/и заболяване/ия; LDL-C = LDL холестерол; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

боцитни средства, като прасугрел и тикагрелор, не са достатъчно оценени при пациенти с високо ВР.

9.3. Глюкозо-понижаващи лекарства и кръвно налягане

Отражението на новите глюкозопонижаващи лекарства върху ВР и редуцията на CV и бъбречния риск, извън ефектът им върху глюкозния контрол, привлякоха внимание след публикуване на препоръки на US FDA (Food and Drug Administration) за оценка на риска при новите терапии за лечение на диабет тип 2. Новите поколения антидиабетни лекарства, т.е. дипептидил пептидаза 4 инхибитори и глюкагоно-подобни пептид 1 агонисти, понижават леко ВР, а също и телесното тегло при глюкагоно-подобните пептид 1 агонисти. Два глюкагоно-подобни пептид 1 агонисти (лираглутид и семаглутид) са редуцирали CV и общата смъртност, но не и сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет тип 2.^{608,609} Необходими са повече данни относно капацитетът на глюкагоно-подобните пептид 1 агонисти и дипептидил пептидаза 4 инхибиторите да предпазват от сърдечна недостатъчност. Инхибиторите на натрий-глюкоза котранспортьор-2 са единствения глюकोзо-понижаващ лекарствен клас, който редуцира ВР отвъд предвиденото отражение от намаляването на теглото върху ВР. Емпаглифлозин⁴⁷⁵ и канаглифлозин⁴⁷⁶ са демонстрирали редукция на сърдечната недостатъчност и общата и CV смъртност, както и протективен

ефект върху бъбречната функция. Има няколко механизма обясняващи тези ефекти, а повишената натриева екскреция и подобряването на тубулогломерулния баланс редуциращ свръхфилтрацията се предлагат като механизми на наблюдаваната CV и съответно бъбречна протекция.

10. Проследяване на пациента

10.1. Проследяване на хипертензивни пациенти

След инициране на антихипертензивна лекарствена терапия е важно да се направи преглед на пациента поне веднъж в рамките на първите 2 месеца, за да се оценят ефектите върху ВР и да се направи преценка за възможни нежелани реакции до постигане на контрол на ВР. Честотата на прегледите ще зависи от тежестта на хипертонията, неотложността да бъде постигнат контрол на ВР и коморбидностите на пациента. Терапията с SPC би трябвало да понижи ВР в рамките на 1–2 седмици и може да продължи да понижават ВР през следващите 2 месеца. След постигане на таргетните стойности на ВР е разумно да се правят прегледи през интервал от няколко месеца, а получените доказателства показват, че по отношение на контрола на ВР не съществува разлика между интервалите от 3 и 6 месеца.⁶¹⁰ В зависимост от локалната организация на здравните ресурси, много от по-късните прегледи могат да бъдат направени от нелекарски здравни работници, например медицински сестри.⁶¹¹ При стабилни пациенти НВРМ и електронната връзка с лекаря могат също да бъдат приемлива алтернатива за разреждане на прегледите.^{60,612,613} Препоръчва се, освен това, най-малко веднъж на 2 години да се прави оценка на рисковите фактори и за безсимптомно органно увреждане.

10.2. Проследяване на лица с високо-нормално кръвно налягане и хипертония на бялата престилка

Пациенти с високо-нормално ВР или хипертония на бялата престилка често имат допълнителни рискови фактори, включително НМОН, и имат по-висок риск от развитие на трайна хипертония^{427,614–618} (вижте раздел 4). Така, дори когато са оставени без лечение, те трябва да бъдат планирани за редовно проследяване (прегледи минимум веднъж годишно) за измерване на офисното и извън-офисното ВР, както и проверка на CV рисков профил. По време на ежегодните прегледи трябва да бъдат подчертавани необходимите промени в начина на живот, които представляват подходящото лечение при много от тези пациенти.

10.3. Повишено кръвно налягане по време на контролен преглед

Установяването на повишено ВР винаги трябва да накара лекаря да търси причина/и, особено най-честите от тях, като лошо придържане към предписания режим на лечение, персистиране на ефекта на бялата престилка и случайна или поредовна консумация на сол, лекарства или вещества, които покачват ВР или противодействат на антихипертензивния ефект от лечението (напр. алкохол или нестероидни проти-

вовъзпалителни лекарства). Това може да наложи тактично, но настойчиво разпитване на пациента (и неговите/нейните роднини) с цел идентификация на намесващи се фактори, както и повторни измервания на ВР през следващите седмици, за да се уверим, че ВР се е върнало към отговарящите на контрола стойности. Ако се прецени, че причината за недостатъчния контрол на ВР е неефективно лечение, лечебният режим трябва да бъде повишен по подходящ във времето начин (вижте раздел 7); това преодолява клиничната инерция, която има основен принос за лошия контрол на ВР в целия свят.³¹¹

10.4. Подобряване на контрола на кръвното налягане при хипертония: придържане към лекарствата

Нарастват доказателствата, че лошото придържане към лечението – в допълнение към инерцията на лекаря (т.е. липса на терапевтично действие, когато ВР на пациента не е добре контролирано) – е най-важната причина за лош ВР контрол.^{293,619–621} Непридържането към антихипертензивна терапия съответства на по-висок риск от CV събития.^{312,622}

Ранното спиране на лечението и субоптималната ежедневна употреба на предписаните режими са най-честите аспекти на лошото придържане. След 6 месеца повече от една трета, а след 1 година около половината от пациентите могат да спрат началното си лечение.⁶²³ Проучвания, базиращи се на откриване на антихипертензивни лекарства в кръвта или урината, са показали, че ниското придържане към предписаните средства може да обхване $\leq 50\%$ от пациентите с видимо резистентна хипертония,^{352,624} а това лошо придържане е в силна и обратна корелация с броя на предписаните хапчета. Ранното разпознаване на липса на придържане може да намали броя на скъпо струващите изследвания и процедури (включително интервенционално лечение) и да спести предписването на ненужни лекарства.⁶²⁵

Основен акцент на тези препоръки е да бъде опростена лечебната стратегия в опит чрез предписване на едно единствено хапче да бъдат подобрени придържането към лечението и контролът на ВР при провечето пациенти с хипертония. Това е отговорът на факта, че въпреки ясно очертаните в изпитвания ползи от лечение на ВР, повечето лекувани пациенти не постигат препоръчаните таргети на ВР в реалния живот. По-ниските таргетни стойности на ВР препоръчвани в това ръководство означават, че честотата на контрол на ВР ще бъде даже още по-ниска, ако не се вземат мерки повиша-

Таблица 33: Намеси, които могат да подобрят придържането към лекарствата при хипертония

На лекарско ниво
Осигурете информация за рисковете от хипертонията и ползите от лечението ѝ, както и съгласие по лечебната стратегия целяща постигане и поддържане на антихипертензивен контрол с помощта на мерки отнасящи се до начина на живот, а когато е възможно и лечебна стратегия на базата на едно хапче (информационни материали, програмирано обучение и съвети с помощта на компютър)
Окуражаване на пациента
Обратна връзка за поведенческото и клиничното подобрение
Оценка и преодоляване на индивидуалните бариери възпрепятстващи придържането
Сътрудничество с други здравни работници, особено сестри и аптекари
На пациентско ниво
Самостоятелно проследяване на ВР (включително телемониторирание)
Групови сесии
Инструкция съчетана с мотивационни стратегии
Самостоятелно лечение по проста водена от пациента система
Използване на паметки
Получаване на фамилна, социална или сестринска подкрепа
Снабдяване с лекарства на работното място
На ниво лекарствено лечение
Опростяване на лекарствения режим давайки предимство на употребата на терапия с SPC
Използване на напомняща опаковка
На ниво здравна система
Насърчаване на разработката на мониториращи системи (проследяване по телефона, домашни посещения и телемониторирание на домашното ВР)
Финансово обезпечаване на сътрудничеството между здравните работници (напр. аптекари и сестри)
Реимбурсация на SPC
Разработване на национална база данни, включително рецептурни данни, достъпна за лекари и фармацевти
Достъпност на лекарствата

ВР = кръвно налягане; SPC = комбинация(от лекарства) в едно хапче.

ващи склонността на пациентите да се придържат към логични лечебни комбинации.

Съществуват няколко метода за откриване на лошо придържане, но повечето са индиректни, слабо надеждни и дават малко информация върху най-важния въпрос: историята на дозиране. В днешно време, най-точните методи, които могат да бъдат препоръчани, въпреки ограниченията им, са откриването на предписаните лекарства в проби от кръв и урина. Прякото наблюдение на лечението, последвано от измерване на ВР през следващите часове чрез НВРМ или АВРМ, може също да бъде много полезно за определяне дали ВР е наистина лошо контролирано, въпреки наблюдаваното приемане на лекарствата при пациенти с видимо резистентна хипертония. От друга страна, въпросниците често надценяват лекарственото придържане. Преценката на придържането трябва да се подобри с разработване на по-евтини и по-надеждни методи за откриване, които са лесно приложими в ежедневието практика.^{354,626}

Пречките за оптимално придържане може да са свързани с отношението на лекаря, убежденията и поведението на пациента, сложността и поносимостта на лекарствената терапия, здравната система и няколко други фактора. Следователно, оценката на придържането трябва винаги да се прави без обвинително подхождане и трябва да поощрява открита дискусия с цел идентификация на специфични бариери ограничаващи способността на пациента да следва терапевтичните препоръки. Трябва да бъдат намерени индивидуални решения. Пациентите трябва да бъдат окуражени да поемат отговорност за собственото си CV здраве.

Придържането на пациента към терапията може да се подобри чрез няколко намеси. Най-полезните намеси са тези свързващи приема на лекарства с привичките,³⁴⁷ тези осигуряващи обратна връзка с пациента относно придържането, самонаблюдение на ВР⁶⁴ чрез използване на кутии за хапчета и други специални опаковки, и мотивационни разговори. Задълбочаването на контактите между лицата осигуряващи здравни грижи чрез включване на фармацевти и медицински сестри подобрява лекарственото придържане. Използването на много компоненти има по-голям ефект върху придържането, тъй като по принцип размерът на ефекта от всяка намеса е ограничен. Скорошни данни подсказват, че придържането към лечение може да бъде подобро и чрез използване на телеметри за изпращане на записани домашни стойности, поддържане на контакт между пациентите и лекарите, има и текущи проучвания.⁶²⁷

Предписването на подходящ терапевтичен режим има решаващо значение.³⁸⁹ То може да бъде постигнато чрез: (i) предвиждане на възможни лекарствени нежелани реакции, (ii) използване на лекарства с удължено действие, които са свързани с еднократен дневен прием,^{628,629} (iii) избягване на

сложни разписания на дозиране, (iv) използване на SPCs, винаги когато е възможно и (v) вземане предвид на ефекта от лечението върху бюджета на пациента.

