

Ghidul ESC/ESH 2018 pentru managementul hipertensiunii arteriale

Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Hipertensiune (ESH)

Autori/Membri ai Task Force: Bryan Williams* (ESC Chairperson) (Marea Britanie), Giuseppe Mancina* (ESH Chairperson) (Italia), Wilko Spiering (Olanda), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Michel Azizi (Franța), Michel Burnier (Elveția), Denis L. Clement (Belgia), Antonio Coca (Spania), Giovanni de Simone (Italia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Thomas Kahan (Suedia), Felix Mahfoud (Germania), Josep Redon (Spania), Luis Ruilope (Spania), Alberto Zanchetti† (Italia), Mary Kerins (Irlanda), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Reinhold Kreutz (Germania), Stephane Laurent (Franța), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Richard McManus (Marea Britanie), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Frank Ruschitzka (Elveția), Roland E. Schmieder (Germania), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Costas Tsioufis (Grecia), Victor Aboyans (Franța), Ileana Desormais (Franța)

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

† Professor Zanchetti a decedat spre finalul elaborării acestui ghid, în martie 2018. A contribuit semnificativ la elaborarea acestui ghid, în calitate de membru al Grupului de Lucru și de coordonator de secțiune. Va fi regretat de prieteni și colegi.

Cei doi președinți au contribuit în mod egal la elaborarea acestui document.

Comitetul pentru Ghiduri Practice al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH), Societățile Naționale de Cardiologie ESC și Societățile Naționale de Hipertensiune ESH au participat la procesului de revizuire: listate în Anexă.

Entitățile ESC participante la dezvoltarea acestui document:

Asociații: Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACV), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Cardiologie Intervențională (EACVI), Asociația Europeană de Aritmologie (EHRA), Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA).

Consilii: Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul de Îngrijire Cardiovasculară și Profesii adiacente, Consiliul de Îngrijiri Primare Cardiovasculare, Consiliul pentru Hipertensiune, Consiliul pentru Accidentul vascular cerebral ischemic.

Grupuri de lucru: Farmacoterapia Cardiovasculară, Fiziopatologia Coronariană și Microcirculație, e-Cardiologie.

Declinarea responsabilității. Ghidurile ESC/ESH reprezintă punctul de vedere al ESC și ESH și au fost elaborate după o evaluare minuțioasă a informațiilor științifice și medicale disponibile la momentul realizării acestora. ESC și ESH nu sunt responsabile pentru eventuale contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între ghidurile ESC/ESH și alte recomandări oficiale sau ghiduri elaborate de autorități de sănătate publică relevante, mai ales legate de strategii de sănătate sau terapeutice. Personalul medical este încurajat să țină cont de ghidurile ESC/ESH când își exercită judecata clinică precum și în elaborarea și implementarea de strategii medicale de sănătate preventive și diagnostice. Totuși ghidurile ESC/ESH nu anulează în niciun fel responsabilitatea individuală a personalului medical cu privire la luarea unor decizii potrivite și corecte pentru fiecare pacient în parte, ținând cont de opinia pacientului și a persoanelor care îngrijesc pacientul atunci când este cazul și/sau este necesar. Ghidurile ESC/ESH nu scutesc personalul medical de luarea în considerare a recomandărilor oficiale sau ghidurilor relevante publicate de autorități de sănătate publică, astfel încât fiecare pacient să fie tratat ținând cont de datele științifice acceptate, în conformitate cu obligațiile profesionale și etice. Este de asemenea obligația personalului medical să verifice regulamentele și reglementările în vigoare cu privire la medicamente și dispozitivele medicale la momentul prescrierii acestora.

Conținutul acestui ghid ESC/ESH a fost publicat doar pentru utilizarea în scop personal și educațional. Nu este aprobată comercializarea acestuia. Nicio parte a ghidului ESC/ESH nu poate fi tradus sau reprodus fără permisiunea scrisă a ESH sau ESC. Permișiunea poate fi obținută printr-o cerere scrisă adresată către Oxford University Press, editor al European Heart Journal și responsabilul autorizat să se ocupe de oferirea permisiunii în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

Acest articol a fost co-publicat în European Heart Journal (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339) și Journal of Hypertension (doi:10.1097/HJH. 10.1097/ HJH.000000000000) și într-o variantă scurtată în Blood Pressure. Toate drepturile sunt rezervate. © European Society of Cardiology and European Society of Hypertension 2018. Articolele din European Heart Journal și Journal of Hypertension sunt identice cu excepția unor diferențe stilistice și ortografice conform regulilor fiecărui jurnal. Orice citare poate fi folosită când se face referire la acest articol. Au revizuit documentul: Guy De Backer (Coordonator ESC al verificării documentului) (Belgia), Anthony M. Heagerty (Coordonator ESH al verificării documentului) (Marea Britanie), Stefan Agewall (Norvegia), Murielle Bochud (Elveția), Claudio Borghi (Italia), Pierre Boutouyrie (Franța), Jana Brguljan (Slovenia), Hector Bueno (Spania), Enrico G. Caiani (Italia), Bo

Carlberg (Suedia), Neil Chapman (Marea Britanie), Renata Cifkova (Cehia), John G. F. Cleland (Marea Britanie), Jean-Philippe Collet (Franța), Ioan Mircea Coman (România), Peter W. de Leeuw (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgia), Hans-Christoph Diener (Germania), Maria Dorobantu (România), Robert Fagard (Belgia), Csaba Farsang (Ungaria), Marc Ferrini (Franța), Ian M. Graham (Irlanda), Guido Grassi (Italia), Hermann Haller (Germania), F. D. Richard Hobbs (Marea Britanie), Bojan Jelakovic (Croatia), Catriona Jennings (Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Abraham A. Kroon (Olanda), Christophe Leclercq (Franța), Dragan Lovic (Serbia), Empar Lurbe (Spania), Athanasios J. Manolis (Grecia), Theresa A. McDonagh (Marea Britanie), Franz Messerli (Elveția), Maria Lorenza Muiesan (Italia), Uwe Nixdorff (Germania), Michael Hecht Olsen (Danemarca), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Suedia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Jorge Polonia (Portugalia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Stefano F. Rimoldi (Elveția), Marco Roffi (Elveția), Naveed Sattar (Marea Britanie), Petar M. Seferovic (Serbia), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Alice V. Stanton (Irlanda), Philippe van de Borne (Belgia), Panos Vardas (Grecia), Massimo Volpe (Italia), Sven Wassmann (Germania), Stephan Windecker (Elveția), Jose Luis Zamorano (Spania).

Declarațiile privind conflictele de interese ale tuturor experților implicați în dezvoltarea acestui Ghid sunt disponibile pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines.

Traducere efectuată de către Sorin Boeangiu, Alexandra Corbu, Silviu Dumitrașcu, Daniel Enache, Claudia Guzu, Anca Lunganu, Cornelia Mărgineanu, Ana-Maria Mihăilescu, Andrada Roșu, Monica State, Adrian Sturzu, Emma Weiss sub coordonarea Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială al Societății Române de Cardiologie – Președinte Elisabeta Bădilă, secretar Ana-Maria Vintilă.

Cuvinte cheie: Ghid • Hipertensiune • Tensiune arterială • Măsurarea tensiunii arteriale • Valorile prag și țintele tratamentului hipertensiunii arteriale • Leziunile de organ țintă mediate de hipertensiune • Modificări ale stilului de viață • Terapie farmacologică • Terapie combinată • Terapie cu device-uri • Hipertensiune secundară

CUPRINS

ABREVIERI ȘI ACRONIME.....	72
1. Preambul	73
2. Introducere.....	75
2.1 Ce e nou și ce s-a schimbat în ghidul de hipertensiune arterială ESC/ESH din 2018?.....	75
3. Definiție, clasificare și aspecte epidemiologice ale hipertensiunii arteriale	76
3.1 Definiția hipertensiunii	76
3.2 Clasificarea hipertensiunii arteriale.....	77
3.3 Prevalența hipertensiunii	77
3.4 Relația hipertensiunii cu riscul cardiovascular și cu evenimentele renale.....	78
3.5 Hipertensiunea și evaluarea riscului cardiovascular total.....	78
3.6 Importanța afectării de organ țintă mediată de hipertensiune în rafinarea evaluării riscului cardiovascular la pacienții hipertensivi	80
3.7 Provoacări în evaluarea riscului CV	81
4. Măsurarea tensiunii arteriale.....	82
4.1 Măsurarea convențională a tensiunii arteriale la cabinetul medical	82
4.2 Măsurarea nesupravegheată a tensiunii arteriale în cabinetul medical.....	82
4.3 Măsurarea TA în afara cabinetului medical.....	83
4.4 Monitorizarea la domiciliu a TA.....	83
4.5 Monitorizarea ambulatorie a TA.....	83
4.6 Avantajele și dezavantajele monitorizării ambulatorii și la domiciliu a tensiunii arteriale.....	84
4.7 Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascată	84
4.7.1 Hipertensiunea de halat alb.....	85
4.7.2 Hipertensiunea mascată.....	85
4.8 Screening-ul pentru detecția hipertensiunii.....	86
4.9 Confirmarea diagnosticului de hipertensiune	86
4.10 Indicații clinice pentru măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical.....	86
4.11 Tensiunea arterială în timpul efortului fizic și la altitudine.....	87
4.12 Tensiunea centrală aortică.....	88
5. Examinarea clinică și evaluarea afectării de organ țintă mediată de hipertensiune.....	88
5.1 Evaluarea clinică	88
5.2 Istoric medical	89
5.3 Examenul fizic și investigațiile clinice.....	89
5.4 Evaluarea afectării de organ țintă mediată de hipertensiune.....	90
5.4.1 Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune în stratificarea riscului la pacienții hipertensivi.....	90
5.5 Caracteristicile leziunilor de organ țintă mediate de hipertensiune	91
5.5.1 Cordul și hipertensiunea	91
5.5.1.1 Electrocardiograma.....	91
5.5.1.2 Ecocardiografia transtoracică în hipertensiune.....	91
5.5.2 Vasele de sânge și hipertensiunea.....	92
5.5.2.1 Arterele carotide.....	92
5.5.2.2 Velocitatea undei pulsului	92
5.5.2.3 Indicele gleznă-braț.....	92
5.5.3 Rinichiul și hipertensiunea.....	93
5.5.4 Retinopatia hipertensivă	93
5.5.5 Creierul și hipertensiunea	93
5.6 Regresia afectării de organ țintă mediată de hipertensiune și reducerea riscului cardiovascular sub tratament antihipertensiv	94
5.7 Când îndrumăm pacientul cu hipertensiune către îngrijiri în spital?.....	94
6. Genetica și hipertensiunea	95
7. Tratamentul hipertensiunii.....	95
7.1 Efectele benefice ale medicației antihipertensive	95
7.2 Inițierea tratamentului antihipertensiv.....	96
7.2.1 Recomandări din ghidurile anterioare	96
7.2.2 Tratamentul farmacologic pentru pacienții cu hipertensiune grad I și risc cardiovascular scăzut-moderat	96

7.2.3 Inițierea medicației antihipertensive la pacienții vârstnici cu hipertensiune grad I	97
7.2.4 Inițierea medicației antihipertensive la pacienții cu tensiunea arterială normal-înaltă	97
7.2.5 Medicația antihipertensivă ar trebui inițiată în funcție de valorile TA sau pe baza riscului CV total?	98
7.2.6 Inițierea tratamentului antihipertensiv	99
7.3 Țintele terapeutice în hipertensiune	99
7.3.1 Noi dovezi cu privire la țintele tensiunii arteriale sistolice și diastolice	99
7.3.2 Ținte pentru valorile TA la anumite subgrupuri specifice de pacienți hipertensivi	101
7.3.2.1 Diabetul zaharat	101
7.3.2.2 Pacienții vârstnici	102
7.3.2.3 Valorile țintă ale tensiunii arteriale în ambulator și în cabinet vs. la domiciliu ..	103
7.4 Tratamentul hipertensiunii arteriale	103
7.4.1 Modificări ale stilului de viață	103
7.4.2 Restricția aportului de sare	103
7.4.3 Consumul moderat de alcool	104
7.4.4 Alte modificări alimentare	104
7.4.5 Scăderea în greutate	105
7.4.6 Activitatea fizică regulată	105
7.4.7 Întreruperea fumatului	106
7.5 Terapia farmacologică a hipertensiunii	106
7.5.1 Medicamente pentru tratamentul hipertensiunii ..	106
7.5.1.1 Blocanții sistemului renină-angiotensină (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei)	106
7.5.1.2 Blocantele canalelor de calciu	107
7.5.1.3 Diureticele tiazidice/tiazidic-like (exp. clortalidona și indapamida)	108
7.5.1.4 Beta-blocantele	108
7.5.1.5 Alți agenți antihipertensivi	109
7.5.2 Strategia terapeutică în HTA	109
7.5.2.1 Combinații medicamentoase pentru tratamentul HTA	110
7.5.2.2 Rațiunea pentru inițierea terapiei cu o combinație de două medicamente pentru majoritatea pacienților	112
7.5.2.3 Creșterea tratamentului la combinația formată din trei medicamente	113
7.5.2.4 Raționamentul pentru combinația în doză fixă ca terapie obișnuită pentru tratamentul HTA	113
7.5.2.5 Creșterea suplimentară a medicației antihipertensive	114
7.5.3 Algoritmul tratamentului medicamentos în hipertensiune	114
7.6 Tratamentul hipertensiunii bazat pe dispozitive medicale	116
7.6.1 Stimularea baroreceptorilor carotidieni (pacemaker și stent)	116
7.6.2 Denervarea renală	117
7.6.3 Crearea unei fistule arterio-venoase	118
7.6.4 Alte dispozitive	119
8. Hipertensiunea în situații specifice	119
8.1 Hipertensiunea rezistentă	119
8.1.1 Definiția hipertensiunii rezistente	119
8.1.2 Hipertensiunea pseudo-rezistentă	119
8.1.3 Abordarea diagnostică a hipertensiunii arteriale rezistente	120
8.1.4 Tratamentul hipertensiunii rezistente	120
8.2 Hipertensiunea secundară	121
8.2.1 Medicamente și alte substanțe care pot cauza HTA secundară	122
8.2.2 Cauze genetice de hipertensiune secundară ..	122
8.3 Urgențe hipertensive cu risc vital și fără risc vital ...	123
8.3.1 Managementul urgențelor hipertensive cu risc vital	125
8.3.2 Prognosticul și urmărirea pacienților	126
8.4 Hipertensiunea de halat alb	126
8.5 Hipertensiunea mascată	127
8.6 Hipertensiunea necontrolată mascată	128
8.7 Hipertensiunea la adulții tineri (vârsta <50 ani) ..	128
8.7.1 Hipertensiunea sistolică izolată la tineri	129
8.8 Hipertensiunea la vârstnici (vârsta ≥65 ani)	129
8.9 Sexul feminin, sarcina, contracepția orală și terapia de substituție hormonală	130
8.9.1 Hipertensiunea și sarcina	130
8.9.1.1 Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină	130
8.9.1.2 Măsurarea TA în sarcină	130
8.9.1.3 Investigarea hipertensiunii în sarcină	131
8.9.1.4 Prevenția hipertensiunii și pre-eclampsiei ...	131
8.9.1.5 Managementul clinic al hipertensiunii în sarcină	131
8.9.1.6 Hipertensiunea și alăptarea	132
8.9.1.7 Riscul de recurență a hipertensiunii la o sarcină ulterioară	132
8.9.1.8 Consecințele cardiovasculare pe termen lung ale hipertensiunii gestaționale	132
8.9.2 Contraceptivele orale și hipertensiunea	132
8.9.3 Terapia de substituție hormonală și hipertensiunea	133
8.10 Hipertensiunea în diverse grupuri etnice	133
8.11 Hipertensiunea în diabetul zaharat	134
8.12 Hipertensiunea și boala cronică de rinichi	135
8.13 Hipertensiunea și boala pulmonară obstructivă cronică	136
8.14 Hipertensiunea și bolile cardiace	136
8.14.1 Boala coronariană ischemică	136
8.14.2 Hipertrofia ventriculară stângă și insuficiența cardiacă	137
8.15 Boala cerebrovasculară și funcția cognitivă	138
8.15.1 Hemoragia intracerebrală acută	138
8.15.2 Accidentul vascular cerebral ischemic acut ..	138
8.15.3 Istoricul de accident vascular ischemic sau accident ischemic tranzitor	139
8.15.4 Disfuncția cognitivă și demența	139
8.16 Hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și alte aritmii	140
8.16.1 Anticoagulantele orale și hipertensiunea arterială	140
8.17 Hipertensiunea arterială și boala vasculară	140
8.17.1 Ateroscleroza carotidiană	140

8.17.2 Arteriox scleroza și creșterea rigidității arteriale	141
8.17.3 Boala arterială periferică a membrelor inferioare	141
8.18 Hipertensiunea arterială la pacientul cu valvulopatii și boli ale aortei	142
8.18.1 Coarctația de aortă	142
8.18.2 Prevenția dilatației și disecției de aortă la pacienții cu risc crescut	142
8.18.3 Hipertensiunea arterială la pacientul cu aortopatie asociată bicuspidiei valvei aortice	142
8.19 Hipertensiunea și disfuncția sexuală	142
8.20 Hipertensiunea și terapia antineoplazică	143
8.21 Managementul perioperator al hipertensiunii ...	143
9. Abordarea riscului concomitent de boală cardiovasculară	144
9.1 Statinele și alte medicamente hipolipemiante	144
9.2 Terapia antiagregantă și terapia anticoagulantă ..	144
9.3 Medicația antidiabetică și tensiunea arterială	145
10. Urmărirea pacienților	146
10.1 Urmărirea pacienților hipertensivi	146
10.2 Urmărirea pacienților cu tensiune arterială normal-înaltă și hipertensiune de halat alb	146
10.3 Tensiunea arterială crescută la vizitele de control	146
10.4 Îmbunătățirea controlului tensiunii: aderența la medicație	146
10.5 Supravegherea continuă a afectării de organ țintă asimptomatice mediate de hipertensiune	147
10.6 Poate fi medicația antihipertensivă redusă sau întreruptă?	147
11. Aree cu dovezi insuficiente și necesitatea unor studii viitoare	149
12. Mesaje cheie	149
13. Mesaje “Ce e de făcut” și “Ce nu e de făcut” conform ghidului	152
14. Anexe	154
15. Bibliografie	155