В сравнение с големия брой изпитвания върху отделни лекарства и лечения, щателните изпитвания върху намесите за придържане са малко. И така, нивото на доказателственост показващо, че може да бъде постигнато трайно подобрене на придържането към назначенията със сега наличните ресурси в клиничната практика е ниско. Това се дължи най-вече на кратката продължителност на повечето изпитвания, хетерогенността им и оспоримия им дизайн. Все още предстои в подходящи проучвания да бъде демонстрирано дали съществуващите намеси подобряват изхода от лечението.

В Таблица 33 е даден списък на намесите свързани с подобряване на придържането на пациентите към лечението.

10.5. Непрекъснато търсене на безсимптомни хипертонични органи увреждания

Значението и нуждата от откриване на НМОН при началната оценка, с цел подпомагане на рисковата стратификация на пациента и прегледа на прогресията или регресията на НМОН по време на проследяването, бяха описани в раздел 4. Наличието на НМОН показва, че ВР е повишено и че пациентът ще има полза от лечение. Регресията на безсимптомното органично увреждане настъпващо по време на лечение може често да означава подобрена прогноза (вижте раздел 5).

10.6. Може ли антихипертензивното лекарство лечение да бъде редуцирано или спряно?

При някои пациенти, когато лечението е придружено от ефективен контрол на ВР за дълъг период, може да е възможно броят и дозировката на лекарствата да бъдат редуцирани. Това може да бъде особено валидно, ако контролът на ВР е съпроводен от здравословни промени в начина на живот, като загуба на тегло, навикване към физически упражнения и хранене с ниско съдържание на мазнини и сол, които отстраняват пресорните влияния на околната среда. Редукцията на лекарствата трябва да стане постепенно, а пациентът трябва да бъде проверяван често, защото повторната поява на хипертония може да настъпи бързо, в рамките на седмици, а може да настъпи и след много месеци. При пациенти с предшестващо НМОН или предшестващо ускорено настъпване на хипертония лечението не трябва да се спира.

11. Недостиг на доказателства

Таблица 33: Намеси, които могат да подобрят придържането към лекарствата при хипертония

Недостиг на доказателства и нужда от допълнителни проучвания
Коя е оптималната популационна скринингова програма за откриване на хипертония?
Кой е оптималният метод за измерване на ВР при пациенти с АФ?
Каква е допълнителната полза за предсказване на CV риск от добавянето на стойностите на извън-офисното ВР (НВРМ и АВРМ) към офисното ВР?

Продължение

Каква е допълнителната полза от добавянето на критерии за HMOD към системата SCORE с цел прекатегоризиране на CV риск при пациенти с хипертония?
Кои са подходящите прагове и таргетни стойности на BP за лекарственото лечение при по-млади хипертензивни пациенти?
Кои са оптималните таргетни стойности при лечение на BP, в зависимост от HBPM и ABPM?
Какви са резултатните ползи свързани с антихипертензивното лечение при пациенти с резистентна хипертония?
Какви са ползите от лечение на BP при пациенти с BP във високи–нормални граници?
Какво базално ниво на CV риск предсказва полза от лечение?
Повече данни за ползата от лечението на BP при много старите хора и влияние на немощността.
Сравнение в клиничния изход между лечение на базата на офисното BP и лечение на базата на извън-офисното BP
Сравнение в клиничния изход между лечението ръководено от контрола на BP и от редуциите на HMOD, особено при по-млади пациенти
Повече проучвания за клиничен изход върху оптималната таргетна стойност на лекуваното SBP при пациенти с различни нива на базален CV риск и с различни коморбидности, включително диабет и СКД
Повече проучвания за клиничен изход върху оптималната таргетна стойност на лекуваното DBP.
Влияние на терапевтичните стратегии за лечение с едно хапче спрямо многокомпонентно лечение върху придържането към лечението, контрола на BP и клиничния изход.
Сравнение в клиничния изход между лечебните стратегии на базата на начална монотерапия спрямо начална комбинирана терапия.
Какъв е оптималният прием на готварска сол за редуциране на CV риск и риска от смърт?
Какви са дългосрочните клинични ползи в резултат на препоръчаната промяна в начина на живот?
Сравнение в клиничния изход между лечение на базата на тиазидни спрямо тиазидоподобни диуретици.
Диференциално значение на централното спрямо периферното BP за оценка на риска и редукция на риска чрез лечение.
Сравнение в клиничния изход между антихипертензивно лечение с класически спрямо вазодилатативни бета-блокери.
Оптимални таргетни стойности на BP при специфични клинични състояния (напр. диабет, СКД и след инсулт).
Протективен ефект на антихипертензивното лечение при пациенти с когнитивна дисфункция или деменция.
Роля на антихипертензивното лечение при хипертония на бялата престилка.
Роля на антихипертензивното лечение при маскирана хипертония.
Оптимално лечение на хипертонията при различни етнически групи.

ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечносъдов/а/о/и; DBP = диастолно кръвно налягане; HBPM = домашно мониториране на кръвното налягане; HMOD = хипертониячно органично увреждане; SBP = систолно кръвно налягане; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

12. Ключови бележки

- (1) **BP, епидемиология и риск.** В глобален мащаб, над 1 милиард души имат хипертония. Със застаряването на населението и възприемане на по-заседнал начин на живот, честотата на хипертонията по света ще продължи да се покачва към 1.5 милиада през 2025 г. Повишеното BP е водещият глобален фактор за преждевременна смърт и носи отговорност за почти 10 милиона смъртни случая през 2015 г.; 4.9 милиона от исхемична болест на сърцето и 3.5 милиона от инсулт. Хипертонията е и голям рисков фактор за сърдечна недостатъчност, AF, СКД, PAD и когнитивно влошаване.
- (2) **Дефиниция на хипертонията.** Класификацията на BP и дефиницията на хипертонията остава непроменена спрямо предишните европейски препоръки и се определя като офисно SBP ≥ 140 и/или DBP ≥ 90 mmHg, които са еквивалентни на средно 24-h ABPM $\geq 130/80$ mmHg или средни стойности на HBPM $\geq 135/85$ mmHg.
- (3) **Скрининг и диагностика на хипертонията.** Хипертонията обикновено е безсимптомна (оттук названието „тих убиец“). Поради високата ѝ честота, трябва да бъдат създадени скринингови програми с цел да бъде осигу-

рено измерване на BP при всички възрастни минимум на всеки 5 години и по-често при хора с високо–нормално BP. При съмнение за хипертония поради повишено скринингово BP, диагнозата хипертония трябва да бъде потвърдена или с повторни офисни измервания на BP по време на прегледи, или с извън-офисно измерване на BP с помощта на 24-h ABPM или HBPM.

- (4) **Значение на сърдечносъдовия риск и откриване на HMOD.** Други CV рискови фактори, като дислипидемия и метаболитен синдром, често се групират с хипертонията. Поради това, освен когато пациентът е вече с висок или много висок риск във връзка с установени CVD, се препоръчва официална оценка на CV риск с помощта на системата SCORE. Важно е обаче да се отчете, че наличието на HMOD, особено LVH, СКД или напреднала ретинопатия, допълнително повишава риска от CV заболяемост и смъртност и затова трябва да се търси като част от оценката на риска при хипертензивни пациенти, тъй като изолираното приложение на системата SCORE може да подцени техния риск.
- (5) **Трябва да се мисли: възможно ли е хипертонията на пациента да е вторична?** При повечето пациенти с хипертония не се открива подлежаща причина. Вторични (и потенциално лечими) причини за хипертония са по-

вероятни при лица с начало на хипертонията в млада възраст (<40 години), хора с тежка или резистентна на лечение хипертония или лица, които внезапно развиват значима хипертония в средна възраст на фона на предшестващо нормално ВР. Такива пациенти трябва да бъдат насочени за специализирана оценка.

- (6) **Лечение на хипертонията: значение на намесите върху начина на живот.** Лечението на хипертонията включва намеси върху начина на живот и лекарствена терапия. Много пациенти с хипертония ще се нуждаят от лекарствена терапия, но намесите върху начина на живот са важни, защото те могат да отложат нуждата от лекарствено лечение или да допълнят антихипертензивния ефект на лекарственото лечение. Нещо повече, намесите върху начина на живот, като ограничаване на натрия, умерена употреба на алкохол, здравословно хранене, редовни упражнения, контрол на теглото и спирание на тютюнопушенето имат ползи по отношение на здравето надхвърлящи влиянието им върху ВР.
- (7) **Кога да се вземе предвид лекарствено лечение на хипертонията.** Праговете на лечение за хипертония сега са по-малко консервативни, отколкото бяха в предишните препоръки. Сега ние препоръчваме пациенти със степен 1 хипертония и нисък-умерен риск (офисно ВР 140–159/90–99 mmHg), дори и когато нямат НМОД, да получат лекарствено лечение, ако тяхното ВР не е под контрол след период на самостоятелна въздействие върху начина на живот. При по-високорискови пациенти със степен 1 хипертония, включително тези с НМОД или пациенти с по-висока степен хипертония (напр. степен 2 хипертония, $\geq 160/100$ mmHg), ние препоръчваме инициране на лекарствено лечение успоредно с намесата върху начина на живот. Тези препоръки се отнасят за всички хора на възраст <80 години.
- (8) **Специални съображения при немощни и по-стари пациенти.** Все повече се признава, че по-скоро биологичната, отколкото хронологичната възраст, както и събразяването с немощността и независимостта, са важни детерминанти на поносимостта и евентуалната полза от антихипертензивните назначения. Важно е да се отбележи, че даже и при много старите (т.е. >80 години) антихипертензивната терапия намалява смъртността, инсулта и сърдечната недостатъчност. Така, на тези пациенти не трябва да бъде отказано лечение или лечението им да бъде прекратено само на базата на възрастта. При лица >80 години, които все още не са получили лечение за ВР, то се препоръчва, когато офисното им ВР е ≥ 160 mmHg, при условие че лечението се толерира добре.
- (9) **До какви стойности трябва да бъде понижено SBP?** Това е въпрос, който е обект на разгорещен дебат. Основен обект на спор е баланса между потенциалните ползи и потенциалната вреда от нежелани реакции. Това има особено значение при намаляване на таргетните стойности на ВР, тъй като тогава има по-голяма вероятност вредата да надхвърли ползата. И така, в това ръководство ние препоръчваме таргетен диапазон. Данните подсказват убедително, че понижаването на офисното SBP до <140 mmHg е благоприятно за всички пациенти. Има и данни подкрепящи таргетна стойност на SBP до 130 mmHg при повечето пациенти, ако се толерира. Даже и по-ниски нива на SBP (<130 mmHg) ще бъдат поносими и потенциално полезни при някои пациенти, особено с цел по-нататъшна редукция на риска от инсулт. Таргетната стойност на SBP не трябва да бъде <120 mmHg, защото

равновесието между ползата и вредата става проблематично при тези нива на лекуваното SBP.

- (10) **Таргетни стойности при стари и много стари пациенти.** Както беше обсъдено по-горе, степента на независимост, немощността и коморбидностите влияят на избора на лечение, особено при по-стари (≥ 65 години) и много стари (>80 години) пациенти. Таргетният диапазон на желаното SBP при всички пациенти на възраст >65 години е 130–139 mmHg. Тези стойности са по-ниски от препоръчаните в предишните насоки и не могат да бъдат постигнати при всички по-стари пациенти, но всяко понижение в посока към тази цел най-вероятно ще бъде полезно, при условие че има добра поносимост.
- (11) **Таргетно ВР при пациенти с диабет и/или СКД.** Таргетните стойности на лечението при пациенти с диабет или бъбречно заболяване в предишните препоръки бяха променливи, поради видимо противоречивите резултати в големи изпитвания за клиничен изход и метаанализи. Що се отнася до диабета, възприетите таргетни стойности на SBP <140 mmHg и в посока 130 mmHg, каквито се препоръчват за всички други пациентски групи имат благоприятен ефект върху основните клинични последиствия. Освен това, стремежът към постигане на SBP <130 mmHg при лицата напасащи такива стойности може да намали допълнително рискът от инсулт, но не и от други големи последиствия. SBP не трябва да бъде <120 mmHg. При пациенти с СКД, данните подсказват, че таргетният диапазон на ВР трябва да бъде 130–139 mmHg.
- (12) **До какви стойности трябва да бъде понижено DBP?** Оптималната таргетна стойност на DBP не е така добре определена, но се препоръчва целта да бъде DBP <80 mmHg. Някои пациенти с ригидни артерии и изолирана систолна хипертония ще имат вече нива на DBP под тази стойност. Те са високорискови пациенти и ниското DBP не трябва да обезкуражава лечението на тяхното повишено SBP до препоръчвания таргет, при условие че това лечение е с добра поносимост.
- (13) **Нужда от повече усилия за контрол на ВР.** Основна теза в нашите препоръки е нуждата от повече усилия за подобряване процента на контрол на ВР. Въпреки изобието от данни за ползата от лечението, средно <50% от пациентите с лекувана хипертония постигат таргетна стойност на SBP <140 mmHg. Лекарската инерция (недостатъчното увеличаване на лечението, особено при монотерапия) и лошото придържане на пациента към лечението (особено когато се основава на повече хапчета) сега са признати като основни фактори допринасящи за лош контрол на ВР.
- (14) **При повечето пациенти трябва да се започне лечение с две лекарства, а не с едно лекарство.** Монотерапията обикновено е недостатъчна терапия при повечето пациенти с хипертония; това е особено валидно сега, когато таргетните стойности на ВР при лечение са по-ниски, отколкото в предишните ръководства. Ностоящите препоръки превръщат в норма концепцията, че инициалната терапия при мнозинството пациенти с хипертония трябва да бъде с комбинация от две лекарства, а не едно единствено лекарство. Единственото изключение трябва да бъдат ограничен брой пациенти с по-ниски базални стойности на ВР, близки до препоръчаните за тях таргетни стойности, които биха могли да постигнат тази цел с монотерапия, или при някои по-немощни стари или много стари пациенти, при които може да е жела-

телна по-внимателна редукция на ВР. Данните подсказват, че този подход ще подобри скоростта, ефикасността и постоянството на началното понижаване на ВР, както и контрола на ВР и се понася добре от пациентите.

- (15) **Стратегия за лечение на хипертонията с едно хапче.** Лошото придържане към дългосрочно антихипертензивно лечение сега се признава като основен фактор допринасящ за лоша честота на контролираното ВР. Изследванията са показали пряка корелация между броя на антихипертензивните хапчета и недоброто спазване на назначенията. Нещо повече, има доказателства, че терапията с SPC подобрява придържането към лечението. Терапията с SPC сега е предпочитана стратегия за начално лечение с двулекарствена комбинация на хипертонията, а когато е необходимо и с трилекарствена комбинирана терапия. Това води при повечето пациенти до контрол на ВР с едно единствено хапче и би могло да подобри честотата на контрол на ВР.
- (16) **Опростен алгоритъм на лекарствено лечение.** Ние опростяваме лечебната стратегия, така че пациентите с неусложнена хипертония и много пациенти с различни коморбидности (напр. HMOD, диабет, PAD или мозъчно-съдова болест) получават сходни назначения. Ние препоръчваме комбинация от ACE инхибитор или ARB с CCB или тиазиден/тиазидоподобен диуретик като начална терапия при повечето пациенти. За тази, при които са необходими три лекарства, ние препоръчваме комбинация от ACE инхибитор или ARB с CCB и тиазиден/тиазидоподобен диуретик. Препоръчваме бета-блокери да се използват, когато има специфично показание за тяхната употреба (напр. ангина, след миокарден инфаркт, HFrEF или когато е необходим контрол на сърдечната честота).
- (17) **Хипертония при жени и при бременност.** При жени с хипертония планиращи бременност ACE инхибитори или

ARBs и диуретици трябва да се избягват, а предпочитаните назначения за понижаване на ВР, ако това е необходимо, включват алфа-метил допа, лабеталол или CCBs. Същите лекарства са подходящи, ако е необходимо понижаване на ВР при бременни жени. ACE инхибитори или ARBs не трябва да се използват при бременни жени.

- (18) **Каква роля има базиращата се на устройства терапия за лечение на хипертония?** Разработват се и се проучват редица базиращи се на устройства интервенции за лечение на хипертонията. Към този момент, резултатите от проучванията не са осигурили достатъчно доказателства за препоръчване на рутинната им употреба. Съответно, употребата на базиращи се на устройства терапии не се препоръчва за рутинно лечение на хипертония, докато не бъдат получени допълнителни данни относно тяхната безопасност и ефикасност.
- (19) **Подход към риска от сърдечносъдови заболявания при хипертензивни пациенти отвъд ВР:** статини. При хипертензивни пациенти с умерен или по-висок риск от CVD или при тези с установени CVD, изолираното понижаване на ВР няма да доведе до оптимална редукция на техния риск. Тези пациенти ще имат полза и от статинова терапия, която редуцира още повече риска от миокарден инфаркт с около една трета и от инсулт с около една четвърт, дори при добър контрол на ВР. Подобни ползи са били установени при хипертензивни пациенти на границата между нисък и умерен риск. Така, много повече хипертензивни пациенти, отколкото сега получаващите това лечение, ще имат полза от статинова терапия.
- (20) **Подход към риска от сърдечносъдови заболявания при хипертензивни пациенти отвъд ВР:** антитромбоцитна терапия. Антитромбоцитната терапия, по-специално ниска доза аспирина, се препоръчва за вторична превенция при хипертензивни пациенти, но не се препоръчва за първична превенция (т.е. при пациенти без CVD).

13. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките

Инициране на лечение за хипертония в зависимост от офисното ВР

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Класификация на ВР		
Препоръчва се ВР да бъде класифицирано като оптимално, нормално, високо-нормално или степени 1–3 хипертония, в зависимост от офисното ВР.	I	C
Скрининг за хипертония		
Препоръчват се скринингови програми за хипертония. На всички възрастни (на 18 или повече години) трябва да бъде измерено офисно ВР и да бъде записано в медицинското им досие, а те трябва да са наясно с кръвното си налягане.	I	B
Диагностика на хипертонията		
Препоръчва се диагностиката на хипертонията да се базира на: <ul style="list-style-type: none"> Повторни измервания на офисното ВР при повече от едно посещение, с изключение на случаите, когато хипертонията е тежка (напр. степен 3 и особено при пациенти с висок риск). При всяко посещение трябва да се направят три измервания на ВР през 1–2 min и допълнителни измервания, ако първите две стойности се различават с >10 mmHg. ВР на пациента е средната стойност от последните две измервания на ВР. ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> Извън-офисно измерване на ВР с АВРМ и/или НВРМ, при условие че тези измервания са логистично и икономически оправдани. 	I	C
	I	C