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACR	Raport albumină:creatinină
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation
AIT	Accident ischemic tranzitor
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints

AOTMH	Afectare de Organ Țintă Mediată de Hipertensiune
ARP	Activitatea reninei plasmatică
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
AV	Atrioventricular
AVC	Accident vascular cerebral
BAP	Boală arterială periferică
BCC	Blocant de canal de calciu
BCI	Boală coronariană ischemică
BCR	Boală cronică de rinichi
BCV	Boală cardiovasculară
bpm	Bătăi pe minut
BPOC	Boala pulmonară obstructivă cronică
BRA	Blocanți ai receptorilor de tip I ai angiotensinei 2
CAPP	Captopril Prevention Project
CENa	Canal epitelial de sodiu
CTU	Comparație în tabletă unică
CGP	Comitetul pentru Ghiduri Practice
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female)
CK-MB	Creatin-kinază izoenzima MB (musculară/cerebrală)
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
CPA	Concentrație plasmatică de aldosteron
CPR	Concentrație plasmatică de renină
CT	Tomografie computerizată
CV	Cardiovascular
DENERHTN	Renal Denervation for Hypertension
DHP	Dihidropiridină
ECA	Enzima de conversie a angiotensinei
ECG	Electrocardiogramă
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
eRFG	Rata filtrării glomerulare estimată
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
ESH	Societatea Europeană de Hipertensiune
ETT	Ecocardiografie transtoracică
FEVER	Felodipine Event Reduction
FiA	Fibrilație atrială
GIM	Grosime intimă-medie
GRP	Grosime relativă a peretelui
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)
HbA1c	Hemoglobină glicozilată
HDL-C	HDL- Colesterol
HELLP	Hemoliză, transaminaze crescute, trombocitopenie
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HTA	Hipertensiune arterială
HSI	Hipertensiune sistolică izolată
HTAM	Hipertensiune arterială mascată
HTAS	Hipertensiune arterială susținută
HTAHA	Hipertensiune arterială de halat alb
HVS	Hipertrofie ventriculară stângă
HVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
i.v	intravenos
IC	Insuficiență cardiacă
ICFep	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
ICFer	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IGB	Indice gleznă-braț
IM	Infarct miocardic
IMC	Indice de masă corporală
INVEST	International Verapamil-Trandolapril Study
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LDH	Lactat-dehidrogenază
LDL-C	LDL-Colesterol
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension
MATA	Monitorizare Ambulatorie a Tensiunii Arteriale
MDTA	Monitorizarea la Domiciliu a Tensiunii Arteriale
MRA	Antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
NORDIL	Nordic Diltiazem
ns	nesemnificativ
NT-pro BNP	Porțiune N-terminală a pro-peptidului natriuretic B
o.d	omni die (zilnic)
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PATHS	Prevention and Treatment of Hypertension Study
PROGRESS	Perindopril protection against recurrent stroke study
PWV	Velocitatea undei pulsului

RCT	Trial controlat randomizat
RM	Rezonanță magnetică
RMC	Rezonanță magnetică cardiacă
SC	Suprafață corporală
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SRA	Sistem renina-angiotensina
STOP-H	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
Syst- Eur	Systolic Hypertension in Europe
Syst-China	Systolic Hypertension in China
TA	Tensiune arterială
TAD	Tensiune arterială diastolică
TAm	Tensiune arterială medie
TAS	Tensiune arterială sistolică
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
VEGF	Factor de creștere vascular endotelial
VS	Ventricul stâng

I. PREAMBUL

Ghidurile rezumă și evaluează informațiile medicale disponibile cu scopul de a asista personalul medical în alegerea celor mai bune strategii de management pentru pacientul cu o anumită patologie. Ghidurile și recomandările ar trebui să faciliteze procesul decizional pentru personalul medical în practica de zi cu zi. Totuși, decizia finală cu privire la fiecare pacient în parte trebuie luată de medicul curant, de comun acord cu pacientul și aparținătorii acestuia.

Un număr considerabil de ghiduri au fost elaborate recent de *Societatea Europeană de Cardiologie* (ESC) și de *Societatea Europeană de Hipertensiune* (ESH), cât și de alte societăți și organizații. Prin prisma impactului asupra practicii clinice, pentru asigurarea transparenței, au fost stabilite criteriile de calitate pentru dezvoltarea acestor ghiduri.

Recomandările pentru formularea și publicarea ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC cu privire la un anumit subiect și sunt periodic revizuite.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de ESC și ESH pentru a reprezenta medicina implicați în tratarea pacienților cu această patologie. Experți selectați din domeniu au efectuat o evaluare compre-

Tabelul 1. Clasele de recomandări

Clasa de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi și/sau acord general ca un anumit tratament sau o anumită procedură sunt benefice, folositoare, eficiente	Este recomandată/indicată
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergențe de opinie legate de utilitatea/eficiența tratamentului sau a procedurii	
Clasa IIa	Puterea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui considerată.
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii	Poate fi considerată.
Clasa III	Dovezi sau opinia generală că tratamentul respectiv sau procedura nu sunt folositoare/eficiente și în unele cazuri ar putea fi dăunătoare	Nu este recomandată.

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de dovezi A	Date provenite din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de dovezi B	Date provenite dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari non-randomizate
Nivel de dovezi C	Convergența opiniilor experților și/sau a studiilor mici, retrospective, registre

hensivă a datelor publicate pentru o patologie anume, în concordanță cu regulile Comitetului pentru Ghiduri Practice și cu aprobarea ESH. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, inclusiv a raportului risc-beneficii. Nivelul dovezilor și gradul de recomandare al unei anumite opțiuni de tratament au fost apreciate și acordate în funcție de scale predefinite, conform Tabelelor 1 și 2.

Experții din comisiile de elaborare și evaluare au completat declarații de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca o sursă reală sau potențială de conflict de interese. Aceste declarații pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificări survenite pe parcursul elaborării acestui ghid au fost anunțate către ESC și ESH cu actualizarea declarațiilor. Întregul suport financiar al grupului de lucru a fost asigurat de către ESC și ESH, fără nicio implicare din partea industriei farmaceutice.

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CGP) supraveghează și coordonează elaborarea noilor ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil pentru procesul de aprobare al acestui ghid. După procesul de verificare, ghidul este aprobat de către toți experții implicați în grupul de lucru, în acest caz de către experții ESH. Documentul final este aprobat de către CPG și ESH pentru publicare în *European Heart Journal*, în *Journal of Hypertension* cât și în *Blood Pressure*. Ghidul a fost elaborat după o evaluare atentă a dovezilor medicale disponibile la momentul scrierii acestuia.

Sarcina de dezvoltare a ghidului ESC și ESH include și crearea unor instrumente educaționale și programe

de implementare pentru aceste recomandări, inclusiv o variantă de buzunar a ghidului, prezentări cu rezumate, broșuri cu mesaje esențiale, rezumate pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone, etc). Aceste versiuni sunt prescurtate și prin urmare, se fac referiri la versiunea completă care este disponibilă gratuit pe site-urile ESC și ESH și publicată de *European Heart Journal* și de *Journal of Hypertension* (disponibilă pe site-urile revistelor). Societățile Naționale ale ESC sunt încurajate să sprijine, traducă și să implementeze ghidurile ESC. Programele de implementare sunt necesare pentru că a fost demonstrat că prognosticul bolii poate fi favorabil influențat de aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

Chestionare și registre sunt necesare pentru a verifica punerea în practică a recomandărilor de ghiduri, completând astfel circuitul între cercetarea clinică, elaborarea ghidurilor, diseminarea acestora și implementarea în practica clinică.

Medicii sunt încurajați să ia în considerare ghidurile ESC și ESH când își exercită judecata clinică, precum și când formulează și implementează strategii preventive, diagnostice sau terapeutice. Totuși, ghidurile ESC și ESH nu primează în niciun fel în fața responsabilității individuale a medicilor în luarea deciziilor potrivite și corecte pentru fiecare pacient sau aparținător acolo unde e cazul. Este de asemenea responsabilitatea medicului să verifice reglementările în vigoare pentru medicamente și dispozitive medicale la momentul prescrierii acestora.

2. INTRODUCERE

S-au făcut progrese substanțiale în înțelegerea epidemiologiei, fiziopatologiei și a riscurilor asociate cu hipertensiunea arterială și există numeroase dovezi care demonstrează că scăderea tensiunii arteriale poate reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea precoce.¹⁻¹⁰ Strategii legate de stilul de viață și terapiile medicamentoase s-au dovedit a fi bine tolerate și foarte eficiente în reducerea tensiunii arteriale (TA). Cu toate acestea, ratele de control ale TA rămân scăzute la nivel mondial și sunt departe de a fi satisfăcătoare în Europa. În consecință, hipertensiunea arterială (HTA) rămâne principala cauză de boală cardiovasculară (BCV) care poate fi prevenită și principala cauză a mortalității generale la nivel global și european.¹¹⁻¹⁴

Acest ghid ESC/ESH din 2018 pentru managementul hipertensiunii arteriale este conceput pentru pacienții adulți cu hipertensiune, cu vârsta de peste 18 ani. Scopul revizuirii și actualizării acestui ghid a fost evaluarea și încorporarea noilor dovezi în recomandări. Scopurile specifice ale acestui ghid au fost elaborarea unor recomandări pragmatice pentru îmbunătățirea detecției și tratamentului hipertensiunii și îmbunătățirea ratei de control a HTA prin promovarea unor strategii simple și eficiente.

Acest ghid urmează aceleași principii precum cele publicate de către ESC și ESH în 2003, 2007 și 2013. Aceste principii fundamentale sunt: (i) elaborarea recomandărilor în baza unor studii desfășurate corespunzător, identificate prin cercetarea extensivă a literaturii; (ii) acordarea priorității pentru datele provenite din studii controlate randomizate (RCT); (iii)

considerarea meta-analizelor ce includ studii controlate randomizate bine conduse ca fiind dovezi puternice (spre deosebire de meta-analizele de tip network, care nu au același nivel de evidență deoarece multe din comparații nu provin din studii randomizate); (iv) recunoașterea faptului că RCT nu pot răspunde multor întrebări importante legate de diagnostic, stratificarea riscului, tratamentul, care pot însă fi abordate prin studii observaționale sau bazate pe registre de un calibru științific corespunzător; (v) aprecierea nivelului de evidență și clasei de recomandări conform recomandărilor ESC (vezi secțiunea I); (vi) recunoașterea faptului că opiniile pot să difere între recomandări, situație în care se recurge la vot; (vii) recunoașterea faptului că există circumstanțe în care dovezile nu există sau nu sunt adecvate, problematica este importantă în pentru practica clinică și nu pot fi ignorate. În aceste circumstanțe, am recurs la opinia experților și am adus argumente care să o susțină.

Fiecărui membru al Task Force i-au fost atribuite sarcini specifice, care au fost revizuite de coordonatorii de secțiune și apoi de cei doi chairpersons, din partea ESC, respectiv ESH. Textul a fost conceput în 24 de luni, timp în care Task Force a avut întâlniri de lucru și corespondență intensivă între întâlniri. Înainte de publicare, documentul a fost revizuit de referenți europeni selectați de ESC și ESH și de reprezentanți ai Societăților Naționale de Cardiologie afiliate ESC și ai Societăților Naționale de Hipertensiune.

2.1 Ce e nou și ce s-a schimbat în ghidul de hipertensiune arterială ESC/ESH din 2018?

Schimbări în recomandări	
2013	2018
Diagnostic	Diagnostic
Măsurarea tensiunii arteriale la cabinet este recomandată pentru screening-ul și diagnosticul hipertensiunii.	Se recomandă ca diagnosticul de hipertensiune să se bazeze pe: <ul style="list-style-type: none"> • Măsurători repetate în cabinet ale TA; sau • Măsurătoarea TA în afara cabinetului prin MATA și/sau MDTA dacă logistic sau economic e fezabil.
Praguri terapeutice Tensiunea arterială normal-înaltă (130-139/85-89mmHg): Cu excepția situației în care dovezile vor dovedi contrariul, nu este recomandată inițierea medicației antihipertensive la valori normal-înalte ale TA.	Praguri terapeutice Tensiunea arterială normal-înaltă (130-139/85-89mmHg): Tratamentul medicamentos poate fi luat în considerare când riscul CV este foarte înalt datorită prezenței bolii cardiovasculare, în special a bolii coronariene.
Praguri terapeutice Tratamentul HTA grad I cu risc scăzut: Inițierea tratamentului antihipertensiv ar trebui luată în considerare și la pacienții cu hipertensiune arterială grad I cu risc scăzut – moderat, când valorile TA sunt în acest interval la vizite repetate sau sunt crescute conform criteriilor de ambulator de măsurare a TA și rămân în acest interval în pofida unei perioade rezonabile de schimbare a stilului de viață.	Praguri terapeutice Tratamentul HTA grad I cu risc scăzut: La pacienții cu hipertensiune arterială grad I cu risc scăzut – moderat și fără dovezi de AOTMH, medicația antihipertensivă este recomandată dacă pacientul rămâne hipertensiv după o perioadă de schimbare a stilului de viață.

<p>Praguri terapeutice Pacienții vârstnici Medicația antihipertensivă poate fi luată în considerare la pacienții vârstnici (cel puțin la pacienții cu vârstă sub 80 ani) când TAS este în intervalul 140-159mmHg, dacă tratamentul antihipertensiv este bine tolerat.</p>	<p>Praguri terapeutice Pacienții vârstnici Medicația antihipertensivă și modificările stilului de viață sunt recomandate pentru pacienții vârstnici cu formă fizică bună (>65 ani dar nu >80 ani) când TAS este în intervalul stabilit pentru gradul I (140-159 mmHg), dacă tratamentul este bine tolerat.</p>
<p>Valori țintă ale TA Este recomandată atingerea unei TAS țintă <140 mmHg.</p>	<p>Valori țintă ale TA <ul style="list-style-type: none"> • Este recomandat ca primul obiectiv terapeutic să fie scăderea TA <140/90mmHg pentru toți pacienții și dacă tratamentul este bine tolerat, valorile TA ar trebui scăzute la 130/80mmHg sau chiar mai jos pentru majoritatea pacienților. • La majoritatea pacienților <65 ani este recomandată scăderea TAS în intervalul 120-129mmHg. </p>
<p>Valori țintă ale TA la pacienții vârstnici (65-80 ani) Este recomandată atingerea unei TAS țintă între 140-150 mmHg pentru pacienții în vârstă (65-80 ani)</p>	<p>Valori țintă ale TA la pacienții vârstnici (65-80 ani) Pentru pacienții vârstnici (≥65 ani) este recomandată o valoare țintă pentru TAS de 130-139 mm Hg</p>
<p>Valori țintă ale TA la pacienții cu vârsta peste 80 ani Ar trebui luată în considerare o valoare țintă a TAS între 140-150 mmHg pentru pacienții cu vârstă peste 80 ani cu o valoare inițială a TAS ≥160mmHg, dacă sunt într-o stare fizică și mentală corespunzătoare.</p>	<p>Valori țintă ale TA la pacienții cu vârsta peste 80 ani O valoare țintă a TAS între 130-139 mmHg este recomandată pentru persoanele peste 80 ani, dacă este tolerată.</p>
<p>Valori țintă pentru TAD O valoare țintă a TAD <90 mmHg este întotdeauna recomandată, cu excepția pacienților cu diabet, la care se recomandă o valoare a TAD <85 mmHg.</p>	<p>Valori țintă pentru TAD O valoare țintă a TAD <80 mmHg ar trebui luată în considerare pentru toți pacienții hipertensivi, independent de nivelul de risc și comorbidități.</p>
<p>Inițierea tratamentului farmacologic Inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație de două medicamente poate fi luată în considerare la pacienții cu TA marcat crescută bazal sau la cei cu risc CV înalt.</p>	<p>Inițierea tratamentului farmacologic Se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație de două medicamente, preferabil cu o CTU. Excepție fac bătrânii fragili și cei cu HTA grad I cu risc scăzut (mai ales dacă TAS <150 mmHg)</p>
<p>Hipertensiunea rezistentă Antagoniștii de receptori mineralocorticoizi, amiloridul și blocantul de receptori alfa-1 doxazosin ar trebui luate în considerare dacă nu există contraindicații.</p>	<p>Hipertensiunea rezistentă Tratamentul recomandat pentru HTA rezistentă constă în adăugarea spironolactonei în doză mică sau adăugarea altor diuretice în caz de intoleranță la spironolactonă, fie cu eplerenonă, amilorid, creșterea dozei de diuretic tiazidic/ tiazidic-like sau un diuretic de ansă sau adăugarea de bisoprolol sau doxazosin.</p>
<p>Tratamentul hipertensiunii bazat pe dispozitive medicale În cazul ineficienței tratamentului farmacologic, proceduri invazive ca denervarea renală și stimularea baroreceptorilor pot fi luate în considerare.</p>	<p>Tratamentul hipertensiunii bazat pe dispozitive medicale Până nu vor fi disponibile noi dovezi referitoare la siguranța și eficacitatea terapiei bazată pe dispozitive, aceasta nu este recomandată de rutină, cu excepția studiilor clinice și a RCT.</p>
<p>Clase de recomandări</p>	
Gradul I	Gradul IIa
Gradul IIb	Gradul III
<p>MATA=Monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale; MDTA=monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; AOTMH=afectarea de organe țintă mediată de hipertensiune; TA=tensiune arterială; TAS=tensiune arterială sistolică; TAD=tensiune arterială diastolică; CV=cardiovascular; CTU=combinăție în tabletă unică; RCT=trialuri controlate randomizate.</p>	

3. DEFINIȚIE, CLASIFICARE ȘI ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

3.1 Definiția hipertensiunii

Relația dintre TA și evenimentele cardiovasculare (CV) și renale este continuă, făcând ca distincția dintre normotensiune și hiper-tensiune bazată pe valori cut-off ale TA, să fie oarecum arbitrară.^{2,4,8} Cu toate acestea, în practică, valorile cut-off ale TA sunt utilizate din motive pragmatice, pentru a simplifica diagnosticul și deciziile privind tratamentul HTA. Asocierile epidemiologice dintre TA și riscul CV încep de la valori foarte scăzute ale TA [adică TA sistolică (TAS) >115 mmHg]. Cu toate acestea, „hipertensiunea“ este

definită ca valorile TA la care beneficiile tratamentului (fie prin modificarea stilului de viață, fie prin medicamente) depășesc fără echivoc riscurile tratamentului, așa cum arată studiile clinice. Aceste dovezi au fost revizuite (vezi secțiunea 7.2 pentru discuții detaliate privind pragurile de diagnostic ale HTA) și oferă suport recomandării ca atât clasificarea TA, cât și definiția hipertensiunii să rămână neschimbate față de ghidurile ESH/ESC anterioare (Tabel 3).^{15,16,17}

Hipertensiunea arterială este definită ca valori în cabinetul medical ale TA sistolice ≥140 mmHg și/sau ale TA diastolice ≥90 mmHg. Definiția se bazează pe dovezi din multiple studii controlate randomizate care au demonstrat că tratamentul pacienților cu aceste valori ale TA este benefic (vezi secțiunea 7).

Noi secțiuni/recomandări
<ul style="list-style-type: none"> • Când suspectăm și ce investigații ar trebui efectuate pentru hipertensiunea secundară? • Managementul urgențelor hipertensive • Recomandări actualizate pentru managementul TA în accidental vascular cerebral acut • Recomandări actualizate pentru managementul hipertensiunii la femei și în sarcină • Hipertensiunea arterială la diferite grupuri etnice • Efectele altitudinii asupra TA • Hipertensiunea și boala pulmonară cronică obstructivă • Hipertensiunea și fibrilația atrială sau alte aritmii • Utilizarea anticoagulantelor orale la pacienții cu hipertensiune arterială • Hipertensiunea arterială și disfuncția sexuală • Hipertensiunea și medicația oncologică • Managementul perioperator al HTA • Medicamentele antidiabetice și TA • Recomandări actualizate pentru evaluarea și managementul riscului cardiovascular: (i) utilizarea sistemului SCORE pentru evaluarea riscului la pacienții fără BCV; (ii) importanța AOTMH în modificarea riscului cardiovascular; (iii) utilizarea statinelor și a aspirinei pentru prevenția BCV
Concepte noi
<p>Măsurarea TA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea pe scară largă a monitorizării TA în afara cabinetului prin MATA și/sau MDTA, în special MDTA, ca opțiune pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune, pentru detectarea hipertensiunii de halat alb și a hipertensiunii mascate și pentru monitorizarea controlului TA.
<p>Tratament mai puțin conservator al HTA pentru pacienții vârstnici și foarte vârstnici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valori prag ale TA și ținte terapeutice mai scăzute pentru pacienții vârstnici, cu accentuarea importanței vârstei biologice în detri-mentul celei cronologice (ex. importanța fragilității, gradului de independentă și tolerabilității tratamentului) • Recomandarea că tratamentul nu ar trebui niciodată refuzat sau întrerupt datorită vârstei, în condițiile în care este bine tolerat
<p>Strategia terapeutică bazată pe CTU pentru îmbunătățirea controlului TA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferința pentru combinația de două medicamente ca tratament inițial pentru majoritatea pacienților hipertensivi • Strategia farmacologică bazată pe o singură tabletă cu utilizarea preferată a CTU pentru majoritatea pacienților • Algoritm de tratament simplificat cu utilizarea preferată a IECA sau BRA, în combinație cu un BCC și/sau un diuretic tiazidic/tiazidic-like ca strategie principală medicamentoasă pentru majoritatea pacienților, cu utilizarea beta-blocantelor pentru indicații specifice
<p>Noi valori țintă ale TA pentru pacienții tratați</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervale de valori ale TA la pacienții tratați pentru a identifica mai bine țintele recomandate și pentru a scădea limitele inferioare de siguranță ale TA la pacienții tratați, în funcție de vârsta și comorbiditățile pacientului
<p>Detectarea aderenței scăzute la tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sublinierea importanței evaluării aderenței la tratament ca o cauză majoră a controlului scăzut al TA
<p>Rolul cheie al asistentelor și farmaciștilor în managementul pe termen lung al hipertensiunii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rolul important al asistentelor și farmaciștilor în educarea, susținerea și urmărirea pacienților hipertensivi tratați este subliniat ca parte a strategiei generale de ameliorare a controlului HTA.

Aceeași clasificare este folosită în cazul persoanelor tinere, de vârstă medie și vârstnicilor, în timp ce, în cazul copiilor și adolescenților, sunt utilizate procentile deoarece nu sunt disponibile date din studii intervenționale. Detalii privind clasificarea TA la băieții și fetele ≤16 ani pot fi se regăsesc în Ghidul ESH pentru copii și adolescenți din 2016.¹⁸

3.2 Clasificarea hipertensiunii arteriale

Clasificarea tensiunii arteriale		
Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca TA să fie clasificată ca optimă, normală, normal- înaltă sau gradul 1-3 de hipertensiune, potrivit TA măsurată în cabinetul medical.	I	C
<small>TA = tensiune arterială ^a Clasă de recomandare; ^b Nivel de evidență.</small>		

3.3 Prevalența hipertensiunii

În baza valorilor măsurate în cabinet ale TA, prevalența globală a HTA era estimată la 1.13 miliarde în 2015⁵, cu o prevalență de peste 150 milioane în Europa Centrală și de Est. În ansamblu, prevalența HTA la adulți este de aproximativ 30-45%¹², cu o prevalență globală standardizată pe toate vârstele de 24% pentru bărbați și respectiv 20% pentru femei în 2015.⁵ Această prevalență ridicată a HTA este consistentă în întreaga lume, indiferent de statusul economic, atât în țările cu venituri mici și medii, cât și în țările cu venituri mai mari.¹² Frecvența hipertensiunii arteriale crește cu înaintarea în vârstă, cu o prevalență >60% la persoanele cu vârstă >60 de ani.¹² Prevalența hipertensiunii arteriale în lume va continua să crească pe măsură ce populațiile îmbătrânesc, prin adoptarea unui stil de viață sedentar și creșterea greutateii corporale. Se estimează

Tabelul 3. Clasificarea tensiunii arteriale în cabinet și definirea gradelor de hipertensiune arterială^b

Categorie	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
Optimă	<120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥180	și/sau	≥110
≥Hipertensiune sistolică izolată	≥140	și	<90

TA = tensiune arterială;
^a Categoria TA este definită conform TA în clinică, măsurată cu pacientul așezat și cu valorile cele mai crescute ale TA, fie sistolică, fie diastolică.
^b Hipertensiunea sistolică izolată este gradată 1, 2, sau 3 conform valorilor TAS din intervalele indicate.
 Clasificarea este folosită pentru toate vârstele ≥16 ani.

că numărul persoanelor cu HTA va crește cu 15-20% până în 2025, ajungând la aproape 1.5 miliarde.¹⁹

3.4 Relația hipertensiunii cu riscul cardiovascular și cu evenimentele renale

TA crescută a fost principalul contributor la moartea prematură în 2015 la nivel global, fiind răspunzătoare pentru aproximativ 10 milioane de decese și peste 200 de milioane de ani de viață ajustați la dizabilitate³. În pofida progreselor în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale din ultimii 30 de ani, anii de viață ajustați la dizabilitate atribuiți acesteia au crescut cu 40% din 1990.³ Tensiunea arterială sistolică ≥140 mmHg este răspunzătoare pentru cea mai mare parte a mortalității și poverii invalidității (~70%), iar majoritatea deceselor legate de TAS pe an se datorează bolii cardiace ischemice (4,9 milioane), accidentelor vasculare cerebrale hemoragice (2 milioane) și accidentelor vasculare cerebrale ischemice (1.5 milioane).³

Atât TA măsurată în cabinet cât și TA din ambulator au o relație independentă și continuă cu incidența mai multor evenimente CV [accident vascular cerebral (AVC) hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic, moarte subită, insuficiență cardiacă și boală arterială periferică (BAP)], precum și cu boala cronică de rinichi (BCR) în stadiul final.⁴

Dovezile acumulate asociază hipertensiunea arterială cu un risc crescut de a dezvolta fibrilație atrială (FiA),²⁰ iar noi dovezi asociază creșterile precoce ale TA cu un risc crescut de declin cognitiv și demență.^{21,22}

Relația continuă dintre TA și riscul de evenimente a fost demonstrată la toate vârstele²³ și în toate grupurile etnice^{24,25} și se extinde de la valori crescute ale TA până la valori relativ scăzute. TAS pare să fie un predictor mai bun al evenimentelor decât tensiunea arterială diastolică (TAD) după vârsta de 50 de ani.^{23,26,27} TAD înaltă este asociată cu un risc CV crescut și este mai frecvent crescută la pacienții mai tineri (<50 ani) comparativ cu pacienții vârstnici. TAD

ține să scadă după atingerea vârstei medii ca urmare a rigidizării arteriale; în consecință, TAS capătă și mai multă importanță ca factor de risc după această perioadă.²⁸ La persoanele de vârstă medie și la vârstnici, creșterea presiunii pulsului (diferența dintre valorile TAS și TAD) are semnificație prognostică negativă adițională.^{28,29}

3.5 Hipertensiunea și evaluarea riscului cardiovascular total

Hipertensiunea arterială apare rar izolată, asociindu-se de cele mai multe ori cu alți factori de risc CV, precum dislipidemia și intoleranța la glucoză.^{30,31} Această asociere a factorilor de risc metabolici are un efect amplificator asupra riscului CV.³² În consecință, cuantificarea riscului total CV (adică probabilitatea unei persoane de a dezvolta un eveniment CV pe o perioadă de timp predefinită) este o parte importantă a procesului de stratificare a riscului în cazul pacienților cu hipertensiune arterială.

Actual, sunt disponibile numeroase sisteme de evaluare a riscului CV și majoritatea proiectează riscul pe 10 ani. Din 2003, Ghidurile Europene de prevenție a BCV recomandă folosirea sistemului Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), deoarece se bazează pe seturi de date din cohorte europene reprezentative (disponibil la: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Sistemul SCORE estimează riscul pe o perioadă de 10 ani a unui prim eveniment aterosclerotic fatal, în relație cu vârsta, sexul, fumatul, nivelul colesterolului total și TAS. Sistemul SCORE permite de asemenea, calibrarea pentru diferite niveluri de risc CV în numeroase țări europene și a fost validat extern.³³ O limitare anterioară a sistemului SCORE era faptul că se aplica doar pacienților cu vârste între 40-65 ani; recent, sistemul SCORE a fost adaptat pentru pacienți cu vârste peste 65 ani.³⁴ Informații detaliate cu privire la evaluarea riscului CV sunt disponibile.³⁵

Tabel 4 Factori care influențează riscul cardiovascular la pacienții cu hipertensiune
Caracteristici demografice și parametri de laborator
Sex ^a (bărbați > femei)
Vârstă ^a
Fumat (actual sau în trecut) ^a
Colesterol totală și HDL-C
Acid uric
Diabet zaharat
Supraponderalitate sau obezitate
Istoric familial de BCV prematură (bărbați <55 ani și femei <65 ani)
Istoric familial sau parental de hipertensiune arterială cu debut precoce
Menopauză cu debut precoce
Stil de viață sedentar
Factori psiho-sociali și socio-economici
Frecvență cardiacă (valori în repaus >80 bătăi/min)
AOTMH asimptomatică
Rigiditate arterială:
Presiunea pulsului (la vârstnici) >60 mmHg
PWV carotido-femural >10 m/s
HVS ECG (indice Sokolow-Lyon >35 mm, sau R în aVL ≥11 mm; durata produsului voltajului Cornell >2440 mm.ms, sau voltaj Cornell >28 mm la bărbați sau >20 mm la femei)
HVS ecocardiografic [index masă VS: bărbați >50 g/m ^{2.7} ; femei >47 g/m ^{2.7} (înălțime în m ^{2.7}); indexarea pentru SC poate fi folosită în cazul pacienților cu greutate normală; masa VS/SC g/m ² >115 (bărbați) și >95 (femei)]
Microalbuminurie (30-300 mg/24 h), sau raport albumină/creatinină crescut (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferabil din urina de dimineață) ^b
BCR moderată cu eRFG >30-59 mL/min/1,73 m ² (SC) sau BCR severă cu eRFG <30 mL/min/1,73 m ² ^b
Indice gleznă-brăț <0,9
Retinopatie avansată: hemoragii sau exudate, edem papilar
Boală CV sau renală stabilită
Boală cerebro-vasculară: accident vascular ischemic, hemoragie cerebrală, AIT
BCI: infarct miocardic, angină, revascularizare miocardică
Prezența plăcilor ateromatoase imagistic
Insuficiență cardiacă, inclusiv ICFEP
Boală arterială periferică
Fibrilație atrială
SC = suprafața corporală; BCI = boală coronariană ischemică; BCR=boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; BCV = boală cardiovasculară; ECG = electrocardiogramă; eRFG= rata filtrării glomerulare estimată; HDL-C = HDL colesterol; ICFEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune; VS=ventricul stâng; HVS= hipertrofie ventriculară stângă; PWV = viteza undei pulsului; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; AIT = accident ischemic tranzitor.
^a Factorii de risc CV incluși în sistemul SCORE;
^b Proteinuria și eRFG scăzută sunt factori de risc independenți.
Vezi Tabelul 6 pentru factori care pot modifica riscul CV.

Factorii care influențează factorii de risc CV la pacienții cu HTA se regăsesc în Tabelul 4. Pacienții hipertensivi cu BCV documentată, inclusiv boala aterosclerotică asimptomatică decelată imagistic, cei cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2, cu niveluri foarte ridicate ale factorilor de risc luați individual (inclusiv HTA de gradul 3) sau boala cronică de rinichi (stadiile 3-5), sunt automat considerați a avea un risc CV pe 10 ani foarte crescut (adică ≥10% mortalitate prin BCV) sau crescut (adica 5-10% mortalitate prin BCV) (Tabel 5). Acești pacienți nu necesită estimarea formală a riscului CV pentru a determina nevoia tratamentului hipertensiunii arteriale sau al altor factori de risc CV. Pentru ceilalți pacienți hipertensivi estimarea riscului CV la 10 ani utilizând sistemul SCORE este recomandată. Estimarea riscului ar trebui completată cu evalu-

area afectării de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH) care contribuie, de asemenea, la creșterea riscului CV la un nivel mai ridicat, chiar și atunci când sunt afectarea este asimptomatică (a se vedea Tabelul 4 și secțiunile 3.6 și 4).

Există dovezi cumulative care demonstrează că o creștere a acidului uric până la valori mai mici decât cele asociate tipic cu guta este independent asociată cu creșterea riscului CV atât în populația generală cât și la hipertensivi. Dozarea acidului uric seric este recomandată ca parte a evaluării pacientului hipertensiv.

Sistemul SCORE nu estimează decât riscul de evenimente CV fatale. Riscul total de evenimente CV (fatale și non-fatale) este de aproximativ trei ori mai mare decât rata de evenimente fatale la bărbați și de patru ori mai mare la femei. Acest multiplicator se

Tabelul 5. Categoriile de risc cardiovascular pe 10 ani (Systematic COronary Risk Evaluation system)	
Risc foarte crescut	<p>Persoane cu oricare din următoarele:</p> <p>BCV documentată, clinic sau neechivocă imagistic.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCV clinică include infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, revascularizare coronariană sau a altor artere, accident vascular cerebral ischemic, AIT, anevrism de aortă și BAP • BCV neechivocă documentată imagistic include placa semnificativă (adică stenoză ≥50%) la angiografie sau ecografic; nu include creșterea grosimii intimă-medie carotidiană • Diabet zaharat cu afectare de organ țintă, ex. proteinurie sau asocierea cu un factor de risc major precum hipertensiune arterială grad 3 sau hipercolesterolemie • BCR severă (eRFG <30 mL/min/1,73 m²) • Riscul SCORE calculat la 10 ani ≥10%
Risc crescut	<p>Persoane cu oricare din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creștere semnificativă a unui singur factor de risc, în particular colesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL), ex. hiper-colesterolemie familială sau hipertensiune arterială grad III (TA ≥180/110 mmHg) • Majoritatea pacienților cu diabet zaharat (cu excepția persoanelor tinere cu diabet zaharat tip I și fără alți factori majori de risc, care s-a putea încadra la risc moderat) <p>HVS hipertensivă</p> <p>BCR moderată (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²)</p> <p>Riscul SCORE calculat la 10 ani 5-10%</p>
Risc moderat	<p>Persoane cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risc SCORE calculat la 10 ani ≥1% și <5% • Hipertensiune arterială grad 2 • Multe persoane de vârstă medie aparțin acestei categorii
Risc scăzut	<p>Persoane cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risc SCORE calculat la 10 ani <1%
<p>TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; BCV = boală cardiovasculară; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; HVS= hipertrofie ventriculară stângă; AIT = accident ischemic tranzitor; BAP = boală arterială periferică; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.</p>	

Tabelul 6. Modificatori de risc care cresc riscul CV estimate prin sistemul SCORE - Systemic COronary Risk Evaluation³⁵
Deprivarea socială, originea multor cauze de BCV
Obezitatea (măsurată prin IMC) și obezitatea centrală (măsurată prin circumferința abdominală)
Sedentarismul
Stresul psihosocial, inclusiv epuizarea fizică
Istoric familial de BCV prematură (apărută la vârstă <55 ani la bărbați și <60 ani la femei)
Boli autoimune sau alte boli inflamatorii
Afecțiuni psihiatrice majore
Tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane
Fibrilația atrială
Hipertrofia VS
BCR
Sindromul de apnee obstructivă în somn
IMC = indice de masă corporală; BCR = boală renală cronică; BCV = boală cardiovasculară; VS = ventricul stâng.

atenuează până la valori de trei ori mai mici la populația vârstnică la care există probabilitatea ca un prim eveniment să fie fatal.³⁷