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Прагове на офисното ВР за инициране на лекарствено лечение на хипертонията		
Незабавно инициране на антихипертензивно лекарствено лечение се препоръчва при пациенти със степен 2 или 3 хипертония, независимо от нивото на CV риск, едновременно с инициране на промени в начина на живот.	I	A
При пациенти със степен 1 хипертония се препоръчват:	I	B
• Намеси върху начина на живот с цел определяне дали те ще доведат до нормализиране на ВР.	I	A
• При пациенти със степен 1 хипертония с нисък-умерен риск и без данни за HMOD се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение, ако пациентът остане хипертензивен след период с променен начин на живот. ^c	I	A
• При пациенти със степен 1 хипертония с висок риск или с данни за HMOD се препоръчва незабавно инициране на лекарствено лечение едновременно с промените в начина на живот.	I	A
При по-стари пациенти в добра кондиция с хипертония (дори и на възраст >80 години) се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение и намеса в начина на живот, когато SBP е ≥ 160 mmHg.	I	A
При по-стари пациенти (на възраст >65 години, но не и >80 години) се препоръчва антихипертензивно лекарствено лечение и намеса в начина на живот, когато SBP е в диапазона на степен 1 хипертония (140–159 mmHg), при условие че лечението се понася добре.	I	A
При пациенти с високо-нормално ВР (130–139/85–89 mmHg) се препоръчват промени в начина на живот.	I	A
Спиране на антихипертензивното лечение въз основа на възрастта, дори когато пациентите станат на ≥ 80 години, не се препоръчва, при условие че поносимостта към него е добра.	III	A
Таргетни стойности на лечение на офисното ВР		
Препоръчва се при всички пациенти първата цел на лечението да бъде понижаване на ВР до <140/90 mmHg, а ако лечението се понася добре, таргетните стойности на лекуваното ВР при повечето пациенти да бъдат 130/80 mmHg или по-ниски.	I	A
При пациенти на възраст <65 години получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва SBP да бъде понижено при повечето пациенти до диапазон на ВР 120–129 mmHg. ^d	I	A
При по-възрастни пациенти (≥ 65 години) получаващи антихипертензивни лекарства се препоръчва таргетните стойности на SBP да бъдат в диапазон на ВР 130–139 mmHg.	I	A
Лечение на хипертонията: намеси върху начина на живот		
Препоръчва се ограничаване на готварската сол до <5 g дневно.	I	A
Препоръчва се ограничаване на алкохолната консумация до по-малко от 14 единици седмично за мъже и по-малко от 8 единици седмично за жени.	I	A
Препоръчва се увеличена консумация на зеленчуци, пресни плодове, риба, ядки и ненаситени мастни киселини (зехтин); ограничена консумация на червено месо; консумация на нискомаслени млечни продукти.	I	A
Показан е контрол на телесното тегло с цел избягване на затлъстяване (BMI >30 kg/m ² или обиколка на талията >102 cm при мъже и >88 cm при жени), както и стремеж към здравословни стойности на BMI (около 20–25 kg/m ²) и на обиколката на талията (<94 cm при мъже и <80 cm при жени) с цел намаляване на ВР и CV риск.	I	A
Препоръчват се редовни аеробни упражнения (напр. най-малко 30 min умерени динамични упражнения 5–7 дни на седмица).	I	A
Препоръчва се отказ от тютюнопушене, подкрепящи грижи и включване в програми за спиране на пушенето.	I	B
Препоръчва се избягване на запой.	III	C
Лечение на хипертонията: лекарствено лечение		
При повечето хипертензивни пациенти се препоръчва комбинирано лечение като начална терапия. Препоръчаните комбинации трябва да включват RAS блоклер (ACE инхибитор или ARB) с CCB или диуретик. Могат да се използват други комбинации от петте основни класа. Препоръчва се бета-блоклерите да се комбинират с който и да е от другите основни класове, когато има специфични клинични ситуации (напр. ангина, прекаран миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност или необходимост от контрол на сърдечната честота).	I	A
Препоръчва се инициране на антихипертензивно лечение с комбинация от две лекарства, за предпочитане SPC. Изключение правят по-възрастни немощни пациенти и тези с нисък риск и със степен 1 хипертония (особено ако SBP е <150 mmHg).	I	A
Препоръчва се, ако ВР не се контролира с комбинация от две лекарства, лечението да бъде увеличено до тройна лекарствена комбинация, обикновено RAS блоклер с CCB и тиазиден/тиазидоподобен диуретик, за предпочитане под формата на SPC.	I	A
Препоръчва се, ако ВР не се контролира с комбинация от три лекарства, лечението да бъде увеличено чрез добавяне на спиронолактон или, при непоносимост към него, други диуретици, като амилорид или по-високи дози от други диуретици, бета-блоклер или алфа-блоклер.	I	B
Комбинация от два RAS блоклера не се препоръчва.	III	A

Продължава

Продължение

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечение на хипертонията: терапия на базата на устройствата		
Базирана на устройства терапия, освен в контекста на клинични проучвания и RCTs, не се препоръчва за рутинно лечение на хипертония до получаване на допълнителни данни относно тяхната безопасност и ефикасност.	III	B
Поведение към риска от CVD при хипертензивни пациенти		
Оценка на CV риск със системата SCORE се препоръчва при хипертензивни пациенти, които все още не са с висок или много висок риск, дължащ се на установени CVD, бъбречно заболяване или диабет, рязко повишен единичен рисков фактор (напр. холестерол) или хипертонична LVH.	I	B
При пациенти с висок или много висок CV риск се препоръчват статини.	I	B
За вторична превенция при хипертензивни пациенти се препоръчва антитромбоцитна терапия, по-специално ниска доза аспирин.	I	A
Аспирин не се препоръчва за първична превенция при хипертензивни пациенти без CVD.	III	A
При хипертензивни пациенти не се препоръчва рутинно генетично тестване.	III	C

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.

^cПри пациенти със степен 1 хипертония и нисък–умерен риск лекарственото лечение може да бъде предшествано от удължен период на промени в начина на живот с цел определяне дали този подход ще нормализира BP. Продължителността на самостоятелната намеса в начина на живот зависи от нивото на BP в рамките на диапазона на степен 1 хипертония (т.е. вероятността за постигане на контрол на BP само с промени в начина на живот) и от възможностите на значителна промяна в начина на живот при конкретния пациент.

^dИма по-малко доказателства за тази таргетна стойност при пациенти с нисък–умерен риск.

^eТрябва да бъде проверено придържането към лечението.

ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; BMI = индекс на телесната маса; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; HBPM = домашно мониториране на кръвното налягане; HMOD = хипертонично органично увреждане; RAS = ренин–ангиотензинова система; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; SBP = систолно кръвно налягане; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; SPC = комбинация (от лекарства) в едно хапче.

14. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa A. McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Съвет на ESH: Costas Tsioufis (президент) (Гърция), Empar Lurbe (Испания), Reinhold Kreutz (Германия), Murielle Bochud (Швейцария), Enrico Agabiti Rosei (Италия), Bojan Jelakovic (Хърватия), Michel Azizi (Франция), Andrzej Januszewics (Полша), Thomas Kahan (Швеция), Jorge Polonia (Португалия), Philippe van de Borne (Белгия), BryanWilliams (Обединено кралство), Claudio Borghi (Италия), Giuseppe Mancía (Италия), Gianfranco Parati (Италия), Denis L. Clement (Белигия), Antonio Coca (Испания), Athanasios Manolis (Гърция), Dragan Lovic (Сърбия).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на ревизиране на 2018 ESC/ESH

Guidelines for the management of arterial hypertension: **Алжир:** Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Larisa Dizdarevic-Hudic; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Dimitar Raev; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Nikos Karpettas; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Michael Hecht Olsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Amin Fouad Shaker; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Kaj Metsärinne; **Бившата югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean-Michel Halimi; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Германия:** German Cardiac Society, Heribert Schunkert; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Costas Thomopoulos; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Dénes Páll; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Anderssen; **Израел:** Israel Heart Society, Michael Shechter; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Giuseppe Mercurio; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Tatiana Romanova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Georges A. Saade; **Литва:**

Lithuanian Society of Cardiology, Gintare Sakalyte; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar DeMarco; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Alexandru Caraus; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Tonje Amb Aksnes; **Полша:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Polonia; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Elena I. Baranova; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Frasc; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Vicente Bertomeu-Martínez; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Bo Carlberg; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Thilo Burkard; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Wissem Sdiri; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Adrian Brady.

Национални дружества по хипертония към ESH участвали активно в процеса на ревизиране на 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: **Австрия:** Austrian Society of Hypertension, Thomas Weber; **Беларус:** Belarussian Hypertension League, Irina Lazareva; **Белгия:** Belgian Hypertension Committee, Tine De Backer; **Босна и Херцеговина:** Bosnia and Herzegovina Society of Hypertension, Sekib Sokolovic; **Хърватия:** Croatian Society of Hypertension, Bojan Jelakovic; **Чешка република:** Czech Society of Hypertension, Jiri Widimsky; **Естония:** Estonian Society of Hypertension, Margus Viigimaa; **Финландия:** Finnish Hypertension Society, Ilkka Pörsti; **Франция:** French Society of Hypertension, Thierry Denolle; **Германия:** German Hypertension Society, Bernhard K. Krämer; **Гърция:** Hellenic Society of Hypertension, George S. Stergiou; **Италия:** Italian Society of Hypertension, Gianfranco Parati; **Латвия:** Latvian Society of Hypertension and Atherosclerosis, Karlis Trusinskis; **Литва:** Lithuanian Hypertension Society, Marius Miglinas; **Норвегия:** Norwegian Society of Hypertension, Eva Gerdt; **Полша:** Polish Society of Hypertension, Andrzej Tykarski; **Португалия:** Portuguese Society of Hypertension, Manuel de Carvalho Rodrigues; **Румъния:** Romanian Society of Hypertension, Maria Dorobantu; **Руска федерация:** Russian Society of Hypertension, Irina Chazova; **Сърбия:** Serbian Society of Hypertension, Dragan Lovic; **Словакия:** Slovak Society of Hypertension, Slavomira Filipova; **Словения:** Slovenian Hypertension Society, Jana Brguljan; **Испания:** Spanish Society of Hypertension, Julian Segura; **Швеция:** Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine, Anders Gottsäter; **Швейцария:** Swiss Society of Hypertension, Antoinette Pechère-Bertschi; **Турция:** Turkish Society of Hypertension and Atherosclerosis, Serap Erdine; **Украйна:** Ukrainian Antihypertensive Society, Yuriy Sirenko; **Обединено кралство:** British and Irish Hypertension Society, Adrian Brady.

15. Източници

- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;**313**:603–615.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:957–967.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;**317**:165–182.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;**360**:1903–1913.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;**389**:37–55.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S, INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;**388**:761–775.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;**383**:1899–1911.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;**32**:2285–2295.
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Ko MJ, Pai MF, Tu YK, Hung KY, Chien KL. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:792–799.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937–952.
- Banegas JR, Lopez-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;**32**:2143–2152.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanan F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;**310**:959–968.
- Falaszchetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014;**383**:1912–1919.
- Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, Mancia G, Morganti A, Pontremoli R, Trimarco B, Zanchetti A, Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;**30**:1065–1074.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;**21**:1011–1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz

- A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;**25**:1105–1187.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;**34**:2159–2219.
 18. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;**34**:1887–1920.
 19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;**365**:217–223.
 20. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, En Chiang C, Williams B. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;**3**:235–250.
 21. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, Deal JA, McKhann GM, Mosley TH, Sharrett AR, Schneider ALC, Windham BG, Wruck LM, Knopman DS. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;**74**:1246–1254.
 22. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Laitinen T, Taittonen L, Tossavainen P, Viikari JSA, Rinne JO, Raitakari OT. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2279–2289.
 23. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Sans S, Olsen MH, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension* 2012;**60**:1117–1123.
 24. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007;**20**:338–341.
 25. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;**21**:707–716.
 26. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;**100**:354–360.
 27. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;**371**:2219–2221.
 28. Domanski M, Mitchell G, Pfeiffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, Grimm R, Cohen J, Stamler J, MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;**287**:2677–2683.
 29. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;**119**:243–250.
 30. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;**295**:180–189.
 31. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;**45**:1072–1077.
 32. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:321–329.
 33. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;**292**:1462–1468.
 34. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1209–1227.
 35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315–2381.
 36. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;**33**:1729–1741; discussion 1741.
 37. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:377–383.
 38. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;**20**:1307–1314.
 39. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:83–90.
 40. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, Zanchetti A, Mancia G. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 2008;**13**:7–13.
 41. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Del Sette M, Brunelli C, Tomolillo C, Deferrari G. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999;**17**:993–1000.
 42. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;**31**:883–891.
 43. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;**35**:1727–1741.
 44. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, Frick G, Friedman B, Grassl T, Ichikawa T, Ioannidis JP, Lacy P, McManus R, Murray A, Myers M, Palatini P, Parati G, Quinn D, Sarkis J, Shennan A, Usuda T, Wang J, Wu CO, O'Brien E. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;**36**:472–478.

45. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;**379**:905–914.
46. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;**56**:56–61.
47. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;**109**:685–692.
48. Myers MG. A short history of automated office blood pressure – 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;**18**:721–724.
49. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;**7**:597–601.
50. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;**55**:195–200.
51. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
52. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016;**25**:228–234.
53. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement. *Hypertension* 2016;**68**:866–872.
54. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;**32**:1359–1366.
55. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, Avolio A, Benetos A, Bilo G, Boubouchairpoulou N, Boutouyrie P, Castiglioni P, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Imai Y, Kario K, Kollias A, Kotsis V, Manios E, McManus R, Mengden T, Mihailidou A, Myers M, Niiranen T, Ochoa JE, Ohkubo T, Omboni S, Padfield P, Palatini P, Papaioannou T, Protogerou A, Redon J, Verdecchia P, Wang J, Zanchetti A, Mancia G, O'Brien E. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions – Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2016;**34**:1665–1677.
56. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;**31**:1731–1768.
57. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;**26**:1505–1526.
58. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;**30**:1289–1299.
59. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;**30**:449–456.
60. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**376**:163–172.
61. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, Jones MI, Jowett S, Little P, Penaloza C, Schwartz C, Shackelford H, Shovelton C, Varghese J, Williams B, Hobbs FD, Gooding T, Morrey I, Fisher C, Buckley D. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:799–808.
62. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, Earle K, George J, Godwin M, Green BB, Hebert P, Hobbs FDR, Kantola I, Kerry SM, Leiva A, Magid DJ, Mant J, Margolis KL, McKinstry B, McLaughlin MA, Omboni S, Ogedegbe O, Parati G, Qamar N, Tabaei BP, Varis J, Verberk WJ, Wakefield BJ, McManus RJ. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;**14**:e1002389.
63. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;**31**:455–467; discussion 467–458.
64. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;**15**:285–295.
65. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;**26**:1919–1927.
66. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;**348**:2407–2415.
67. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;**111**:1777–1783.
68. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;**378**:1509–1520.
69. Investigators ABC-H, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, Zamalloa H. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;**32**:2332–2340; discussion 2340.
70. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;**51**:55–61.
71. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, Fliser D, Heine GH, Jager KJ, Gargani L, Kanbay M, Mallamaci F, Massy Z, Ortiz A, Picano E, Rossignol P, Sarafidis P, Sicari R, Vanholder R, Wiecek A, London G, Zoccali C, European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension* 2016;**67**:1102–1110.
72. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;**162**:192–204.
73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;**16**:733–738.
74. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015;**116**:1034–1045.
75. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC, ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 2016;**67**:693–700.
76. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;**60**:512–517.

77. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;**107**:1401–1406.
78. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012;**30**:472–476.
79. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;**52**:1045–1050.
80. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;**14**:1049–1052.
81. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;**26**:1715–1725.
82. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension* 2017;**70**:668–675.
83. Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, Mancia G. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. Syst-Eur investigators. *J Hypertens* 1998;**16**:23–29.
84. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, Martell N, Garcia-Puig J, Deanfield J, Williams B. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;**35**:3304–3312.
85. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, Huang H, Zeng J, Hu Y, Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;**35**:677–688.
86. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;**34**:593–599.
87. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007;**50**:537–542.
88. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension. *J Hypertens* 2016;**34**:623–626.
89. Mancia G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J Hypertens* 2017;**35**:710–712.
90. Mancia G, Grassi G. The heterogeneous nature of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2044–2046.
91. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: con side of the argument. *Hypertension* 2017;**70**:676–682.
92. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;**45**:493–498.
93. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;**47**:846–853.
94. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of „masked hypertension“ detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;**291**:1342–1349.
95. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;**25**:2193–2198.
96. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, Asayama K, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovsky J, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension* 2013;**62**:e23–e25.
97. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2002;**347**:797–805.
98. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:2256–2265.
99. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;**342**:d3621.
100. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, de la Sierra A, Dura R, del Rey RH, Sobrino J, Gorostidi M, de la Figuera M, Segura J, Banegas JR, Ruilope LM. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens* 2008;**26**:438–445.
101. McManus RJ, Mant J. Do differences in blood pressure between arms matter? *Lancet* 2012;**379**:872–873.
102. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarassenko L, Hobbs FDR. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:949–959.
103. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;**51**:135–160.
104. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012;**26**:691–695.
105. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bartsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J* 2018;**39**:1546–1554.
106. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, Bos WJ, Chambers JB, Chen CH, Cheng HM, Cremer A, Davies JE, Dwyer N, Gould BA, Hughes AD, Lacy PS, Laugesen E, Liang F, Melamed R, Muecke S, Ohte N, Okada S, Omboni S, Ott C, Peng X, Pereira T, Pucci G, Rajani R, Roberts-Thomson P, Rossen NB, Sueta D, Sinha MD, Schmieder RE, Smulyan H, Srikanth VK, Stewart R, Stouffer GA, Takazawa K, Wang J, Westerhof BE, Weber F, Weber T, Williams B, Yamada H, Yamamoto E, Sharman JE. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:572–586.
107. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014;**35**:3122–3133.
108. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;**113**:1213–1225.
109. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;**31**:1865–1871.
110. Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: con side of the argument. *Hypertension* 2016;**68**:276–280.
111. McEniery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: pro side of the argument. *Hypertension* 2016;**68**:269–275.
112. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993;**88**:1444–1455.
113. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazon P, Guindo J, Soria F, Llacer A, Lekuona I, Gonzalez-Juanatey JR, Bertomeu V, Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;**25**:600–607.
114. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK, Olsen MH. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015;**33**:1563–1570.
115. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfolgio D, Lee ET, Howard BV, Roman MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000144.
116. Lonnenbakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerds E, Losi MA, Canciello G, Giugliano G, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Left ventricular hypertrophy regres-

- sion during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004152.
117. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, del Prato S, Gentile S, Mannarino E, Novo S, Prisco D, Mancina G. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;**30**:1056–1064.
 118. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev* 2014;**10**:257–261.
 119. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, Espeland MA, Fielding RA, Gill TM, Groessl EJ, King AC, Kritchevsky SB, Manini TM, McDermott MM, Miller ME, Newman AB, Rejeski WJ, Sink KM, Williamson JD. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**311**:2387–2396.
 120. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, Huikuri HV, Anttila I, Nikus K, Kahonen M, Jula A, Niiranen TJ. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens* 2016;**34**:959–966.
 121. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;**292**:2343–2349.
 122. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, Edelman JM, Dahlöf B, Devereux RB, LIFE Study Investigators. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;**119**:1883–1891.
 123. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, Girfoglio D, Iovino GL, Trimarco B, De Luca N. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension* 2010;**56**:99–104.
 124. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, Grassi G, Mancina G. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension* 2014;**64**:1205–1211.
 125. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;**292**:2350–2356.
 126. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, Stabile E, De Luca N, Trimarco B. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens* 2015;**33**:745–754; discussion 754.
 127. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:577–605.
 128. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;**49**:311–316.
 129. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;**43**:731–738.
 130. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, Salgo IS, Gerard O, Lang RM. Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:1001–1005.
 131. Stanton T, Jenkins C, Haluska BA, Marwick TH. Association of outcome with left ventricular parameters measured by two-dimensional and three-dimensional echocardiography in patients at high cardiovascular risk. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;**27**:65–73.
 132. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, Finn JP, Judd R, Goyal P, Schenendorf J, Cham MD, Devereux RB, Prince M, Wang Y, Weinsaft JW. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:137–146.
 133. Weinsaft JW, Cham MD, Janik M, Min JK, Henschke CI, Yankelevitz DF, Devereux RB. Left ventricular papillary muscles and trabeculae are significant determinants of cardiac MRI volumetric measurements: effects on clinical standards in patients with advanced systolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2008;**126**:359–365.
 134. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancina G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:945–960.
 135. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, Arnett DK, Devereux RB. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2005;**26**:1039–1045.
 136. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129–2200.
 137. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2015;**46**:1488–1493.
 138. Losi MA, Izzo R, De Marco M, Cenciello G, Rapacchiolo A, Trimarco V, Stabile E, Rozza F, Esposito G, De Luca N, de Simone G, Trimarco B. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol* 2015;**199**:290–295.
 139. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1206–1207.
 140. Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, Kloch-Badelek M, Ryabikov A, Knez J, Malyutina S, Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Schnitter I, Wu JC, Casiglia E, Narkiewicz K, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA, European Project On Genes in Hypertension Investigators. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies. *J Hypertens* 2016;**34**:1186–1194.
 141. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, European Association of Echocardiography, Document Reviewers: Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:645–658.
 142. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1600–1607.
 143. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507–532.
 144. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencio P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;**18**:346–349.
 145. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;**220**:128–133.
 146. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancina G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;**120**:1084–1090.
 147. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;**365**:213–221.

148. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;**27**:2588–2605.
149. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowieniczky P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;**30**:445–448.
150. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;**31**:2338–2350.
151. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:636–646.
152. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;**166**:529–535.
153. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
154. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;**50**:238–263.
155. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;**91**:683–690.
156. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sorensen HT, Smeeth L, Tomlinson LA. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ* 2017;**356**:j791.
157. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;**150**:604–612.
158. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;**286**:421–426.
159. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;**3**:1–150.
160. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, Price CP. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:550–557.
161. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;**195**:335–338.
162. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;**85**:727–750.
163. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011;**124**:2502–2511.
164. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;**1**:1103–1106.
165. Muesan ML, Salvetti M, Di Castelnuovo A, Pains A, Assanelli D, Costanzo S, Badilini F, Vaglio M, Donati MB, Agabiti Rosei E, de Gaetano G, Iacoviello L, Moli-sani Study Investigators. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2017;**35**:162–169.
166. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;**27**:1274–1282.
167. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;**6**:611–619.
168. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki AI Hazzouri A, American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016;**68**:e67–e94.
169. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009;**40**:1229–1236.
170. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1450–1458.
171. Kato Y, Suzuki S, Uejima T, Semba H, Yamashita T. Variable prognostic value of blood pressure response to exercise. *J Cardiol* 2018;**71**:31–35.
172. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol* 2014;**47**:630–635.
173. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;**54**:1084–1091.
174. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;**45**:198–202.
175. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA, ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1173–1181.
176. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;**364**:907–917.
177. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, Packham D, Lewis JB, Parving HH, Lambers Heerspink HJ. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011;**32**:1493–1499.
178. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;**64**:74–85.
179. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:883–892.
180. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:1813–1821.
181. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;**10**:1154–1161.

182. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:2617–2624.
183. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:2006–2020.
184. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;**37**:1933–1940.
185. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lonnenbakken MT, Canciello G, Esposito G, Barbato E, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network. *Hypertension* 2017;**69**:136–142.
186. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:1353–1364.
187. Verdecchia P, Dagenais G, Healey J, Gao P, Dans AL, Chazova I, Binbrek AS, Iacobellis G, Ferreira R, Holwerda N, Karatzas N, Keltai M, Mancia G, Sleight P, Teo K, Yusuf S. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens* 2012;**30**:1004–1014.
188. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronck A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1736–1742.
189. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;**37**:1236–1241.
190. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;**39**:763–816.
191. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995;**26**:919–924.
192. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;**37**:350–356.
193. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, Ntalla I, Surendran P, Liu C, Cook JP, Kraja AT, Drenos F, Loh M, Verweij N, Marten J, Karaman I, Lepe MP, O'Reilly PF, Knight J, Snieder H, Kato N, He J, Tai ES, Said MA, Porteous D, Alver M, Poulter N, Farrall M, Gansevoort RT, Padmanabhan S, Magi R, Stanton A, Connell J, Bakker SJ, Metspalu A, Shields DC, Thom S, Brown M, Sever P, Esko T, Hayward C, van der Harst P, Saleheen D, Chowdhury R, Chambers JC, Chasman DI, Chakravarti A, Newton-Cheh C, Lindgren CM, Levy D, Kooner JS, Keavney B, Tomaszewski M, Samani NJ, Howson JM, Tobin MD, Munroe PB, Ehret GB, Wain LV, International Consortium of Blood Pressure 1000G Analyses, Bios Consortium, Lifelines Cohort Study, Understanding Society Scientific Group, CHD Exome Consortium, ExomeBP Consortium, T2D Genes Consortium, GoT2D Genes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE), Consortium BE, International Genomics of Blood Pressure Consortium, Group UBCCBW. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet* 2017;**49**:403–415.
194. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, Mulatero P. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *Int J Mol Sci* 2017;**18**:1131.
195. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension. *Hypertension* 2017;**69**:e10–e13.
196. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol* 2015;**224**:R63–R77.
197. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:101–111.
198. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**:1915–1942.
199. in PPGL Study Group NGS, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, Tops CM, Firth H, Dwight T, Ercolino T, Mannelli M, Opocher G, Clifton-Bligh R, Gimm O, Maher ER, Robledo M, Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;**13**:233–247.
200. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lusse-Lepoutre C, Steichen O, Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;**174**:G1–G10.
201. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:28–36.
202. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;**50**:272–298.
203. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;**185**:949–957.
204. Chalmers J, Woodward M, Borghi C, Manolis A, Mancia G. Strategies to meet the need for long-term data. *J Hypertens* 2016;**34**:1473–1479.
205. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: the Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol* 2014;**43**:713–720.
206. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996;**93**:697–703.
207. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;**371**:1392–1406.
208. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, Wu Z, Li W, Williams B. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* 2014;**74**:2033–2051.
209. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**8**:CD006742.
210. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;**27**:923–934.
211. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**162**:184–191.
212. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DJ, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;**374**:2009–2020.
213. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, Narkiewicz K, McCormack T, Banya W, Fletcher A, Bulpitt C, HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;**32**:1478–1487.
214. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, Redon J, Grodzicki T, Dominiczak A, Strandberg T, Mancia G. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016;**67**:820–825.
215. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB,

- Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:2673–2682.
216. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014;**32**:1400–1401.
217. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;**35**:2150–2160.
218. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;**384**:591–598.
219. Lim GB. Hypertension: low sodium and DASH diet to lower blood pressure. *Nat Rev Cardiol* 2018;**15**:68.
220. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;**358**:1887–1898.
221. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruijlope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;**27**:2121–2158.
222. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;**389**:2226–2237.
223. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, Hua TA, Zappe D, Zanchetti A, Weber MA, Julius S. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press* 2016;**25**:83–92.
224. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauer B, Hua TA, Zanchetti A, Julius S, Weber MA. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:955–964.
225. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* 2016;**67**:808–812.
226. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels -updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;**34**:613–622.
227. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events -meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;**34**:1451–1463.
228. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;**23**:1725–1730.
229. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:829–840.
230. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1575–1585.
231. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;**352**:i717.
232. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;**123**:2799–2810, 9 p following 2810.
233. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;**289**:2073–2082.
234. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. *Int J Epidemiol* 2013;**42**:1640–1648.
235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 -Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;**35**:922–944.
236. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, Lipkin EW, Narayan KM, Riddle MC Jr, Sood A, Goff DC Jr. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;**37**:1721–1728.
237. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;**351**:1755–1762.
238. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
239. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007;**50**:299–305.
240. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;**375**:895–905.
241. Mancia G, Schumacher H, Bohm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, Sleight P, Teo K, Yusuf S. Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. *Hypertension* 2017;**70**:938–948.
242. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Zanchetti A. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? *Hypertension* 2017;**69**:15–19.
243. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, Czuriga I, Polak M, Ribeiro JM, Sanchez R, Trimarco B, Verdecchia P, van Mieghem W, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012;**60**:1400–1406.
244. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;**67**:63–69.
245. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research G. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;**134**:1–11.
246. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;**279**:839–846.
247. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;**312**:1249–1253.
248. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**4**:CD004937.
249. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension* 2016;**67**:1189–1195.
250. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines,

- cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;**25**:1–15.
251. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;**42**:1093–1099.
252. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;**362**:590–599.
253. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011;**32**:3073–3080.
254. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;**378**:380–382.
255. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;**24**:843–853.
256. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;**388**:465–475.
257. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015;**33**:1509–1520.
258. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;**346**:f1326.
259. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Yusuf K, Iqbal R, Iloving R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S, PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;**371**:612–623.
260. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1197–1207.
261. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadin A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhoreva O, Slijs J, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Maljutina S, Voevodova MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmén J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjønneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164.
262. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;**24**:215–233.
263. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659–669.
264. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:1189–1196.
265. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;**368**:1279–1290.
266. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Lamuela-Raventos RM, Toledo E, Estruch R, Coca A, Ros E. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014;**64**:69–76.
267. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;**129**:643–659.
268. Li G, Zhang Y, Thabane L, Mbuagbaw L, Liu A, Levine MA, Holbrook A. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2015;**33**:243–254.
269. Greyling A, Ras RT, Zock PL, Lorenz M, Hopman MT, Thijssen DH, Draijer R. The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;**9**:e103247.
270. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;**116**:991–1006.
271. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;**42**:878–884.
272. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;**373**:1083–1096.
273. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;**309**:71–82.
274. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willett P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;**388**:776–786.
275. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, Amann-Gassner U, Simpson AE, Fuller NR, Pearson S, Lau NS, Mander AP, Hauner H, Caterson ID. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:1485–1492.
276. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012;**30**:1047–1055.
277. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e004473.
278. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;**167**:2453–2460.
279. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;**30**:1277–1288.
280. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;**265**:2226–2228.
281. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulich D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the

- lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:636–648.
282. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, Ozdogru M, Kalay N, Dogan A, Ozdogru I, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010;**15**:251–256.
283. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;**10**:495–499.
284. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001;**37**:187–193.
285. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;**309**:901–911.
286. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degehard D, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD III, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcesnes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA III, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2224–2260.
287. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**5**:CD000165.
288. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**5**:CD009329.
289. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**3**:CD008286.
290. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidnerpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;**363**:2211–2219.
291. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**:2204–2213.
292. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs -overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;**33**:1321–1341.
293. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008;**26**:819–824.
294. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;**34**:1921–1932.
295. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005;**23**:2113–2118.
296. Reboli G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;**26**:1282–1289.
297. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;**123**:1611–1621.
298. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**369**:1892–1903.
299. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547–1559.
300. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;**33**:195–211.
301. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;**65**:1041–1046.
302. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;**65**:1033–1040.
303. Zanchetti A, Mancia G. Strategies for antihypertensive treatment decisions: how to assess benefits? *J Hypertens* 1997;**15**:215–216.
304. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;**48**:219–224.
305. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, Ford I, McInnes G, Sever P, Salsbury J, Mackenzie IS, Padmanabhan S, MacDonald TM. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:136–147.
306. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, Danchin N, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KAA, Timmis AD, Gale CP. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2710–2720.
307. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright Jr JT, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227–2236.
308. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;**59**:893–898.
309. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;**118**:42–48.
310. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;**386**:2059–2068.
311. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007;**167**:141–147.
312. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;**29**:610–618.