Există modificatori generali importanți ai riscului CV (Tabel 6), ca și modificatori specifici ai riscului CV pentru pacienții hipertensivi. Modificatorii riscului CV sunt în mod particular importanți în cazul pragurilor limită de risc CV, în special în cazul pacienților cu risc moderat la care un modificador de risc ar putea converti riscul moderat în risc crescut și ar putea influența deciziile terapeutice cu privire la managementul

Tabelul 7. Corecția factorilor pentru estimările riscului CV prin Systemic COronary Risk Evaluation (SCORE) la prima generație de imigranți în Europa³⁵	
Regiunea de origine	Factorul de multiplicare
Asia de Sud	1,4
Africa sub-Sahariană	1,3
Caraibe	1,3
Asia de Vest	1,2
Africa de Nord	0,9
Asia de Est	0,7
America de Sud	0,7

factorilor de risc CV. Mai mult, estimările riscului CV prin sistemul SCORE pot fi modificate în cazul primei generații de imigranți în Europa și scorurile de risc CV la acești pacienți pot fi ajustate prin factori de corecție (Tabel 7). Detalii suplimentare cu privire la impactul modificatorilor de risc CV sunt disponibile în Ghidurile pentru prevenția BCV ESC 2016.³⁵

3.6 Importanța afectării de organ țintă mediată de hipertensiune în rafinarea evaluării riscului cardiovascular la pacienții hipertensivi

Un aspect unic și important în estimarea riscului CV la pacienții hipertensivi este necesitatea de a lua în considerare impactul AOTMH. Aceasta era anterior denumită „afectare de organ țintă“, dar termenul AOTMH descrie cu o mai mare acuratețe modificările structurale și/sau funcționale de la nivelul organelor

majore (adică inimă, creier, retină, rinichi și vase sangvine) induse de HTA (Tabel 4). Există trei considerente importante: (i) nu toate tipurile de AOTMH sunt incluse în sistemul SCORE (BCR și boala aterosclerotică dovedită sunt incluse) iar câteva AOTMH (ex. cardiace, vasculare și retiniene) au o semnificație prognostică nefavorabilă bine stabilită (vezi secțiunea 5) și pot duce, în special dacă AOTMH este pronunțată, la un risc CV ridicat, chiar în absența factorilor de risc CV clasici; (ii) prezența AOTMH este frecventă și deseori nedetectată;³⁸ (iii) prezența AOTMH multiple la același pacient este de asemenea frecventă și duce la amplificarea riscului CV.³⁹⁻⁴¹ În consecință, includerea evaluării AOTMH este importantă la pacienții cu HTA și ajută la identificarea acelor hipertensivi cu risc crescut sau foarte crescut, care altfel ar putea fi clasificați în mod greșit ca având un nivel mai scăzut de risc prin sistemul SCORE.⁴² Acest considerent este în special valabil pentru prezența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), a BCR cu albuminurie sau proteinurie sau a rigidității arteriale⁴³ (vezi secțiunea 5). Impactul progresiei stadiilor de boală asociate hipertensiunii (de la necomplicată la boală asimptomatică sau boală stabilită) în funcție de diferitele grade de hipertensiune arterială și de prezența factorilor de risc CV, AOTMH sau a comorbidităților pentru indivizii de vârstă mijlocie este ilustrată în Figura 1.

3.7 Provocări în evaluarea riscului CV

Riscul CV este puternic influențat de vârstă (adică persoanele în vârstă au invariabil un risc CV absolut crescut). În schimb, riscul absolut al persoanelor tinere, în particular al femeilor tinere, este invariabil

Hipertensiunea și evaluarea riscului CV		
Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Evaluarea riscului CV cu sistemul SCORE e recomandată pentru pacienții cu HTA care nu sunt deja la risc crescut/foarte crescut datorat BCV stabilite, bolii renale sau diabetului, unui singur factor de risc marcat crescut (ex. colesterol) sau HVS hipertensive ^{30,35}	I	B
<small>BCV = boală cardiovasculară; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation. ^a Clasă de recomandare; ^b Nivel de evidență.</small>		

scăzut, chiar și în cazul acelor cu un profil al factorilor de risc anormal. Folosirea termenului de „vârstă asociată riscului CV“ a fost propusă ca o modalitate utilă de a comunica riscurile și de a lua decizii cu privire la tratament, în special pentru persoanele tinere cu risc absolut scăzut, dar cu un risc relativ ridicat.³⁵ Acest concept este ilustrat în următoarea situație: un pacient mai tânăr (de exemplu, un pacient în vârstă de 40 de ani) cu factori de risc, dar risc absolut scăzut are un risc CV echivalent cu o persoană mult mai în vârstă (60 de ani) cu factori de risc cu valori optime. Vârsta asociată riscului CV poate fi calculată automat folosind HeartScore (www.heartscore.org).

O a doua considerație este că prezența comorbidităților este adesea înregistrată ca parametru binar în sistemele de evaluare a riscului CV (exp. diabet, da/nu). Acest lucru nu reflectă impactul severității sau al vechimii acestora asupra riscului total CV. De exemplu, diabetul cu evoluție îndelungată este în mod clar asociat cu un risc crescut, în timp ce asocierea este mai puțin sigură pentru diabetul cu debut recent.³⁴

Stadializarea bolii hipertensive	Alți factori de risc, AOTMH sau boală	Tensiune arterială (mmHg)			
		Normal înaltă TAS 130-139 TAD 85-89	Gradul 1 TAS 140-159 TAD 90-99	Gradul 2 TAS 160-179 TAD 100-109	Gradul 3 TAS ≥180 TAD ≥110
Stadiul 1 (necomplicată)	Fără alți factori de risc	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc moderat	Risc crescut
	I sau 2 factori risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut
	≥3 factori risc	Risc scăzut - moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut
Stadiul 2 (boală asimptomatică)	AOTMH, BCR grad 3, sau diabet zaharat fără afectare de organ	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut	Risc crescut spre foarte crescut
Stadiul 3 (boală stabilă)	BVC stabilită, BCR grad ≥4, sau diabet zaharat cu afectare de organ	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut

Figura 1. Clasificarea stadiilor hipertensiunii conform valorilor tensiunii arteriale, prezenței factorilor de risc cardiovascular, afectării de organ țintă mediată de hipertensiune sau comorbidităților. Riscul CV este ilustrat pentru bărbații de vârstă medie. Riscul CV nu corespunde neapărat riscului actual la vârste diferite. Utilizarea sistemului SCORE este recomandată pentru estimarea formală a riscului CV pentru decizii cu privire la tratament. TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; TAS = tensiune arterială sistolică; TAD = tensiune arterială diastolică; AOTMH = leziune de organ țintă mediată de hipertensiune; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

O a treia provocare specifică hipertensiunii arteriale este ce valoare a TA să fie utilizată în evaluarea riscului CV la un pacient care primește tratament antihipertensiv. Dacă tratamentul a fost inițiat recent, pare adecvat să fie utilizată valoarea TA pre-tratament. Dacă tratamentul este de lungă durată, folosirea valorii TA curente va subestima invariabil riscul, deoarece nu reflectă expunerea anterioară, pe termen lung, la niveluri mai crescute ale TA, iar tratamentul antihipertensiv nu anulează complet riscul chiar dacă TA este bine controlată. Dacă tratamentul a fost de lungă durată, atunci „valoarea TA tratate” ar trebui să fie folosită, cu precizarea că riscul CV calculat va fi mai mic decât riscul real al pacientului. O a patra problemă este cum să fie atribuite valorile TA din afara cabinetului medical în calculatoarele de risc care au fost calibrate conform valorilor TA din cabinetul medical. Aceste limitări variate ar trebui luate în considerare atunci când se evaluează riscul CV în practica clinică.

4. MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE

4.1 Măsurarea convențională a tensiunii arteriale la cabinetul medical

Sfingomanometrele auscultatorii sau oscilometrice, automate sau semiautomate, reprezintă metoda preferată pentru măsurarea TA în cabinetul medical. Aceste dispozitive trebuie să fie validate în conformitate cu normele și protocoalele standardizate.⁴⁴ TA trebuie să fie măsurată inițial la ambele brațe, utilizând o manșetă cu o mărime adaptată la circumferința brațului. O diferență persistentă și semnificativă a TAS între brațe (adică >15 mmHg) este asociată cu un risc CV crescut,⁴⁵ cel mai probabil datorită aterosclerozei. În cazul în care există o diferență a TA între brațe, în mod ideal stabilită prin măsurători simultane, brațul cu valorile TA mai mari ar trebui să fie utilizat pentru toate celelalte măsurători ulterioare.

În cazul persoanelor vârstnice, persoanelor cu diabet zaharat sau a altor categorii de persoane cu posibile cauze de hipotensiune arterială ortostatică, tensiunea arterială ar trebui să se măsoare la 1 minut și 3 minute după trecerea în ortostatism. Hipotensiunea ortostatică este definită ca o reducere a TAS cu >20 mmHg sau a TAD cu >10 mmHg în primele 3 minute de ortostatism și este asociată cu un risc crescut de mortalitate și evenimente CV.⁴⁶ Frecvența cardiacă ar trebui înregistrată la momentul măsurătorilor TA, deoarece frecvența cardiacă de repaus este un predictor independent al morbidității CV și evenimentelor fatale,⁴⁷ deși frecvența cardiacă nu este

Tabelul 8. Măsurarea tensiunii arteriale în cabinetul medical

Pacienții ar trebui să stea confortabil într-un mediu liniștit pentru 5 minute înainte de a începe măsurătorile TA.
Trei măsurători TA ar trebui înregistrate la 1-2 min distanță și măsurători adiționale efectuate doar dacă primele două citiri diferă cu >10 mmHg. TA se înregistrează ca media ultimelor două citiri ale TA.
Măsurători adiționale trebuie înregistrate la pacienții cu valori TA instabile datorate aritmiilor, precum pacienții cu FiA, la care metodele auscultatorii manuale ar trebui utilizate, deoarece cele mai multe aparate automate nu au fost validate pentru măsurarea TA la pacienții cu FiA. ^a
Utilizați o manșetă standard (12-13 cm lățime și 35 cm lungime) pentru majoritatea pacienților; sunt necesare și manșete mai mari sau mai mici pentru brațe mai groase (circumferința braț >32 cm) și respectiv mai subțiri.
Manșeta ar trebui poziționată la nivelul inimii, spatele și brațul trebuie susținute pentru a evita creșterile TA dependente de contractura musculară sau exercițiul izometric.
Atunci când se folosește metoda auscultatorie, utilizați fazele I și V (reducerea/ dispariția bruscă) a zgomotelor Korotkoff pentru a identifica TAS și respectiv, TAD.
Măsurați TA la ambele brațe la prima vizită pentru a detecta posibile diferențe între brațe. Utilizați brațul cu valoarea mai mare ca referință.
Măsurați TA la 1 minut și 3 minute după ridicarea în picioare la toți pacienții la prima măsurătoare pentru a exclude hipotensiunea ortostatică. Măsurarea TA șezând și în picioare ar trebui efectuată la vizite ulterioare la persoanele vârstnice, cu diabet zaharat și la persoanele cu alte afecțiuni în care hipotensiunea ortostatică ar putea apărea frecvent.
Înregistrați frecvența cardiacă și utilizați palparea pulsului pentru a exclude aritmiile.
FiA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică. ^a Majoritatea aparatelor automate nu sunt validate pentru măsurarea TA la pacienții cu FiA și vor înregistra mai degrabă cea mai mare undă de presiune sistolică izolată, decât media mai multor cicluri cardiace. Aceasta va duce la supraestimarea TA.

inclusă în niciun algoritm de risc CV. Tabelul 8 rezumă procedura recomandată pentru măsurarea de rutină a TA în cabinetul medical. Se subliniază faptul că măsurarea TA în cabinet este adesea efectuată în mod incorect, cu o atenție necorespunzătoare la condițiile standardizate recomandate pentru o măsurare validă a TA. Evaluarea incorectă a TA în cabinet poate duce la o clasificare inexactă, la supraestimarea TA reale a pacientului și la tratament inutil.

4.2 Măsurarea nesupravegheată a tensiunii arteriale în cabinetul medical

Citirile automate multiple ale TA în cabinetul medical îmbunătățesc reproductibilitatea măsurării TA, iar dacă pacientul este singur și neobservat, tensiunea de „halat alb” (vezi secțiunea 4.7.1) poate fi substanțial redusă⁴⁸ sau chiar eliminată.⁴⁹

Mai mult decât atât, valorile TA sunt mai mici decât cele obținute prin măsurarea convențională a TA și sunt similare cu, sau chiar mai mici, decât cele oferite de monitorizarea ambulatorie pe timpul zilei a tensi-

nii arteriale (MATA) sau monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu (MDTA).⁵⁰ Utilizarea măsurării nesupravegheate a TA în cabinetul medical într-un studiu clinic recent [*the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*]⁵¹ a generat controverse cu privire la relația sa cantitativă cu măsurarea convențională a TA în cabinetul medical (care a reprezentat baza datelor din studiile epidemiologice și clinice anterioare); fezabilitatea sa în practica curentă a fost, de asemenea, pusă la îndoială. În prezent, relația dintre valorile TA obținute prin măsurarea convențională a TA în cabinetul medical și măsurarea nesupravegheată a TA în cabinetul medical rămâne neclară, dar dovezile disponibile sugerează că citirile TAS prin metoda convențională sunt cu cel puțin 5-15 mmHg mai crescute decât valorile TAS obținute prin măsurarea nesupravegheată a TA.⁵² Există, de asemenea, foarte puține dovezi cu privire la valoarea prognostică a valorilor TA prin măsurarea nesupravegheată, astfel încât să garanteze cel puțin aceeași abilitate de a prezice rezultatele ca măsurarea convențională a TA în cabinetul medical.⁵³

4.3 Măsurarea TA în afara cabinetului medical

Măsurarea TA în afara cabinetului medical se referă la utilizarea fie a MDTA, fie a MATA, acesta din urmă de obicei pe o perioadă de 24 de ore. Metoda oferă un număr mai mare de măsuratori ale TA decât măsurarea în cabinetul medical, în condiții reprezentative pentru viața de zi cu zi. Ghidurile practice și lucrările recente oferă detalii complete despre MATA⁵⁴ și MDTA⁵⁵ și sunt rezumate în cele ce urmează.^{54,56}

4.4 Monitorizarea la domiciliu a TA

TA la domiciliu este media tuturor citirilor TA efectuate cu un monitor semiautomat, validat, timp de cel puțin 3 zile și preferabil pentru 6-7 zile consecutive înaintea fiecărei vizite la clinică, cu citiri dimineața și seara, luate într-o cameră liniștită după 5 minute de odihnă, cu pacientul așezat, cu spatele și brațul sprijinite. La fiecare sesiune de măsurare a TA, două citiri ar trebui efectuate, la 1-2 minute distanță.⁵⁷

Comparativ cu TA în cabinetul medical, valorile MDTA sunt de obicei mai scăzute și pragul de diagnostic pentru hipertensiune arterială este $\geq 135/85$ mmHg (echivalent cu TA în cabinetul medical $\geq 140/90$ mmHg) (Tabelul 9) atunci când se ia în considerare media valorilor TA la domiciliu pe 3-6 zile. Comparativ cu TA în cabinetul medical, MDTA oferă date reproductibile ale TA și este mai strâns legată de AOTMH, în special de HVS.⁵⁸ Meta-analize recente ale puținelor studii prospective disponibile au indicat și mai mult că MDTA prezice mai bine morbiditatea și

mortalitatea CV decât TA măsurată în cabinetul medical.⁵⁹

Există, de asemenea, dovezi că automonitorizarea pacientului poate avea un efect benefic asupra aderenței la medicație și controlului TA,^{60,61} în special atunci când este combinată cu educația și consilierea. Telemonitorizarea și aplicațiile smartphone pot oferi avantaje suplimentare,^{63,64} cum ar fi un ajutor pentru memorie pentru a face măsurători ale TA și un mod convenabil de a stoca și de a revizui datele TA într-un jurnal digital și de a le transmite. Nu recomandăm folosirea de aplicații de măsurare a TA printr-o metodă independentă de manșetă.

4.5 Monitorizarea ambulatorie a TA

MATA furnizează media citirilor TA pe o perioadă definită, de obicei 24 de ore. Aparatul este de obicei programat să înregistreze TA la intervale de 15-30 de minute și valorile medii ale TA sunt de obicei furnizate pe timpul zilei, pe timpul nopții și pe 24 de ore. Un jurnal al activităților pacientului și perioadei de somn poate fi, de asemenea, înregistrat. Un minim de 70% de înregistrări utilizabile ale TA sunt necesare pentru o sesiune MATA valabilă. Valorile MATA sunt, în medie, mai scăzute decât valorile TA în cabinetul medical și pragul de diagnosticare pentru HTA este $\geq 130/80$ mmHg ca medie pe 24 de ore, $\geq 135/85$ mmHg pentru media din timpul zilei și $\geq 120/70$ pentru media pe timpul nopții (toate echivalente cu TA în cabinetul medical $\geq 140/90$ mmHg), vezi Tabelul 9.

MATA este un predictor mai bun al AOTMH decât TA în cabinetul medical.⁶⁵ Mai mult de atât, a fost demonstrat în mod constant că media TA ambulatorie pe 24 de ore are o relație mai strânsă cu evenimentele morbide sau fatale⁶⁶⁻⁶⁸ și este un predictor mai sensibil decât TA de cabinet al evenimentelor CV precum morbiditatea și mortalitatea de cauză coronariană și prin AVC.⁶⁸⁻⁷²

Tabelul 9. Definiții ale HTA conform valorilor din cabinet, ambulator și de la domiciliu

Categorie	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
TA în cabinet ^a	≥ 140	și/sau	≥ 90
TA în ambulator			
Media diurnă	≥ 135	și/sau	≥ 85
Media nocturnă	≥ 120	și/sau	≥ 70
Media pe 24 ore	≥ 130	și/sau	≥ 80
Media TA la domiciliu	≥ 135	și/sau	≥ 85

TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.

^a Se referă mai degrabă la măsurarea convențională a TA în cabinet decât măsurarea nesupravegheată.

TA scade în mod normal în timpul somnului. Deși gradul de reducere a TA din timpul nopții are o distribuție gaussiană la nivel populațional, un cut-off arbitrar a fost propus pentru a defini pacienții ca având profil „dipper“ dacă valoarea TA nocturne scade cu >10% din valoarea medie a TA în timpul zilei; totuși, statusul de „dipping“ este adesea foarte variabil de la o zi la alta și astfel este slab reproductibil.⁷³ Motive cunoscute pentru o absență a scăderii TA în timpul nopții sunt tulburările de somn, sindromul de apnee în somn de tip obstructive, obezitatea, aportul ridicat de sare la subiecții sensibili la sare, hipotensiunea arterială ortostatică, disfuncția autonomă, boala cronică de rinichi, neuropatia diabetică și vârsta înaintată.⁵⁴ Studii care au luat în calcul TA diurnă și nocturnă la același model statistic au constatat că TA nocturnă este un predictor al prognosticului mai puternic pentru rezultate decât TA din timpul zilei.⁵⁴ Raportul noapte-zi este, de asemenea, un predictor semnificativ al prognosticului, iar pacienții cu o reducere a TA în timpul nopții scăzută (adică <10% din media TA din media diurnă sau un raport noapte-zi >0,9) prezintă un risc cardiovascular crescut.⁵⁴ În plus, la cei la care nu există o reducere a TA în timpul nopții sau care au media TA din timpul nopții mai mare decât media TA din timpul zilei, există o creștere substanțială a riscului.⁷⁴ În mod paradoxal, există și unele dovezi privind riscul crescut la pacienții care au o reducere extremă a TA nocturne (extreme dipping),⁷⁵ deși prevalența limitată și reproductibilitatea acestui fenomen fac interpretarea acestor date dificilă.

Un număr de indici suplimentari proveniți din înregistrările MATA au o oarecare valoare prognostică precum variabilitatea TA pe 24 de ore,⁷⁶ creșterea matinală a TA⁷⁷ și indicele ambulator de rigiditate arterială.⁷⁸ Cu toate acestea, valoarea lor predictivă adițională nu este încă clară. Astfel, acești indici ar trebui considerați instrumente de cercetare, fără indicații curente pentru utilizarea clinică de rutină.

4.6 Avantajele și dezavantajele monitorizării ambulatorii și la domiciliu a tensiunii arteriale

Un avantaj major al MATA și MDTA este că acestea permit diagnosticul de hipertensiune de halat alb și hipertensiune arterială mascată (vezi secțiunea 4.7). Avantajele și dezavantajele relative ale MDTA și MATA sunt prezentate în Tabelul 10. Un avantaj deosebit de important al MDTA este faptul că este mult mai ieftin și, prin urmare, mai accesibil decât MATA. Un altul este că oferă măsurători multiple pe parcursul mai multor zile sau chiar perioade mai lungi, ceea ce este

relevant din punct de vedere clinic, deoarece variabilitatea TA de zi cu zi ar putea avea o valoare prognostică independentă.⁷⁹ Spre deosebire de MATA, dispozitivele MDTA tipice nu oferă măsurători TA în timpul activităților zilnice de rutină și în timpul somnului, deși progresele tehnice recente ar putea permite măsurarea TA în timpul somnului prin MDTA. Un alt dezavantaj este potențialul impact al afectării cognitive asupra fiabilității măsurătorilor MDTA și cazuri rare de comportament obsesiv, circumstanțe care ar putea favoriza utilizarea MATA dacă sunt necesare citiri ale TA în afara cabinetului medical. În general, ambele metode ar trebui considerate complementare, mai degrabă decât alterantive.

În pofida progreselor înregistrate în măsurarea TA în afara cabinetului medical în ultimii 50 de ani, rămân câteva întrebări fundamentale, cea mai importantă fiind dacă terapia ghidată după MDTA sau MATA are ca rezultate reduceri mai mari ale morbidității și mortalității decât tratamentul ghidat de măsurarea TA în cabinetul medical, ultima reprezentând strategia de diagnostic utilizată în toate studiile clinice.

4.7 Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascată

Hipertensiunea „de halat alb” se referă la starea netratată în care TA este crescută în cabinetul medical, dar este normală când este măsurată prin MATA, MDTA sau ambele.⁸⁰ În schimb, „hipertensiunea mascată” se referă la pacienții netratați, la care TA este normală în cabinetul medical, dar este crescută când este măsurată prin MDTA sau MATA.⁸¹ Termenul „adevărată normotensiune” se utilizează atunci când atât măsurătorile TA în cabinetul medical, cât și cele în afara cabinetului sunt normale și „hipertensiunea susținută” (HTAS) este utilizată atunci când ambele sunt anormale. În hipertensiunea de halat alb, diferența între valoarea cea mai mare a TA în cabinetul medical și valoarea cea mai mică a TA în afara cabinetului este denumită «efect de halat alb» și se crede ar reflecta în principal răspunsul presor la o reacție de alertă provocată de măsurătorile TA în cabinetul medical de către un medic sau o asistentă medicală,⁸² deși, probabil că sunt implicați și alți factori.⁸³

Deși termenii „hipertensiune de halat alb” și „hipertensiune mascată” au fost inițial definiți pentru persoane care nu erau tratate pentru hipertensiune, aceștia sunt acum folosiți, de asemenea, pentru a descrie discrepanțele dintre TA în cabinetul medical și TA în afara cabinetului medical la pacienții tratați pentru HTA, cu termenii „hipertensiune arterială mas-

Tabelul 10. Comparație între monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator și monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu	
MATA	MDTA
Avantaje <ul style="list-style-type: none"> • Poate identifica HTA de halat alb și HTA mascată • Dovezi prognostice mai puternice • Înregistrări pe timpul nopții • Măsurarea în condiții reale de viață • Fenotipuri suplimentare prognostice ale TA • Informații abundente dintr-o singură sesiune de măsurare, inclusiv variabilitatea pe termen scurt a TA. 	Avantaje <ul style="list-style-type: none"> • Poate identifica HTA de halat alb și HTA mascată • Ieftină și disponibilă pe scară largă • Măsurare acasă, într-un mediu mai relaxat decât în cabinetul medical • Pacientul este implicat în măsurarea TA • Ușor de repetat, se poate utiliza pe perioade mai lungi pentru a evalua variabilitatea de zi cu zi a TA
Dezavantaje <ul style="list-style-type: none"> • Scumpă și uneori cu disponibilitate limitată • Poate fi incomodă 	Dezavantaje <ul style="list-style-type: none"> • Este disponibilă doar TA statică • Potențial pentru erori de măsurare • Fără înregistrări în timpul nopții a

MATA=monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale.
^a Sunt în curs de dezvoltare tehnici care să permită măsurarea TA în timpul nopții cu dispozitive de măsurare TA la domiciliu.

cată (HTAM) necontrolată“ (TA în cabinetul medical controlată, dar acasă sau în ambulator crescută) și „hipertensiune arterială de halat alb (HTAHA) necontrolată“ (TA în cabinetul medical ridicată, dar acasă sau în ambulator controlată), comparativ cu hipertensiunea arterială susținută (HTAS) necontrolată⁸⁴ (atât TA în cabinetul medical cât și cea de acasă sau din ambulator sunt necontrolate).

Efectul de halat alb este folosit pentru a descrie diferența dintre o TA în cabinetul medical ridicată (tratată sau netratată) și o TA mai scăzută la domiciliu sau în ambulator, atât la pacienții netratați cât și la cei tratați.

4.7.1 Hipertensiunea de halat alb

Cu toate că prevalența variază între studii, hipertensiunea de halat alb poate fi prezentă până la 30-40% (și >50% în cazul persoanelor foarte vârstnice) dintre pacienții cu o TA crescută în cabinetul medical. Este mai frecventă odată cu înaintarea în vârstă, la femei și la nefumători. Prevalența sa este mai mică la pacienții cu AOTMH, când TA în cabinetul medical se bazează pe măsurători repetate, sau când un medic nu este implicat în măsurarea TA.

Un efect de halat alb semnificativ poate fi observat la toate gradele de HTA (inclusiv în hipertensiunea rezistentă), dar cea mai mare prevalență a HTA de halat alb este întâlnită la hipertensiunea de gradul I.

AOTMH este mai puțin prevalentă în hipertensiunea de halat alb decât în hipertensiunea susținută, iar studii recente arată că riscul de evenimente CV asociat cu HTA de halat alb este, de asemenea, mai scăzut, comparativ cu cel din HTA susținută.^{68,85,86} În schimb, comparativ cu adevărații normotensivi, pacienții cu hipertensiune arterială de halat alb au o activitate adrenergică crescută,⁸⁷ o prevalență mai mare a factori-

lor de risc metabolic, afectare cardiacă și vasculară asimptomatică mai frecventă și un risc mai crescut pe termen lung pentru apariția diabetului zaharat și pentru progresia către HTA susținută și HVS.⁸² În plus, deși valorile TA din afara cabinetului medical sunt prin definiție normale în HTA de halat alb, ele tind să fie mai mari decât cele ale persoanelor cu adevărat normotensive, ceea ce ar putea explica riscul crescut pe termen lung de apariție a evenimentelor CV raportat în HTA de halat alb în studiile recente, după ajustarea pentru factorii de risc demografici și metabolici.^{85,86,88-90} S-a dovedit, de asemenea, că HTA de halat alb are un risc CV mai mare în cazul hipertensiunii sistolice izolate și la pacienții vârstnici⁹¹ și nu pare a fi chiar inocentă din punct de vedere clinic.⁶⁸ Diagnosticul ar trebui confirmat prin măsurători repetate în cabinetul medical și în afara acestuia și ar trebui să includă o evaluare extensivă a factorilor de risc și AOTMH. Atât MATA cât și MDTA sunt recomandate pentru a confirma HTA de halat alb, deoarece riscul CV pare să fie mai mic (și apropiat de normotensiunea susținută) la aceia la care atât MATA cât și MDTA sunt normale;⁸² pentru considerente de tratament vezi secțiunea 8.4.

4.7.2 Hipertensiunea mascată

Hipertensiunea mascată poate fi decelată la aproximativ 15% din pacienții cu TA normală în cabinetul medical.¹⁷ Prevalența ei este mai mare în cazul pacienților tineri, bărbați, fumători, a celor cu niveluri crescute de activitate fizică, consum de alcool, anxietate și muncă stresantă.⁵⁴ Obezitatea, diabetul, BCR, istoricul familial de hipertensiune și TA normală înaltă în cabinetul medical sunt, de asemenea, factori asociați cu o prevalență crescută a hipertensiunii mascate.¹⁷ HTA mascată este asociată cu dislipidemia și disgluce-

mia, cu AOTMH,⁹² cu activarea adrenergică și riscul crescut de a dezvolta diabet zaharat și hipertensiune susținută.^{81,93} Meta-analize și studii recente⁶⁸ au arătat că riscul de evenimente CV este substanțial mai mare în cazul HTA mascate, comparativ cu normotensiunea și apropiat sau chiar mai mare decât cel al HTA susținute.^{68,93-96} Hipertensiunea arterială mascată s-a dovedit a crește riscul de evenimente CV și renale în diabet, în special atunci când creșterea TA apare în timpul nopții.^{95,97}

4.8 Screening-ul pentru detecția hipertensiunii

Hipertensiunea este predominant o patologie asimptomatică, detectată cel mai bine prin programe de screening populațional sau prin măsurarea ocazională a tensiunii arteriale. Desfășurarea unor programe structurate de screening populațional a dus la descoperirea unui număr alarmant de persoane (>50%) care nu știau că au HTA.^{12,98} Rata mare de HTA nediagnosticată nu a avut legătură cu nivelul economic al țărilor studiate în întreaga lume.

Toți adulții ar trebui să aibă valoarea TA înregistrată în fișa medicală, să cunoască valoarea acesteia și, ulterior, să fie supuși unui screening la intervale regulate, frecvența stabilindu-se în funcție de nivelul tensiunii arteriale. La pacienții sănătoși cu o valoare optimă a TA măsurată în cabinetul medical (<120/80 mmHg), determinarea valorilor tensionale ar trebui să se realizeze la cel puțin 5 ani și mai frecvent dacă apare ocazia. La pacienții cu o TA normală (120-129/80-84 mmHg), determinările TA ar trebuie să se facă la interval de minimum 3 ani. Pacienților cu TA normal-înaltă (130-139/85-89 mmHg) ar trebui să li se determine TA anual datorită ratei mari de progresie către hipertensiune. Aceasta frecvență este recomandată și pentru pacienții cu HTA mascată.

4.9 Confirmarea diagnosticului de hipertensiune

Valorile tensiunii arteriale pot varia foarte mult, motiv pentru care diagnosticul de HTA nu ar trebui să fie stabilit după un singur set de măsurători ale TA în cadrul unei singure vizite medicale, decât dacă TA este substanțial crescută (de exemplu HTA grad 3) și există dovezi clare de afectare de organ (ex. retinopatie hipertensivă cu exsudate și hemoragii sau hipertrofie ventriculară stângă, afectare vasculară sau renală). Pentru toți ceilalți (majoritatea pacienților), repetarea determinărilor TA cu ocazia unor vizite ulterioare la cabinetul medical a reprezentat o strategie de durată pentru confirmarea persistenței valorilor tensionale

crescute, cât și pentru clasificarea hipertensiunii arteriale în practica clinică și RCT-uri. Numărul vizitelor și intervalul de timp dintre acestea variază în funcție de severitatea HTA și este invers proporțională cu gradul de severitate. Așadar, creșteri mai importante ale TA (ex. gradul 2 sau peste) necesită mai puține vizite, realizate la intervale de timp mai scurte (ex. la câteva zile sau săptămâni), în funcție de de severitatea creșterii TA și de evidența BCV sau a AOTMH. În mod contrar, în cazul pacienților cu creșteri tensionale în intervalul gradului I de HTA, durata de timp până la următoarea măsurătoare se poate extinde până la câteva luni, mai ales atunci când pacientul are risc scăzut și nu există afectare de organ țintă. În perioada de monitorizare a tensiunii arteriale, se vor realiza aprecierea riscului cardiovascular și teste de rutină (vezi secțiunea 3).

Ghidul de față susține de asemenea măsurarea TA în afara cabinetului medical (ex. MDTA și/sau MATA) ca o strategie alternativă la determinările repetate în cabinet pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune, atunci când aceste măsurători sunt fezabile economic și logistic (Figura 2).⁹⁹ Această abordare poate furniza informații clinice suplimentare, de ex. identificarea HTA de halat alb (vezi secțiunea 4.7.1), care ar trebui suspectată în special la pacienții cu hipertensiune grad I la determinarea TA în cabinet și la care nu există dovada afectării de organ țintă sau a bolii cardiovasculare (Tabel II).¹⁰⁰ O provocare particulară o reprezintă diagnosticarea HTA mascate (vezi secțiunea 4.7.2). Hipertensiunea mascată e mai probabilă la persoanele cu TA în intervalul normal-înalt la care tensiunea din afara cabinetului ar trebui luată în considerare pentru a exclude hipertensiunea mascată (vezi Tabelul 8). Măsurătorile TA în afara cabinetului sunt de asemenea indicate în anumite situații specifice (vezi secțiunea 4.10 și Tabelul II).

4.10 Indicații clinice pentru măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului medical

Pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune se folosesc din ce în ce mai frecvent determinările tensiunii arteriale de tip MATA și MDTA. Măsurătorile TA în afara cabinetului medical oferă informații complementare, aspect discutat mai sus. Indicațiile clinice pentru determinarea valorilor TA în afara cabinetului medical sunt redate în Tabelul II. MDTA este o metodă de asemenea foarte utilizată pentru monitorizarea controlului TA, crescând aderența la tratament și controlul valorilor tensionale.^{61,101,102} Astfel, prin creșterea disponibilității și reducerea costurilor pentru aceste aparate, este de așteptat ca ele să devină o modalitate comună de evaluare a tensiunii arteriale.

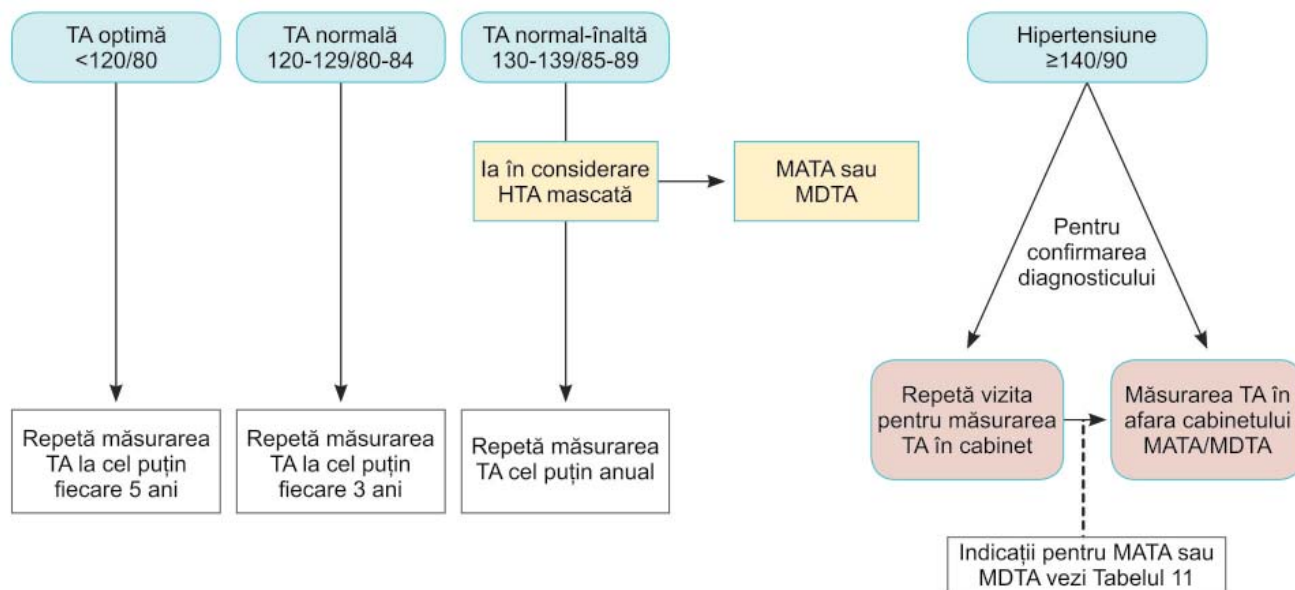


Figura 2. Screening-ul și diagnosticul hipertensiunii arteriale.

MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale.

Tabelul 11. Indicații clinice pentru monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu sau în ambulator
Situații în care hipertensiunea de halat alb este mai frecventă, exp.: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială grad I la determinarea TA în cabinetul medical • Creșterea importantă a TA în cabinetul medical fără AOTMH
Situații în care hipertensiunea mascată este mai frecventă, exp.: <ul style="list-style-type: none"> • TA normală-înaltă măsurată în cabinetul medical • TA normală în cabinet la indivizi cu AOTMH sau cu risc CV total înalt
Hipotensiune posturală și post-prandială la pacienții netratați și tratați
Evaluarea hipertensiunii rezistente
Evaluarea controlului TA, în special la pacienții tratați cu risc crescut
Răspuns tensional exagerat la efort
În cazurile în care există o variabilitate semnificativă la determinarea TA în cabinetul medical
Evaluarea simptomelor concordante cu hipotensiunea în timpul tratamentului
Indicații specifice mai degrabă pentru MATA decât pentru MDTA: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea valorilor TA nocturne și a status-ului dipping (exp. suspiciune de HTA nocturnă, cum ar fi în sindromul de apnee în somn, BCR, diabetul zaharat, HTA de cauză endocrină sau disfuncția autonomă)
MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune.

4.11 Tensiunea arterială în timpul efortului fizic și la altitudine

Este important să cunoaștem că TA crește în timpul efortului fizic dinamic și static și că ascensiunea este mai pronunțată pentru TAS decât pentru TAD,¹⁰³ deși doar TAS poate fi măsurată cu acuratețe prin metode non-invasive. La acest moment nu există un consens legat de răspunsul normal al TA în timpul exercițiului fizic. Creșterea TAS la efort este dependentă de valoarea TA în repaus, de vârstă, de rigiditatea vasculară și de obezitatea abdominală, fiind oarecum mai mare la femei decât la bărbați și la persoanele fără condiție

fizică. Există dovezi care susțin că o creștere excesivă a TA în timpul efortului fizic prezice dezvoltarea HTA, indiferent de valoarea TA în repaus.¹⁰⁴ Cu toate acestea, testul de efort nu este inclus în evaluarea de rutină a pacienților cu HTA din cauza limitărilor multiple, printre care lipsa standardizării metodologiei și a definițiilor. Exceptând prezența valorilor TA foarte mari (HTA grad 3), pacienților sau sportivilor cu hipertensiune tratată sau netratată nu li se interzice exercițiul fizic, mai ales cel aerobic, întrucât acesta este considerat unul din elementele de schimbare a stilului de viață, cu efecte benefice pe reducerea TA

Măsurarea TA		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Programele de screening pentru HTA sunt recomandate. Toți adulții (≥18 ani) ar trebui să aibă TA măsurată în cabinetul medical, înregistrată în documentele medicale și să fie conștienți de valoarea acesteia. ^{12,98}	I	B
<ul style="list-style-type: none"> • Determinarea ulterioară a TA este indicată la cel puțin fiecare 5 ani dacă TA rămâne optimă. • Determinarea ulterioară a TA este indicată la cel puțin fiecare 3 ani dacă TA rămâne normală. • Dacă TA rămâne normal-înaltă, se recomandă determinări suplimentare ale TA, cel puțin anual. • La pacienții >50 ani, un screening mai frecvent al TA la cabinet ar trebui luat în calcul pentru fiecare categorie de TA, datorită creșterii mai rapide a TAS odată cu înaintarea în vârstă. 	I	C
	I	C
	I	C
	Ila	C
Este recomandată măsurarea TA în cabinetul medical la ambele brațe, cel puțin la prima vizită, deoarece o diferență de TAS >15 mmHg între brațe este sugestivă pentru boala ateromatoasă și se asociază cu risc CV crescut. ⁴⁵	I	A
Dacă se înregistrează o diferență de TA între brațe, este recomandat ca următoarele determinări TA să se măsoare la brațul la care valoarea a fost mai mare.	I	C
Este recomandat ca diagnosticul de hipertensiune să se bazeze pe: <ul style="list-style-type: none"> • Determinări repetate ale TA în cabinetul medical, cu ocazia unor vizite diferite, exceptând situația în care HTA este severă (ex. grad 3 și în special la pacienții cu risc crescut). La fiecare vizită se vor realiza 3 măsurători, la 1-2 min distanță și măsurători suplimentare dacă între primele două determinări există o diferență >10 mmHg. TA a pacientului este media dintre ultimele două măsurători. 	I	C
Sau <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea TA înafara cabinetului folosind MATA și/sau MDTA cu condiția ca aceste măsurători să fie logistic și economic fezabile 		
Determinarea TA înafara cabinetului (ex. MATA sau MDTA) este recomandată în special pentru câteva situații clinice, precum identificarea hipertensiunii de halat alb și a celei mascate, cuantificarea efectelor terapeutice și identificarea posibilelor cauze de reacții adverse ^{17,54,62,68,72} (ex. hipotensiunea simptomatică)	I	A
Este recomandat ca tuturor pacienților hipertensivi să li se palpeze pulsul în repaus pentru determinarea frecvenței cardiace și pentru decelarea aritmiilor, ca de exemplu FiA. ^{20,47}	I	C
Determinarea altor indici și a TA în alte circumstanțe (presiunea pulsului, variabilitatea TA, TA la efort fizic, TA centrală) pot fi luate în considerare, dar nu sunt folosite în evaluarea clinică de rutină. Aceștia pot furniza informații suplimentare în anumite circumstanțe și reprezintă elemente importante de studiu.	Iib	C

MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; FiA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; CV = cardiovascular; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale; TAS = tensiunea arterială sistolică.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență.

(vezi secțiunea 7.4.1). Există dovezi conform cărora expunerea la altitudini înalte, mai ales peste 3000 m, posibil și peste 2000 m, se asociază cu creșterea TA.¹⁰⁵ Acest fapt se datorează unui număr de factori incluzând activarea sistemului nervos simpatic. Pacienții cu HTA grad 2 și risc CV crescut ar trebui să își monitorizeze valorile TA înainte și în timpul expunerii la altitudine înaltă (>2500 m). Pacienții cu HTA grad I pot atinge altitudini foarte înalte (>4000 m) cu terapie medicamentoasă adecvată; pacienții cu HTA severă necontrolată (grad 3) ar trebui să evite expunerea la altitudine foarte înaltă.¹⁰⁵

4.12 Tensiunea centrală aortică

Tensiunea aortică (TA centrală) poate fi măsurată prin mai multe tehnici care utilizează algoritmi dedicați ce au la bază măsurarea TA periferice.^{106,107} Unele studii și meta-analize au arătat ca la pacienții hipertensivi, TA centrală prezice evenimentele CV, existând un efect diferit al medicamentelor antihipertensive la nivel central față de nivelul brahial al TA.¹⁰⁸ Cât de mult se modifică prognosticul folosind valoarea centrală VS față de determinarea periferică convențională este încă neclar.¹⁰⁹ Excepție poate fi hipertensiunea sistolică izolată a pacientului tânăr, la care TA periferică poate fi disproporționat de mare față de o valoare centrală relativ normală. Acest aspect este întâlnit la un segment destul de mic din populația tânără, mai ales la bărbații cu hipertensiune sistolică izolată, nefiind clar dacă aceștia au un risc mai mic decât cel sugerat de valoarea TA brahiale determinate în cabinetul medical.^{110,111}

5. EXAMINAREA CLINICĂ ȘI EVALUAREA AFECTĂRII DE ORGAN ȚINTĂ MEDIATĂ DE HIPERTENSIUNE

5.1 Evaluarea clinică

Scopul evaluării clinice este de a stabili diagnosticul de HTA, gradul acesteia și de a căuta potențiale cauze secundare de hipertensiune, de a identifica factori de risc care ar putea contribui la dezvoltarea hipertensiunii (stil de viață, medicație concomitentă sau istoric familial), comorbidități și de a stabili dacă există AOTMH sau boală CV, cerebrovasculară sau renală.

5.2 Istoric medical

Anamneza (Tabelul 12) ar trebui să vizeze în mod particular:

- Anul în care s-a stabilit prima dată diagnosticul de HTA, incluzând documente medicale anterioare, spitalizări, etc.
- Valorile TA actuale, dar și din trecut
- Medicația antihipertensivă actuală și cea anterioară

Tabelul 12. Informații cheie pentru istoricul personal și familial
Factori de risc
Istoric familial și personal de HTA, BCV, AVC sau boală renală
Istoric familial și personal de factori de risc asociați (ex. hipercolesterolemia familială)
Fumatul
Dieta și aportul de sare
Consumul de alcool
Lipsa efortului fizic/stil de viață sedentar
Istoric de disfuncție erectilă
Istoricul somnului, sforăit, apnee în somn (informații și de la partener)
Hipertensiunea anterioară în sarcină / pre-eclampsie
Istoric și simptome de AOTMH, BCV, accident vascular cerebral și boală renală
Creier și ochi: cefalee, vertij, sincope, deteriorarea vederii, AIT, deficit motor sau senzorial, AVC, revascularizare carotidiană, deteriorare cognitivă, demență (vârstnici)
Inimă: angina pectorală, dispnee, edeme, infarct miocardic, revascularizare coronariană, sincopă, istoric de palpitații, aritmii (în special FiA), insuficiență cardiacă
Rinichi: sete, poliurie, nocturie, hematurie, infecții tract urinar
Artere periferice: extremități reci, claudicație intermitentă, distanța de mers fără durere, durerea de repaus, revascularizare periferică
Istoric personal sau familial de BCR (ex. rinichi polichistic)
Istoric posibil de hipertensiune secundară
Hipertensiune grad 2 sau 3 cu debut la vârstă tânără (<40 de ani) sau dezvoltare bruscă de HTA sau agravare rapidă a HTA la pacienții vârstnici
Istoric de boală renală/tract urinar
Droguri recreaționale/abuz substanțe/terapii concomitente: corticosteroizi, vasoconstrictoare nazale, chimioterapie, yohimbina, lemn dulce
Episoade repetate de transpirații, cefalee, anxietate sau palpitații, sugestive pentru feocromocitom
Istoric de hipokalemie spontană sau indusă de diuretice, episoade de slăbiciune musculară și tetanie (hiperaldosteronism)
Simptome sugestive pentru boală tiroidiană sau hiperparatiroidism
Istoric de sarcină sau sarcină prezentă sau utilizarea de contraceptive orale
Istoric de apnee în somn
Tratament antihipertensiv
Medicația antihipertensivă curentă/din trecut inclusiv eficiența acesteia și intoleranța la medicația anterioară
Aderența la tratament
FiA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; BCV = boală cardiovasculară; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune; AIT = accident ischemic tranzitoriu

- Alte tratamente medicamentoase concomitente
- Antecedentele heredo-colaterale de HTA, BCV, AVC sau boală renală
- Evaluarea stilului de viață, incluzând condiția fizică, variațiile de greutate, dieta, consumul de tutun și alcool, folosirea de droguri recreaționale, istoricul somnului și impactul oricărui tratament asupra funcției sexuale
- Identificarea oricărui alt factor de risc CV concomitent
- Semne și simptome ale comorbidităților actuale și din trecut
- Istoricul țintit pentru identificarea unor potențiale cauze secundare de hipertensiune (vezi secțiunea 8.2)
- Istoricul sarcinilor și al folosirii de contraceptive orale
- Istoricul de menopauză și de folosire a terapiei de substituție hormonală
- Consumul de lemn dulce
- Folosirea de droguri cu efect presor.

5.3 Examenul fizic și investigațiile clinice

Examenul fizic oferă informații importante legate de posibile cauze de hipertensiune secundară, semne ale comorbidităților și AOTMH. Determinarea TA și a frecvenței cardiace se vor face așa cum s-a discutat în secțiunea 4. Sunt necesare determinări repetate ale TA în cabinetul medical cu ocazia unor vizite diferite pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune,

Tabelul 13. Pași cheie ai examenului fizic
Aspectul fizic
Greutate și înălțime măsurate pe o scala calibrată, calcularea IMC
Circumferința abdominală
Semne de AOTMH
Examinare neurologică și status cognitiv
Examinare fundoscopică pentru retinopatia hipertensivă
Palparea și auscultația inimii și a arterelor carotide
Palparea arterelor periferice
Comparația TA între brațe (cel puțin o dată)
Hipertensiune secundară
Inspecția pielii: pete cafe-au-lait de neurofibromatoză (feocromocitom)
Palparea rinichilor cu creșterea în dimensiuni în boala polichistică renală
Auscultația inimii și a arterelor renale pentru sufluri sau zgomote care indică coarctare de aorta sau hipertensiune renovasculară
Comparație între pulsul radial și cel femural: pentru a decela întârzierea radio-femurală din coarctarea de aortă
Semne de boală Cushing sau acromegalie
Semne de boală tiroidiană
IMC = indice de masa corporală; TA = tensiune arterială; AOTMH = afectare de organ țintă mediate de hipertensiune.

exceptând situațiile în care pentru confirmare se folosesc MATA sau MDTA (vezi secțiunea 4).

Cerințele pentru o examinare clinică cuprinzătoare sunt detaliate în Tabelul 13, acestea urmând să fie adaptate în funcție de severitatea hipertensiunii și circumstanțele clinice. Investigațiile de rutină sugerate sunt redată în Tabelul 14.

5.4 Evaluarea afectării de organ țintă mediată de hipertensiune

AOTMH se referă la modificările structurale sau funcționale la nivelul arterelor sau organelor țintă (inimă, vase de sânge, creier, ochi și rinichi) produse de creșterile TA și reprezintă un indicator de BCV preclinică sau asimptomatică.¹¹² AOTMH este frecventă în hipertensiunea severă sau de lungă durată, dar poate fi întâlnită și în HTA mai puțin severă. Odată cu utilizarea pe scară mai largă a imagisticii, AOTMH devine din ce în ce mai evidentă la pacienții asimptomatici.⁴³ Riscul CV crește în prezența AOTMH și chiar mai mult dacă afectarea cuprinde mai multe organe.^{16,113,114} Unele forme de AOTMH sunt reversibile după administrarea medicației antihipertensive, mai ales dacă aceasta se instituie devreme, dar, în cazul HTA de lungă durată, AOTMH poate deveni ireversibilă în pofida controlului valorilor TA.^{115,116} Cu toate acestea, tratamentul antihipertensiv este important, pentru că poate întârzia progresia suplimentară a AOTMH și reduce, astfel, riscul CV al acestor pacienți.¹¹⁶ Deși lipsa aparaturii și costurile pot limita investigarea AOTMH în unele țări, se recomandă ca screeningul de bază pentru AOTMH să fie realizat la toți pacienții hipertensivi, iar evaluarea mai detaliată să fie efectuată în situația în care prezența AOTMH ar influența decizia terapeutică. Modalitățile de investigare pentru stabilirea AOTMH sunt expuse în Tabelul 15.

Tabelul 14. Examen de rutină pentru evaluarea pacienților hipertensivi
Teste de laborator de rutină
Hemoglobină și/sau hematocrit
Glicemie a jeun și HbA1c
Lipide serice: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol
Trigliceride serice
Sodiul și potasiul seric
Acid uric seric
Creatinina serică și eRFG
Teste sangvine pentru funcția hepatică
Analize de urină: examinare microscopică; proteine urinare prin testare de tip dip-stick sau, ideal, raportul albumină-creatinină urinară
ECG cu 12 derivații
eRFG = rata de filtrare glomerulară estimată; ECG = electrocardiogramă; HbA1c = hemoglobina glicozilată

5.4.1 Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune în stratificarea riscului la pacienții hipertensivi

Așa cum s-a discutat în secțiunea 3, pacienții hipertensivi cu BCV, BCR, hipertensiune grad 3, sau valori semnificativ crescute ale colesterolului (de exemplu în hipercolesterolemia familială), au deja un risc CV crescut sau foarte crescut (risc de eveniment fatal $\geq 10\%$). Așadar, prezența AOTMH este improbabil să influențeze tratamentul, atâta timp cât acești pacienți au primit deja intervenții legate de stilul de viață, medicație antihipertensivă, statine și în unele cazuri terapie antiagregantă, pentru reducerea riscului³⁵ (vezi secțiunea 9).

Avantajul principal oferit de detecția AOTMH este că permite reclasificarea SCORE a pacientului de la risc scăzut la moderat și de la moderat la înalt.¹¹⁷ Impactul specific al AOTMH¹¹⁴ cu privire la reclasificarea SCORE a pacientului nu a fost încă definit. Sistemul SCORE ia deja în calcul gradul de hipertensiune, TAS fiind inclusă în algoritmul de calculare a riscului. În plus, BCR și prezența bolii vasculare decelate imagistic se clasifică direct ca risc înalt sau foarte înalt (Tabelul 5). Influențarea scorului de risc de către AOTMH este mai importantă la pacienții de vârstă medie cu hipertensiune, mulți dintre aceștia având risc moderat, prezența AOTMH plasându-i astfel la risc înalt. În plus, efectul de condiționare a riscului determinat de AOTMH este important și la tinerii hipertensivi care sunt invariabil clasificați ca având risc scăzut în sistemul SCORE. Detectarea AOTMH la pacienții tineri cu hipertensiune grad I reprezintă o dovadă inechivocă a leziunilor mediate de HTA, indicând necesitatea clară de tratament antihipertensiv chiar și la acești pacienți. Din același motiv, prezența AOTMH la un pacient cu TA normal-înaltă ar trebui să ducă la inițierea tratamentului antihipertensiv.