313. Tiffe T, Wagner M, Rucker V, Morbach C, Gelbrich G, Stork S, Heuschmann PU. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population-findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:276.
314. Miesah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin* 2010;**28**:609–622.
315. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 2017;**70**:1042–1048.
316. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981–2997.
317. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995–1003.
318. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906.
319. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, Duly E, Walls GM, Stevenson M, James B, Hamilton A, Harbinson MT, Donnelly PM. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:441–448.
320. Hedner T. Progress report on the Nordic diltiazem study (NORDIL): an outcome study in hypertensive patients. *Blood Press* 1999;**8**:296–299.
321. Elgandy IY, Bavry AA, Gong Y, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Long-term mortality in hypertensive patients with coronary artery disease: results from the US cohort of the International Verapamil (SR)/Trandolapril Study. *Hypertension* 2016;**68**:1110–1114.
322. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;**293**:1145–1151.
323. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;**265**:3255–3264.
324. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;**338**:1281–1285.
325. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;**24**:3–10.
326. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;**356**:366–372.
327. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;**359**:2417–2428.
328. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, Teramukai S, Higaki J, Ito S, Shimada K, COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res* 2015;**38**:89–96.
329. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011;**29**:1649–1659.
330. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, Group SS. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;**21**:875–886.
331. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, Group FS. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;**23**:2157–2172.
332. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;**350**:757–764.
333. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;**160**:211–220.
334. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;**354**:1751–1756.
335. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:611–616.
336. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007;**25**:2463–2470.
337. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;**363**:2022–2031.
338. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**:1033–1041.
339. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359–365.
340. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, Investigators I. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:2805–2816.
341. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;**122**:290–300.
342. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006986.
343. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;**374**:2032–2043.
344. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;**350**:h158.
345. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;**59**:1124–1131.
346. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;**28**:1584–1590.

347. Conn VS, Ruppert TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;**17**:94.
348. Mancia G, Rea F, Cuspidi C, Grassi G, Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017;**35**:225–233.
349. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaee A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;**13**:404–412.
350. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;**32**:649–664.
351. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;**55**:399–407.
352. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;**31**:766–774.
353. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177.
354. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2016;**18**:89.
355. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The poly pill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;**35**:1546–1553.
356. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A poly pill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2071–2082.
357. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:464–475.
358. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:765–773.
359. Wachter R, Halbach M, Bakris GL, Bisognano JD, Haller H, Beige J, Kroon AA, Nadim MK, Lovett EG, Schafer JE, de Leeuw PW. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 2017;**11**:81–91.
360. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, Moelker A, Kroon A, Reuter H, Ansel G, Stone GW, Bates M, CALM-FIM_EUR Investigators. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 2017;**390**:2655–2661.
361. DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;**289**:R633–R641.
362. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension* 2014;**63**:e25–e32.
363. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, Tsioufis K, Andersson B, Blankestijn PJ, Burnier M, Chatellier G, Gafoor S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Luscher TF, Lobo MD, Lotan C, Parati G, Redon J, Ruilope L, Sudano I, Ukena C, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W, Zeller T, Schmieder RE. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015;**36**:2219–2227.
364. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirikli A, Mancia G, GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015;**65**:766–774.
365. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;**383**:622–629.
366. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Flegler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M, Spyrall HTN-OFF Med trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;**390**:2160–2170.
367. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, for the Symplicity HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;**370**:1393–1401.
368. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, Lederballe O, Rickers H, Kampmann U, Poulsen PL, Hansen KW, Btker HE, Peters CD, Engholm M, Bertelsen JB, Lassen JF, Langfeldt S, Andersen G, Pedersen EB, Kalsoft A. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;**34**:1639–1647.
369. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, DENERHTN Investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multi-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:1957–1965.
370. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015;**65**:407–413.
371. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A, Sievert H, Tsioufis C, Zeller T, Bertog S, Blankestijn PJ, Bohm M, Burnier M, Chatellier G, Durand Zaleski I, Ewen S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Lobo MD, Lotan C, Luscher TF, Parati G, Rossignol P, Ruilope L, Sharif F, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J* 2017;**38**:3272–3281.
372. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, Wagenpfeil S, Schmieder RE, Bohm M, Mahfoud F. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2015;**65**:193–199.
373. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M, Kandzari D, Kario K, Mancia G, Weber M, Bohm M. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017;**38**:93–100.
374. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JF. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? *Hypertension* 2014;**64**:6–12.
375. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based therapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016;**18**:61.
376. Faul J, Schoors D, Brouwers S, Scott B, Jerrentrup A, Galvin J, Luitjens S, Dolan E. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. *J Vasc Surg* 2014;**59**:1078–1083.
377. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Scott B, Ng GA, Ott C, Schmieder RE, ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:1634–1641.
378. Ott C, Lobo MD, Sobotka PA, Mahfoud F, Stanton A, Cockcroft J, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Saxena M, Scott B, Ng GA, Achenbach S, Schmieder RE. Effect of arteriovenous anastomosis on blood

- pressure reduction in patients with isolated systolic hypertension compared with combined hypertension. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004234.
379. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, Pijacka W, Marvar P, Moraes DJ, Sobotka PA, Paton JF. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun* 2013;**4**:2395.
380. Narkiewicz K, Ratcliffe LE, Hart EC, Briant LJ, Chrostowska M, Wolf J, Szyndler A, Hering D, Abdala AP, Manghat N, Burchell AE, Durant C, Lobo MD, Sobotka PA, Patel NK, Leiter JC, Engelman ZJ, Nightingale AK, Paton JF. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial. *JACC Basic Transl Sci* 2016;**1**:313–324.
381. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Tubek S, Engelman ZJ, Piesiak P, Jazwicz P, Banasiak W, Fudim M, Sobotka PA, Javaheri S, Hart EC, Paton JF, Ponikowski P. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:391–400.
382. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;**125**:1635–1642.
383. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012;**345**:e7473.
384. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;**30**:713–719.
385. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009;**374**:1396–1398.
386. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;**115**:171–174.
387. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012;**98**:254–261.
388. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet* 2012;**380**:591–600.
389. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;**336**:1114–1117.
390. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;**56**:824–830.
391. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens* 2013;**31**:2094–2102.
392. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2017;**39**:257–263.
393. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2017;**233**:113–117.
394. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 2016;**25**:1021–1030.
395. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;**54**:475–481.
396. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;**35**:1245–1254.
397. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension—An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2015;**763**:15–22.
398. van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Rosei EA, de Simone G, Gosse P, Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2018; doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
399. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;**356**:411–417.
400. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 1978;**28**:928–939.
401. van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;**24**:2299–2304.
402. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, Van den Born BJ, Gosse P. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens* 2016;**30**:463–466.
403. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, Carosino G, Franza O, Semeraro V, Lenti S, Pietrelli S, Panzone S, Bracco C, Fiorini R, Rastelli G, Bergandi D, Zampaglione B, Musso R, Marengo C, Santoro G, Zamboni S, Traversa B, Barattini M, Bruno G. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014;**9**:e93542.
404. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, van Montfrans GA. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens* 2011;**29**:922–927.
405. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, Forcada P, Ferdinand KC, Kotliar C. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;**10**:662–667.
406. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008;**22**:596–607.
407. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009;**22**:1199–1204.
408. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IG, Vogt L, Van Den Born BJ. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;**16**:122–126.
409. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:3266–3272.
410. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens* 2015;**33**:24–32.
411. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;**27**:1672–1678.
412. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A, Kaplan N, Victor R, Vongpatanasin W. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2159–2169.
413. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;**102**:1139–1144.
414. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension* 2014;**64**:1388–1398.
415. Staessen JA, Celis H, Thijs L, Fagard R, Amery AK. Efficacy of antihypertensive drugs given once a day: the calcium antagonists revisited. *J Hypertens Suppl* 1994;**12**:S107–S115.
416. Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, Burch LA, Banya W, Fletcher AE. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens* 2012;**26**:157–163.
417. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Jacobs L, Zhang Z, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Yang WY, Jeppesen J, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovsky J, Imai Y, Wang JG, O'Brien E, Staessen JA, IDACO Investigators. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2033–2043.
418. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012;**59**:564–571.
419. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, Grassi G. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diag-

- nostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension* 2013;**62**:168–174.
420. Mancia G, Facchetti R, Grassi G, Bombelli M. Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension. *Hypertension* 2015;**66**:437–444.
421. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in daily clinical practice - the Spanish ABPM Registry experience. *Eur J Clin Invest* 2016;**46**:92–98.
422. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;**54**:226–232.
423. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Curr Hypertens Rep* 2010;**12**:349–355.
424. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011;**342**:d643.
425. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res* 2015;**116**:1058–1073.
426. Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ* 2011;**342**:d1104.
427. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;**354**:1685–1697.
428. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013;**31**:649–654.
429. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:327–335.
430. Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, Pessina AC. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension* 1994;**23**:211–216.
431. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart* 2014;**100**:317–323.
432. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancia G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens* 2017;**35**:1432–1441.
433. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, Mancia G. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015;**32**:927–936.
434. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, Burnier M, Narkiewicz K, Redon J, Agabiti Rosei E, Mancia G. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press* 2016;**25**:333–336.
435. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. *Eur Heart J* 2018; in press (OUP to fill in).
436. American College of Obstetricians Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;**122**:1122–1131.
437. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech MJ, Said JM. The SOMANZ Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;**55**:11–16.
438. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;**353**:i1753.
439. Blood Pressure Association. Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org> (20 April 2018).
440. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:521–526.
441. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci* 2015;**22**:1212–1219.
442. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;**336**:968–969.
443. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;**178**:701–711.
444. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;**374**:13–22.
445. Rolinek DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, MacLagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;**377**:613–622.
446. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM, CHIPS Study Group. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;**68**:1153–1159.
447. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;**2**:753–756.
448. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;**1**:647–649.
449. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:3147–3197.
450. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**2**:CD002252.
451. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;**327**:955–960.
452. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**3**:CD001449.
453. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaf JM, Bloemenkamp KW, Drogtrout AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:979–988.
454. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;**366**:1797–1803.
455. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;**34**:728–735.
456. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;**94**:483–489.
457. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;**15**:1063–1068.
458. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;**284**:72–78.
459. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition, 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42907/1/9241562668.pdf> (date accessed June 28th 2018).

460. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;**19**:451–455.
461. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1404–1423.
462. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause* 2015;**22**:456–468.
463. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccino FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, Perruolo E, Parati G. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;**11**:e0147601.
464. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, Ferdinand KC, Rahman M, Taylor HA, Ard J, Arnett DK, Carter BL, Davis BR, Freedman BI, Cooper LA, Cooper R, Desvigne-Nickens P, Gavini N, Go AS, Hyman DJ, Kimmel PL, Margolis KL, Miller ER III, Mills KT, Mensah GA, Navar AM, Ogedegbe G, Rakotz MK, Thomas G, Tobin JN, Wright JT, Yoon SS, Cutler JA. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension* 2016;**68**:1066–1072.
465. Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology* 1997;**8**:621–628.
466. Agyemang C, van Oeffelen AA, Norredam M, Kappelle LJ, Klijn CJ, Bots ML, Stronks K, Vaartjes I. Socioeconomic inequalities in stroke incidence among migrant groups: analysis of nationwide data. *Stroke* 2014;**45**:2397–2403.
467. Mehanna M, Gong Y, McDonough CW, Beitelshes AL, Gums JG, Chapman AB, Schwartz GL, Johnson JA, Turner ST, Cooper-DeHoff RM. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;**19**:1301–1308.
468. Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. The potential impact of non-pharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives. *Prev Med* 2003;**37**:327–333.
469. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfeld JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;**293**:1595–1608.
470. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, Basile JN, Black HR, Dart R, Gupta AK, Hamilton BP, Einhorn PT, Haywood LJ, Jafri SZ, Louis GT, Whelton PK, Scott CL, Simmons DL, Stanford C, Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;**168**:207–217.
471. Agyemang C, Nyaaba G, Beune E, Meeke K, Owusu-Dabo E, Addo J, Aikins AD, Mockenhaupt FP, Bahendeka S, Danquah I, Schulze MB, Galbete C, Spranger J, Agyei-Baffour P, Henneman P, Klipstein-Grobusch K, Adeyemo A, van Straalen J, Comodore-Mensah Y, Appiah LT, Smeeth L, Stronks K. Variations in hypertension awareness, treatment, and control among Ghanaian migrants living in Amsterdam, Berlin, London, and nonmigrant Ghanaians living in rural and urban Ghana -the RODAM study. *J Hypertens* 2018;**36**:169–177.
472. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;**52**:1258–1264.
473. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:547–553.
474. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;**6**:1025–1031.
475. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–2128.
476. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–657.
477. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, Yusuf K, Ryden L, Liu GL, Teo K, Sleight P, Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011;**124**:1727–1736.
478. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:323–334.
479. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension* 2016;**68**:1355–1364.
480. Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1798–1799.
481. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Ohman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:105–113.
482. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;**32**:2296–2304.
483. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, Deo R, Fischer MJ, He J, Hsu CY, Huan Y, Keane MG, Kusek JW, Makos GK, Miller ER III, Soliman EZ, Steigerwalt SP, Taliencio JJ, Townsend RR, Weir MR, Wright JT Jr, Xie D, Rahman M, Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;**11**:642–652.
484. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, Goldsmith D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Ortiz A, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM, Stengel B, Fouque D, ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigacion Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2015;**386**:1588–1598.
485. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:1498–1505.
486. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;**110**:921–927.
487. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;**139**:244–252.
488. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011;**154**:541–548.
489. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:588–597.
490. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2016;**17**:62.
491. Baker JG, Wilcox RG. beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax* 2017;**72**:271–276.
492. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;**144**:904–912.
493. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;**170**:880–887.

494. Coiro S, Girend N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, Tritto I, Ambrosio G, Dickstein K, Zannad F. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:271–279.
495. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;**121**:230–241.
496. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:435–443.
497. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:A217.
498. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin OR atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;**122**:2142–2151.
499. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;**144**:884–893.
500. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;**27**:1360–1369.
501. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG, CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;**388**:2142–2152.
502. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:74–83.
503. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;**338**:b1665.
504. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;**34**:373–384.
505. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, Evans G, Okin PM, Goff DC Jr, Chen H. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial. *Hypertension* 2015;**66**:1123–1129.
506. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G, Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;**374**:525–533.
507. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004.
508. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke* 2015;**46**:1518–1524.
509. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Flores A, Muchada M, Ibarra B, Meler P, Sanjuan E, Hernandez-Guillamon M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Molina CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013;**20**:1277–1283.
510. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2013;**44**:1846–1851.
511. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J, INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;**368**:2355–2365.
512. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JJ, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;**375**:1033–1043.
513. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, Alexandrov AV. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014;**83**:1523–1529.
514. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;**40**:2442–2449.
515. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, Wang Y, Wang Y. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016;**11**:e0144260.
516. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015;**46**:1883–1889.
517. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B, Zhang QT, Yao Q, Shen XL, Li WT, Zhao Y, Liu YS, Su JJ, Shu L, Zhang M, Liu JR. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;**94**:e896.
518. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;**44**:870–947.
519. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terent A, Thijs V, Berge E. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;**377**:741–750.
520. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E; Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke* 2012;**43**:2108–2114.
521. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:617–628.
522. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, James MA, Knight J, Markus HS, Mistri AK, Poulter NR. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;**9**:767–775.
523. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;**108**:710–717.
524. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc* 2015;**63**:722–729.
525. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;**45**:2160–2236.

526. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;**24**:1201–1208.
527. Collier DJ, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Buch J, Caulfield MJ. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011;**29**:583–591.
528. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guidance/CG127 (April 2018).
529. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB, Garber S, McCaffrey DF, Dake MD, Levin RA. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002;**33**:901–906.
530. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, Mehta Z, Pendlebury ST, Anderson SG, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 2016;**47**:1429–1435.
531. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011;**58**:22–28.
532. Sierra C, De La Sierra A, Salameiro M, Sobrino J, Gomez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;**17**:529–534.
533. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, Lamb BT, Montine TJ, Nedergaard M, Schaffer CB, Schneider JA, Wellington C, Wilcock DM, Zipfel GJ, Zlokovic B, Bain LJ, Bosetti F, Galis ZS, Koroshetz W, Carrillo MC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2015;**11**:710–717.
534. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;**31**:1073–1082.
535. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011;**123**:266–273.
536. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;**19**:891–911.
537. Manolis A, Doulmas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancina G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens* 2013;**31**:2109–2117.
538. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, Di Angelantonio E. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001285.
539. Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension* 2016;**68**:544–545.
540. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009;**119**:2146–2152.
541. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012;**59**:198–204.
542. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:806–817.
543. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA, VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;**26**:403–411.
544. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:712–719.
545. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667–1675.
546. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86–92.
547. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;**107**:2926–2931.
548. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:1606–1617.
549. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hauser KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonism in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:43–51.
550. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;**120**:85–91.
551. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;**28**:457–462.
552. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1598–1603.
553. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;**152**:78–84.
554. Hung Y, Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Liao JN, Chung FP, Lin WY, Lin WS, Cheng SM, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc score of 1 (men) or 2 (women)? *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003839.
555. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:635–642.
556. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuechel H, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.
557. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;**35**:2807–2812.
558. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;**379**:2053–2062.
559. Laurent S, Boutouyrie P, Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension* 2014;**64**:709–716.
560. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;**29**:1034–1042.

561. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;**221**:18–33.
562. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufoul C, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010;**28**:2336–2341.
563. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;**103**:987–992.
564. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**35**: 701–708.
565. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:66–70.
566. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;**151**:1769–1776.
567. Nakamura K, Stefanescu Schmidt A. Treatment of hypertension in coarctation of the aorta. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;**18**:40.
568. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bosson E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2873–2926.
569. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;**330**:1335–1341.
570. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3491–3500.
571. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, Otto CM. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;**94**:1634–1638.
572. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM Jr, Elefteriades JA, Coady MA. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1338–1344.
573. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2013;**128**:1281–1283.
574. Viigimaa M, Doulmas M, Vlachopoulos C, Anyfanti P, Wolf J, Narkiewicz K, Mancia G. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011;**29**:403–407.
575. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013;**381**:153–165.
576. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1378–1385.
577. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry* 2015;**48**:1–6.
578. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;**17**:1135–1142.
579. Foy CG, Newman JC, Berlowitz DR, Russell LP, Kimmel PL, Wadley VG, Thomas HN, Lerner AJ, Riley WT. Blood pressure, sexual activity, and dysfunction in women with hypertension: baseline findings from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Sex Med* 2016;**13**:1333–1346.
580. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007;**9**:320–328.
581. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;**93**:28–35.
582. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**:596–604.
583. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2552–2565.
584. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014;**134**:2269–2277.
585. Aronson S, Mythen MG. Perioperative management of high-risk patients: going beyond „avoid hypoxia and hypotension“. *JAMA* 2017;**318**:1330–1332.
586. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Jung B, Kjeldsen SE, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**:2383–2431.
587. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, Bertran S, Leone M, Pastene B, Piriou V, Molliex S, Albanese J, Julia JM, Tavernier B, Imhoff E, Bazin JE, Constantin JM, Pereira B, Jaber S. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;**318**:1346–1357.
588. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;**100**:456–464.
589. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, Schillinger M, Wiesbauer F, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**3**:CD004476.
590. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, Shi XY. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD009210.
591. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP, Guyatt GH, Sessler DJ, Le Manach Y, Borges FK, Tandon V, Worster A, Thompson A, Koshy M, Devereaux B, Spencer FA, Sanders RD, Sloan EN, Morley EE, Paul J, Raymer KE, Punthakee Z, Devereaux PJ. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the Vascular Events In noncardiac Surgery patients Cohort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology* 2017;**126**:16–27.
592. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major non-cardiac surgery. *JAMA* 2013;**309**:1704–1713.
593. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Overgaard C, Kober L, Jensen PF, Hlatky MA. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:336–344.
594. Kwon S, Thompson R, Florence M, Maier R, McIntyre L, Rogers T, Farrohi E, Whiteford M, Flum DR. Beta-blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Arch Surg* 2012;**147**:467–473.
595. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345–1361.
596. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149–1158.
597. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–2207.
598. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti

- K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;**374**:2021–2031.
599. Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;**37**:2999–3058.
600. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:485–494.
601. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
602. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–1405.
603. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens* 2000;**14**:687–690.
604. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**12**:CD003186.
605. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;**33**:1500–1510.
606. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011;**106**:997–1011.
607. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;**14**:1711–1714.
608. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311–322.
609. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834–1844.
610. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, Seguin R, Ruhland L. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004;**328**:204.
611. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;**341**:c3995.
612. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010;**42**:371–386.
613. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;**55**:1346–1351.
614. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;**334**:885–888.
615. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010;**33**:905–910.
616. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:3–10.
617. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:913–922.
618. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do clinicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med* 2011;**24**:117–118.
619. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2011;**12**:59.
620. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, Frohlich ED, Re RN. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;**58**:804–810.
621. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;**120**:1598–1605.
622. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013;**62**:218–225.
623. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;**125**:882–887.e1.
624. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;**100**:855–861.
625. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2016;**68**:297–306.
626. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;**23**:439–443.
627. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015;**28**:1209–1221.
628. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract* 2011;**65**:127–133.
629. Lowy A, Munk VC, Ong SH, Burnier M, Vrijens B, Tousset EP, Urquhart J. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action. *Int J Clin Pract* 2011;**65**:41–53.