Un alt aspect important este dacă prezența unei manifestări specifice a AOTMH (ex. HVS sau BCR) ar putea influența selecția medicamentelor antihipertensive. Acesta era considerat important în ghidurile anterioare,¹⁷ actual considerându-se de importanță mai redusă. La pacienții cu probabilitate mai mare de AOTMH (ex. nivel două medicamente, de obicei un inhibitor al enzimei de conversie a înalt al valorilor tensionale pentru grad I sau gradele 2-3 de HTA), actual se recomandă inițierea tratamentului cu o combinație de angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) în combinație cu un blocant de canal de calciu (BCC) sau cu un diuretic tiazidic,

Tabel 15. Evaluarea pentru afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune	
Teste screening de bază pentru AOTMH	Indicații și interpretare
ECG cu 12 derivații	Screening pentru HVS și alte posibile anomalii cardiace, documentarea frecvenței cardiace și a ritmului
Raport albumină/creatinină urinară	Decelarea excreției crescute de albumină indicatoare de posibilă boală renală
Creatinină serică și eRFG	Pentru decelarea unei posibile boli renale
Fundoscopie	Decelarea retinopatiei hipertensive, mai ales la pacienții cu hipertensiune grad 2 sau 3
Screening mai detaliat pentru AOTMH	
Ecocardiografie	Pentru evaluarea structurii și funcției atunci când aceste informații influențează decizia terapeutică
Ultrasonografie carotidiană	Pentru a determina prezența plăcilor de aterom sau stenozelor carotidiene, mai ales la pacienții cu boală cerebrovasculară sau boală vasculară cu orice altă localizare
Ecografie abdominală și studii Doppler	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru a evalua dimensiunile și structura renală (exp. cicatrici) și pentru a exclude obstrucția de tract urinar ca posibilă cauză de BCR sau hipertensiune • Evaluarea aortei abdominale pentru dilatații anevrismale sau boală vasculară • Examinarea glandelor suprarenale pentru a exclude un adenom sau foecromocitom (CT sau RM pentru examinare detaliată), vezi secțiunea 8.2 cu privire la screening HTA secundară • Studiu Doppler de artere renale pentru determinare prezenței bolii renovasculare, în special în prezența asimetriei renale
PWV	Indicator al rigidității aortei și al aterosclerozei subiacente
IGB	Screening pentru BAP a membrelor inferioare
Teste funcționale cognitive	Evaluarea funcției cognitive la pacienți cu simptome sugestive pentru deteriorare
Imagistică cerebrală	Pentru evaluarea leziunilor cerebrale ischemice sau hemoragice, mai ales la pacienții cu istoric de boală cerebrovasculară sau declin cognitiv

IGB = indice gleznă-braț; BCR = boală cronică de rinichi; CT = computer tomograf; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune; BAP = boală arterială periferică; RM = rezonanță magnetică; PWV = viteza undei pulsului.

reprezentând tratamentul optim pentru toate tipurile de AOTMH (vezi secțiunea 7).

5.5 Caracteristicile leziunilor de organ țintă mediate de hipertensiune

5.5.1 Cordul și hipertensiunea

Suprasolicitarea cronică a ventriculului stâng (VS) la pacienții cu hipertensiune poate determina HVS, afectarea relaxării VS, dilatare atrială stângă, un risc crescut de aritmii, în special FiA, și un risc crescut de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEp) și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER).

5.5.1.1 Electrocardiograma

Electrocardiograma cu 12 derivații (ECG) trebuie să facă parte din examinarea de rutină a tuturor pacienților hipertensivi. ECG-ul nu este o metodă deosebit de sensibilă pentru detecția HVS și sensibilitatea ei variază cu greutatea corporală. HVS pe ECG oferă informații prognostice independente, chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc CV și determinarea masei VS ecocardiografic.¹¹⁸ Pe lângă HVS, prezența pattern-ului de „tip strain” pe ECG este asociată cu risc crescut.¹¹⁹ Prevalența HVS pe ECG crește cu severitatea hipertensiunii.¹²⁰ Cele mai frecvent folosite criterii pentru definirea HVS pe ECG sunt redate în Tabelul 16.

ECG-ul nu poate exclude HVS deoarece are sensibilitate mică. Atunci când detaliile legate de structura și funcția cardiacă pot influența deciziile terapeutice, ecocardiografia este recomandată. Când HVS este prezentă pe ECG, poate fi folosită pentru detecția modificărilor hipertrofiei în timpul monitorizării la pacienții netratați sau tratați.^{121,122}

5.5.1.2 Ecocardiografia transtoracică în hipertensiune

HVS decelată ecocardiografic este un predictor puternic de mortalitate atât la pacienții hipertensivi, cât și în populația generală,^{123,124} iar regresia HVS ecocardiografic ca urmare a tratamentului antihipertensiv se asociază cu un prognostic ameliorat.¹²⁵ Ecocardiografia transtoracică bidimensională (ETT) oferă de asemenea informații legate de geometria VS, volumul atrului stâng, dimensiunile rădăcinii aortei, funcția sistolică și diastolică a VS, funcția de pompă și volumul bătaie.^{123,126,127} Nu se cunoaște încă dacă, pe lângă creșterea masei VS și dilatarea atrului stâng, este nevoie de parametri suplimentari pentru stratificarea riscului CV.^{123,126,128} Valorile recomandate pentru definirea HVS ecocardiografic sunt redate în Tabelul 17.

Ecocardiografia transtoracică 3D este o metodă mai fiabilă pentru analiza cantitativă,¹²⁹ în special pentru masa VS,¹³⁰ volumul, fracția de ejeție și are reproductibilitate superioară față de ETT 2D, însă validarea prognostică este inferioară.¹³¹ Informații suplimentare

Tabelul 16. Cele mai folosite criterii simple și limitele recunoscute pentru definirea HVS pe ECG

Criterii ECG de voltaj	Criterii de HVS
$S_{V1} + R_{V5}$ (criterial Sokolow–Lyon)	>35 mm
Unda R în aVL	≥11 mm
$S_{V3} + R_{aVL}$ (voltajul Cornell) ^a	>28 mm (bărbați)
	>20 mm (femei)
Produsul Cornell ^b	>2440 mm.ms

ECG = electrocardiogramă; HVS = hipertrofie ventriculară stângă.
^a Suma voltajului din derivațiile standard și precordiale.
^b Produsul dintre voltajul Cornell și durata QRS (mm.ms).

Tabelul 17. Definirea ecocardiografică pentru HVS, geometrie concentrică, dimensiunea ventriculului stâng, dilatație atrială stângă

Parametri	Formulă de calcul	Prag
HVS	Masa VS/ înălțime ^{2,7} (g/m ^{2,7})	>50 (bărbați)
		>47 (femei)
HVSa	Masa VS/SC (g/m ²)	>115 (bărbați)
		>95 (femei)
Geometrie concentrică a VS	RWT	≥0,43
Dimensiunea VS	Diametrul telediastolic VS/ înălțime(cm/m)	>3,4 (bărbați)
		>3,3 (femei)
Dimensiunea atriului stâng (eliptic)	Volumul atriului stâng/înălțime ² (mL/m ²)	>18,5 (bărbați)
		>16,5 (femei)

SC = suprafața corporală; VS = ventricul stâng; HVS= hipertrofie ventriculară stângă; RWT = grosimea relativă a peretelui ventricular
a SC standardizată poate fi folosită pentru pacienții normoponderali

legate de utilizarea ecocardiografiei pentru evaluarea inimii hipertensive sunt disponibile.⁴³

Rezonanța magnetică cardiacă reprezintă gold standardul pentru cuantificarea anatomică și funcțională a cordului.¹³²⁻¹³⁴

O geometrie anormală a VS la pacienții hipertensivi este frecvent asociată cu disfuncție diastolică,^{127,135} care poate fi suplimentar evaluată prin studii ce combină fluxul transmitral cu Doppler-ul tisular.¹³⁶ Dimensiunea atriului stâng este frecvent crescută la pacienții hipertensivi și se asociază cu evenimente cardiovasculare nefavorabile^{128,137}, FiA descoperită incidental¹³⁸ și disfuncție diastolică^{139,140}. În cadrul evaluării pentru HTA secundară este necesară și fereastra ecografică suprasternală pentru identificarea coarctației de aortă.¹⁴¹

5.5.2 Vasele de sânge și hipertensiunea

5.5.2.1 Arterele carotide

Grosimea intimă-medie la nivel carotidian (GIM) cuantificată ultrasonografic și/sau prezența plăcilor de aterom, prezic riscul CV.^{42,142} Acest aspect este variabil atât pentru valoarea GIM la bifurcația arterelor carotide (semnificând în primul rând ateroscleroză),

cât și pentru valoarea GIM la nivelul arterei carotide comune (semnificând în principal hipertrofie indusă de HTA). O valoare a GIM >0,9 mm este considerată anormală,¹⁴³ limita superioară a normalului variind cu vârsta. Prezența unei plăci aterosclerotice poate fi indentificată prin decelarea unei GIM ≥1,5 mm sau a unei creșterii focale a grosimii de 0,5 mm sau cu 50% față de valoarea GIM a segmentelor carotidiene adiacente.¹⁴⁴

Plăcile carotidiene stenozante au valoare predictivă înaltă atât pentru accidentul vascular cerebral, cât și pentru infarctul miocardic, independent de factorii de risc CV tradiționali,^{42,142} și conferă o acuratețe prognostică pentru infarctul miocardic superioară celei oferite de GIM.¹⁴⁵ Prezența plăcilor de aterom carotidiene va reclasifica automat pacienții cu risc intermediar la risc înalt,^{146,147} dar, cu toate acestea, evaluarea imagistică a arterelor carotidiene nu se recomandă de rutină, ci doar în situațiile cu indicație clinică (ex. prezența suflurilor carotidiene, istoric de AIT sau boală cerebrovasculară, sau ca parte componentă a evaluării pacienților cu boală vasculară dovedită).

5.5.2.2 Velocitatea undei pulsului

Rigiditatea arterelor mari reprezintă principalul mecanism fiziopatologic care stă la baza apariției hipertensiunii arteriale sistolice izolate și la creșterea dependentă de vârstă a presiunii pulsului.¹⁴⁸ Determinarea vitezei undei de puls carotido-femorale (PWV) reprezintă gold standardul pentru evaluarea rigidității arterelor mari.¹⁴⁹ În momentul de față, există valori de referință ale PWV atât pentru populația sănătoasă, cât și pentru pacienții cu risc CV crescut.¹⁵⁰ Un PWV >10 m/s reprezintă o estimare conservativă pentru afectare semnificativă a funcției aortice la pacienții hipertensivi de vârstă mijlocie.¹⁴⁹ Valoarea predictivă suplimentară a PWV dincolo de factorii de risc tradiționali, incluzând aici scorul Framingham și SCORE, a fost sugerată de mai multe studii.¹⁵¹ Cu toate acestea, măsurarea de rutină a PWV nu este practică și nu este recomandată în toate cazurile.

5.5.2.3 Indicele gleznă-braț

Indicele gleznă-braț (IGB) poate fi măsurat folosind fie aparate automate, fie cu ajutorul unei sonde Doppler continue și a unui sfigmomanometru. Un IGB scăzut (ex. <0,9) indică boală arterială periferică (BAP) a membrilor inferioare, fiind de regulă un indicator de ateroscleroză avansată¹⁵² cu valoare predictivă pentru evenimente CV,¹⁵³ acesta fiind asociat cu un risc de două ori mai mare la 10 ani pentru evenimente coronariene majore și mortalitate de cauză CV com-

parativ cu rata per total a fiecărei categorii Framingham.¹⁵³ Chiar prezența BAP asimptomatice detectate printr-un IGB mic este asociată cu creșterea incidenței morbidității de cauză CV și a evenimentelor CV fatale, ajungând la aproape 20% la 10 ani.^{153,154} Realizarea de rutină a IGB la pacienții hipertensivi nu este recomandată, dar ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu semne sau simptome de BAP a membrilor inferioare sau la pacienții cu risc CV moderat, situație în care un test pozitiv îi reclasifică la risc înalt.

5.5.3 Rinichiul și hipertensiunea

Hipertensiunea reprezintă a doua cea mai importantă cauză de boală cronică de rinichi după diabetul zaharat. Hipertensiunea poate de asemenea să fie prima manifestare a unei boli renale primare aparent asimptomatice. Alterarea funcției renale este cel mai frecvent detectată prin creșterea creatininei serice. Acest marker are o sensibilitate scăzută pentru afectarea renală, întrucât este necesară reducerea importantă a funcției renale înainte de creșterea creatininei serice. În plus, reducerea tensiunii arteriale cu medicație antihipertensivă determină frecvent creșterea acută a creatininei serice cu până la 20-30%, mai ales în cazul blocaților sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRA), cauza fiind funcțională și nereflctând în mod obișnuit o injurie manifestă a rinichiului, însă semnificația pe termen lung este neclară.^{155,156} Diagnosticul de afectare renală indusă de hipertensiune se bazează pe detectarea unei funcții renale alterate și/sau pe prezența albuminuriei. BCR este clasificată în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR), calculată cu ajutorul formulei CKD-Epidemiology Collaboration din 2009.¹⁵⁷

Pentru cuantificarea excreției urinare de albumină, metoda preferată este determinarea raportului albumină/creatinină (ACR) dintr-o probă de urină (preferabil din urina de dimineață). Reducerea progresivă a eRFG și creșterea albuminuriei indică degradarea treptată a funcției renale, ambele reprezentând factori de predicție independenți și adiționali pentru creșterea riscului CV și progresia bolii renale.¹⁶⁰

Creatinina serică, eRFG și ACR ar trebui realizate la toți pacienții hipertensivi, iar în cazul diagnosticării BCR, repetarea acestora trebuie realizată cel puțin anual.¹⁵⁹ Un test urinar de tip dipstick negativ nu exclude albuminuria, spre deosebire de un raport albumină/creatinină normal.¹⁶⁰

5.5.4 Retinopatia hipertensivă

Semnificația prognostică a retinopatiei hipertensive decelate prin evaluarea fundului de ochi a fost bine

documentată.¹⁶¹ Decelarea de hemoragii retiniene, microanevrisme, exudate dure, exudate vătuoase și edem papilar este reproductibilă și indică retinopatie hipertensivă severă, având o valoare predictivă înaltă pentru mortalitate.^{161,162} Spre deosebire de aceste modificări, decelarea îngustării arteriolare, focale sau generalizate și compresia arterio-venoasă în stadii incipiente de retinopatie hipertensivă au o valoare predictivă mai mică,¹⁶³ cu reproductibilitate redusă de la un examinator la altul sau de la o examinare la alta, chiar și în cazul examenelor experimentați.¹⁶⁴ Examenul fundului de ochi ar trebui să se realizeze la pacienții cu hipertensiune grad 2 sau 3 sau la cei cu hipertensiune și diabet, la care probabilitatea existenței retinopatiei este înaltă. Cu toate acestea, examenul fundului de ochi ar trebui luat în considerare și la alți pacienți hipertensivi. Apariția din ce în ce mai frecventă a diferitelor metode de examinare a fundului de ochi utilizând smartphone-uri ar trebui să crească fezabilitatea examenului fundoscopic de rutină.¹⁶⁵

5.5.5 Creierul și hipertensiunea

Hipertensiunea crește prevalența leziunilor cerebrale, dintre care accidentul ischemic tranzitor (AIT) și accidentul vascular cerebral sunt cele mai dramatice manifestări clinice acute. În faza asimptomatică, afectarea cerebrală poate fi decelată prin rezonanță magnetică (RM) sub forma unor hiperintensități ale substanței albe, microinfarctele silențioase (majoritatea fiind mici și profunde, ex. infarctele lacunare), micro-sângerări și atrofie cerebrală.^{166,167} Hiperintensitățile substanței albe și infarctele silențioase sunt asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral și declin cognitiv prin dezvoltarea demenței degenerative și vasculare.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Disponibilitatea și costurile nu permit folosirea pe scară largă a examinării de tip RM cerebrală pentru evaluarea pacienților hipertensivi, dar hiperintensitățile de substanță albă și infarctele silențioase ar trebui căutate la toți pacienții hipertensivi cu tulburări neurologice, declin cognitiv și, în mod particular, cu pierderi de memorie.^{168,169} Un istoric familial de hemoragie cerebrală la vârstă medie și demență cu debut precoce, sunt indicații prompte pentru evaluare prin RM cerebral. Deteriorarea cognitivă la pacienții vârstnici este, cel puțin în parte, datorată hipertensiunii, astfel, testele de evaluare cognitivă ar trebui luate în calcul pentru evaluarea clinică a pacienților hipertensivi cu istoric sugestiv de degradare cognitivă. Examinarea Mini Mental State a fost cea mai utilizată metodă în trialurile clinice, însă actualmente este înlocuită de teste cognitive mai sofisticate, cu fezabilitate mai mare pentru evaluările clinice de rutină.¹⁷⁰

5.6 Regresia afectării de organ țintă mediată de hipertensiune și reducerea riscului cardiovascular sub tratament antihipertensiv

Așa cum s-a discutat mai sus, evaluarea pentru AOTMH joacă un rol important în stratificarea riscului pacienților cu HTA. În analizele post hoc, tratamentul antihipertensiv induce regresia unora (dar nu a tuturor) dintre manifestările asimptomatice ale AOTMH, și, în consecință, este asociat cu o reducere a riscului CV, oferind astfel informații suplimentare privind eficiența tratamentului la anumiți pacienți.^{16,104,171} Acest aspect a fost cel mai bine ilustrat prin regresia indusă de medicamentului a HVS apreciată fie ECG, fie eco-cardiografic.^{125,172,173} Reducerea incidenței evenimentelor CV și a progresiei bolii renale a fost înregistrată odată cu scăderea proteinuriei prin administrarea medicației, fapt constatat atât la pacienții diabetici, cât și la non-diabetici, în special pentru microalbuminurie,¹⁷⁴ dar rezultatele sunt discordante.¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ Există de asemenea dovezi conform cărora modificările eRFG induse de tratament, prezic evenimentele CV¹⁸⁰ și progresia BCR spre stadiul final.^{181,182} Două meta-analize^{183,184} nu au reușit să demonstreze valoarea predictivă a reducerii GIM sub tratament pentru evenimente CV. Dovezi pentru puterea predictivă a modificărilor induse terapeutic pentru alte elemente sugestive de AOTMH (PWV sau IGB) sunt fie limitate, fie absente. Regresia AOTMH poate să nu fie posibilă, chiar în cazul HTA controlate, mai ales dacă AOTMH este avansată, unele modificări devenind ireversibile.

Informațiile legate de durata de timp și sensibilitatea modificărilor AOTMH sunt expuse în Tabelul 18. Dacă, când și cât de frecvent ar trebui ca hipertensivii să fie evaluați pentru AOTMH, sunt informații care nu au fost încă validate în studiile de follow-up. AOTMH se poate dezvolta chiar sub tratament antihipertensiv,¹⁸⁵ aspect care se asociază cu risc crescut.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

5.7 Când îndrumăm pacientul cu hipertensiune către îngrijiri în spital?

Hipertensiunea arterială este o afecțiune foarte frecvent întâlnită și cei mai mulți pacienți hipertensivi vor primi asistență medicală primară în majoritatea sistemelor de sănătate. Totuși, există circumstanțe în care ar putea fi necesară îndrumarea pacientului către spital pentru o examinare de rutină și pentru tratament, având în vedere că în anumite cazuri îngrijirea în cabinet sau în afara cabinetului a pacienților hipertensivi depinde și de organizarea sistemului de sănătate al țării respective:

- Pacienți la care este suspectată hipertensiunea arterială secundară (vezi secțiunea 8.2);
- Pacienți tineri (<40 ani) cu hipertensiune arterială grad 2 sau mai severă la care hipertensiunea arterială secundară trebuie exclusă;
- Pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (vezi secțiunea 8.1);
- Pacienți la care o evaluare mai detaliată a afectării de organ țintă mediată de hipertensiune ar influența deciziile cu privire la tratament;

Tabelul 18. Sensibilitatea detectării schimbărilor induse de tratament, reproductibilitatea și independența operatorului, timpul până la schimbare și valoarea prognostică a schimbării asigurate de markerii leziunilor de organ țintă mediate de hipertensiune

Marker al AOTMH	Senzitivitatea detectării schimbărilor	Reproductibilitatea și autonomia administrării	Durata apariției schimbărilor	Valoarea prognostică a schimbării
HVS pe ECG	Scăzută	Înaltă	Moderată (>6 luni)	Da
HVS ecocardiografică	Moderată	Moderată	Moderată (>6 luni)	Da
HVS la RM cardiacă	Înaltă	Înaltă	Moderată (>6 luni)	Fără informații
eRFG	Moderată	Înaltă	Foarte lentă (ani)	Da
Excreția proteinelor urinare	Înaltă	Moderată	Rapidă (săptămâni sau luni)	Moderată
GIM Carotidă	Foarte scăzută	Scăzută	Lentă (>12 luni)	Nu
PWV	Înaltă	Scăzută	Rapidă (săptămâni sau luni)	Informații limitate
Indice gleznă-braț	Scăzută	Moderată	Lentă (>12 luni)	Moderată

RM cardiacă = rezonanță magnetică cardiacă; ECG = electrocardiogramă; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; AOTMH = leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune; GIM = grosime intimă-medie; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; PWV = viteza undei pulsului.

- Pacienți cu debut brusc al hipertensiunii la care TA a fost normală anterior;
- Alte circumstanțe clinice în care medicul curant consideră că o evaluare mai amănunțită este necesară.

Există de asemenea și circumstanțe mai rare în care un pacient cu hipertensiune ar trebui trimis la un spital pentru asistență medicală de urgență, care de cele mai multe ori necesită internarea pacientului pentru acordarea îngrijirilor medicale (vezi secțiunea 8.3).

6. GENETICA ȘI HIPERTENSIUNEA

Un istoric familial pozitiv este o caracteristică frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi, cu o rată de transmitere estimată ce variază între 35 și 50% în majoritatea studiilor.^{191,192} De asemenea, hipertensiunea este o afecțiune înalt heterogenă cu o etiologie multifactorială. Mai multe studii de asociere la nivelul întregului genom și meta-analizele lor au identificat 120 de loci care sunt asociați cu reglarea TA, dar împreună aceștia explică doar 3,5% din trăsături.¹⁹³ Mai multe forme rare, monogenice, de hipertensiune au fost descrise, cum ar fi hiperaldosteronismul remediabil la glucocorticoizi, sindromul Liddle, dar și altele în care mutații ale unei singure gene explică patogeneza hi-

Testarea genetică și hipertensiunea		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Testarea genetică ar trebui luată în considerare în centrele de specialitate la pacienții suspecți că ar avea cauze rare monogenice de HTA secundară sau la cei cu feocromocitom. ¹⁹⁸	IIa	B
Testarea genetică de rutină nu este recomandată pentru pacienții hipertensivi.	III	C

^a Clasa de recomandări.
^b Nivelul de dovezi.

pertensiunii și dictează cea mai bună modalitate terapeutică.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Există și forme moștenite de feocromocitom și paragangliom, care sunt de asemenea cauze rare de hipertensiune.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ În afara clinicilor specializate în evaluarea pacienților cu aceste cauze rare de hipertensiune secundară, nu există niciun motiv pentru testarea genetică în evaluarea clinică de rutină a hipertensiunii.

7. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII

7.1 Efectele benefice ale medicației antihipertensive

Există două strategii bine stabilite de scădere a TA: modificările stilului de viață și tratamentul medicamentos. Terapia bazată pe dispozitive este mai nouă, însă nu este încă dovedită ca fiind o opțiune

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Cordul		
ECG I2 derivații – recomandat pentru toți pacienții hipertensivi. ¹²⁰	I	B
Ecocardiografia:	I	B
• Este recomandată pacienților hipertensivi la care apar modificări pe ECG sau semne și simptome de disfuncție a VS. ^{42,134}	IIb	B
• Poate fi considerată atunci când detecția HVS poate influența deciziile de tratament. ^{42,134}		
Vasele sangvine		
Examinarea ultrasonografică a arterelor carotide:	I	B
• Poate fi luată în considerare pentru detectarea plăcilor aterosclerotice asimptomatice sau a stenozelor carotidiene la pacienții cu boală vasculară documentată în altă parte. ⁴²	IIb	B
Măsurarea PWV poate fi considerată pentru evaluarea rigidității arteriale. ^{109,189}	IIb	B
Măsurarea IGB poate fi considerată pentru detectarea BAP avansate. ^{153,190}	IIb	B
Rinichii		
Măsurarea creatininei serice și a eRFG e recomandată la toți pacienții hipertensivi. ¹⁸⁰	I	B
Determinarea raportului albumină/creatinina urinară e recomandată la toți hipertensivii. ^{43,180}	I	B
Ecografia renală și examinarea Doppler ar trebui luată în considerare la pacienții cu funcție renală depreciată, albuminurie sau în cazul suspiciunii de hipertensiune arterială secundară.	IIa	C
Oftalmoscopia		
E recomandată la pacienții cu hipertensiune grad 2 sau 3 și la toți pacienții hipertensivi cu diabet.	I	C
Poate fi considerată și la alți pacienți hipertensivi.	IIb	C
Creierul		
La pacienții hipertensivi cu simptome neurologice și/sau declin cognitiv, RM cerebral sau CT ar trebui considerate pentru decelarea infarctelor cerebrale, a microhemoragiilor și a leziunilor de substanță albă.	IIa	B

IGB = indicele gleză-brat; CT = computer tomograf; ECG = electrocardiogramă; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune; BAP = boală arterială periferică; VS = ventricul stâng; LVH = hipertrofie ventriculară stângă; RM = rezonanță magnetică; PWV = viteza undei pulsului; AIT = accident ischemic tranzitor.

^a Clasa de recomandări;
^b Nivelul de dovezi.

de tratament eficientă. Modificările stilului de viață pot fără îndoială să scadă valorile TA și, în anumite cazuri, riscul CV (vezi secțiunea 7.4.1), dar majoritatea pacienților cu hipertensiune necesită și tratament medicamentos. Terapia medicamentoasă în HTA este bazată pe dovezi foarte solide, susținute de un număr mare de rezultate ale studiilor clinice randomizate în medicina clinică. Meta-analizele RCT care includ mai multe sute de mii de pacienți au arătat că o scădere cu 10 mmHg a TAS sau cu 5 mmHg a TAD este asociată cu reducerea semnificativă a tuturor evenimentelor CV majore cu ~20%, a tuturor cauzelor de mortalitate cu 10-15%, a AVC-ului cu până la ~35%, a evenimentelor coronariene cu ~20% și a insuficienței cardiace cu ~40%.^{2,8} Aceste scăderi relative ale riscurilor sunt consistente, indiferent de valorile inițiale ale TA crescute, de nivelul de risc CV, comorbidități (ex. diabet și BCR), vârstă, sex și etnie.^{2,201}

Scăderile relative ale evenimentelor calculate de două meta-analize recente sunt similare cu cele furnizate de meta-analizele originale ale efectelor scăderii TA din 1994.²⁰² Astfel, beneficiile tratamentului antihipertensiv nu au fost diminuate prin prescripția concomitentă de medicamente hipolipemiente și antiagregante frecvent întâlnită în medicina contemporană.

Un alt obiectiv important al terapiei antihipertensive este acela de a reduce apariția BCR; cu toate acestea, declinul lent al funcției renale la majoritatea pacienților hipertensivi face dificilă demonstrația potențialelor beneficii ale scăderii TA. Prin urmare, efectul protector al scăderii TA la nivelul funcției renale poate fi mai puțin evident și a fost limitat la pacienții cu diabet sau BCR la care există o rată mai mare de progresie a bolii.²⁰³ Câteva dintre RCT, dar nu toate, au arătat și efectul protector al scăderii TA cu privire la progresia BCR către stadiul final de boală renală, atât în nefropatia diabetică, cât și în cea non-diabetică.²

Recomandările următoare sunt bazate pe dovezi rezultate în urma RCT; cu toate acestea, trebuie amintit că trialurile bazate pe evenimente clinice au și dezavantaje, dintre care cele mai importante sunt acelea că datele sunt limitate la pacienți vârstnici și cu risc crescut, recrutați preferențial pentru a crește puterea statistică, iar urmărirea pacienților se desfășoară pe o perioadă relativ scurtă, care rar depășește 5 ani. Rezultă că recomandările de tratament pe tot parcursul vieții la pacienții tineri și cu risc scăzut sunt bazate pe extrapolări considerabile. Volumele mari de date, colectate în prezent în registrele sistemelor naționale de sănătate, companiile de asigurări de sănătate și ur-

mărirea observațională prelungită din studii, devin o importantă sursă de informații pe termen lung cu privire la efectele tratamentului cronic,²⁰⁴ care se adaugă la cele furnizate de studiile observaționale în decursul mai multor decade.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Aceste dovezi sugerează că beneficiul tratamentului continuu este menținut de-a lungul deceniilor.²⁰⁶

7.2 Inițierea tratamentului antihipertensiv

7.2.1 Recomandări din ghidurile anterioare

Toate ghidurile recomandă ca pacientul cu hipertensiune grad 2 sau 3 să primească tratament medicamentos antihipertensiv pe lângă modificările stilului de viață.²⁰⁸ De asemenea, ghidurile rămân consecvente cu privire la recomandarea că pacienții cu HTA grad 1 și risc CV înalt sau AOTMH ar trebui să primească medicație antihipertensivă. Au fost mai puține concordanțe referitoare la indicația de tratament medicamentos administrat pacienților cu HTA grad 1 și risc CV scăzut-moderat sau HTA grad 1 la pacienții vârstnici (>60 ani) sau la nevoia de tratament medicamentos antihipertensiv la pacienții cu valori ale TA normal-înalte.^{17,209,210} Această incertitudine are legătură cu faptul că pacienții cu risc scăzut și valori ale TA normal-înalte sau HTA grad 1 au fost rar incluși în RCT și că, la pacienții vârstnici, în RCT au fost recrutați cei cu HTA grad cel puțin 2. Noile analize și informații provenite din RCT au devenit disponibile pentru aceste categorii importante și sunt discutate în cele ce urmează.

7.2.2 Tratamentul farmacologic pentru pacienții cu hipertensiune grad 1 și risc cardiovascular scăzut-moderat

Meta-analize recente arată scăderi semnificative induse de tratament ale evenimentelor CV și ale mortalității la pacienții cu HTA grad 1.^{8,201,211} Cu toate acestea, prima dintre aceste analize a inclus un număr substanțial de pacienți care aveau HTA grad 1 în pofida faptului că primeau tratament medicamentos, cel mai probabil aveau valori superioare celor corespunzătoare gradului 1 anterior inițierii tratamentului. În plus, mulți dintre acești pacienți aveau diabet, fiind astfel în categoria celor cu risc CV crescut.²¹¹ A doua meta-analiză, limitată la RCT la pacienți cu HTA grad 1 și risc scăzut-moderat (cinci trialuri, 8974 pacienți) demonstrează o reducere semnificativă a tuturor evenimentelor majore CV sub tratament antihipertensiv (riscul combinat de AVC și de BCI redus cu 34%, mortalitatea de orice cauză cu 19% pentru o reducere a TAS cu ~7 mmHg).⁸ O a treia meta-analiză demonstrează beneficiul reducerii TA cu privire la scăderea

mortalității și BCV la pacienții cu valori inițiale ale TA de 140/90 mmHg sau mai mari, dar nu și când valorile inițiale ale TA erau mai scăzute.²⁰¹ Aceste afirmații au fost susținute și de rezultatele unei analize dintr-un subgrup al studiului *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3*, demonstrând o reducere semnificativă cu 27% a evenimentelor CV majore la pacienți cu risc CV intermediar și valori inițiale ale TAS în intervalul corespunzător HTA grad I [ex. >143,5 mmHg (în medie 154 mmHg)] atunci când TAS a fost scăzută cu ajutorul tratamentului medicamentos în medie cu 6 mmHg.

Bazându-se pe aceste noi dovezi, Task Force recomandă ca modificările stilului de viață să fie însoțite de tratament medicamentos antihipertensiv la pacienții cu HTA grad I și risc cardiovascular scăzut-moderat.

7.2.3 Inițierea medicației antihipertensive la pacienții vârstnici cu hipertensiune grad I

Discuțiile despre tratamentul „vârstnicilor“ sau al celor „mai în vârstă“ au fost complicate de multiplele definiții ale vârstei mai înaintate folosite în RCT. De exemplu, vârstnicul a fost definit în studiile inițiale ca având o vârstă >60 ani, apoi de 65, 70 și în final de 75 sau 80 ani²¹³ în studiile efectuate ulterior. Vârsta crono-logică este de multe ori un înlocuitor modest pentru vârsta biologică, luând în considerare faptul că fragilitatea și independența influențează toleranța la tratamentul antihipertensiv. Pentru a servi scopurilor acestui ghid, „vârstnicul“ este cel care are ≥65 ani și cel „foarte în vârstă“ ≥80 ani. Ghidul anterior¹⁷ nota faptul că toate dovezile disponibile referitoare la reducerea evenimentelor CV consecutiv scăderii valorilor TA la pacienții vârstnici au fost obținute la pacienți ale căror valori inițiale ale TAS au fost ≥160 mmHg, existând dovezi puternice că acestor pacienți le este necesar tratamentul medicamentos antihipertensiv.^{210,214}

Fără îndoială, există RCT cu rezultate care pledează pentru tratamentul antihipertensiv la vârstnicii ale căror valori inițiale ale TAS erau într-un interval mai scăzut, dar acești pacienți primeau deja medicație antihipertensivă, așadar ei nu pot fi cu adevărat încadrați în categoria celor cu hipertensiune grad I. Acesta este și cazul studiului SPRINT publicat recent, care a inclus o cohortă de pacienți cu vârste mai mari de 75 ani, la care tratamentul antihipertensiv intensiv a scăzut riscul evenimentelor majore CV și al mortalității.^{51,215} Cu toate acestea, în majoritatea RCT care au arătat un efect benefic al terapiei antihipertensive la pacienții cu valori inițiale ale TA care se încadrau la hipertensi-

unea de grad I fără medicație primită anterior, pacienții vârstnici erau bine reprezentați. Aceeași idee este susținută și de studiul recent HOPE-3, care a arătat efectele benefice ale scăderii TA asupra evenimentelor CV, mulți dintre pacienți având hipertensiune grad I (TAS>143 mmHg și TA medie=154 mmHg), vârsta medie de ~66 ani și doar 22% primeau deja tratament antihipertensiv.²¹²

Aceste rezultate susțin recomandarea ca pacienții vârstnici (>65 ani, inclusiv pacienții cu vârste peste 80 ani) ar trebui să primească tratament antihipertensiv dacă au TAS ≥160 mmHg. Există și o justificare pentru a recomanda în prezent tratament antihipertensiv la pacienții vârstnici (>65 ani, dar care nu depășesc vârsta de 80 ani) cu valori ale TA mai scăzute (ex. HTA grad I; TAS=140-159 mmHg).²⁰¹ Întreruperea administrării medicamentelor antihipertensive nu ar trebui să aibă ca unic argument vârsta înaintată. Este bine cunoscut faptul că oprirea administrării antihipertensivelor crește marcat riscul CV. Această idee a fost exemplificată la pacienții vârstnici printr-o analiză recentă a unui subgrup din studiul *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)*,²¹³ raportând că la pacienții cu vârste ≥80 ani, reducerea riscului CV a fost mai mare la cei care și-au administrat regulat tratamentul decât la cei cu întreruperi ale medicației.²¹⁶ Conform celor menționate anterior, toate recomandările sunt valabile la pacienții vârstnici independenți și cu o condiție fizică relativ bună, deoarece pacienții fragili din punct de vedere fizic sau psihic și cei instituționalizați au fost excluși din majoritatea trialurilor pacienților hipertensivi.²¹⁴ Mai multe detalii cu privire la tratamentul hipertensiunii la pacienții vârstnici și foarte vârstnici sunt oferite în secțiunea 8.8.

7.2.4 Inițierea medicației antihipertensive la pacienții cu tensiunea arterială normal-înaltă

Ghidul precedent (2013)¹⁷ nu recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu valori ale TA normal-înalte și risc CV moderat-scăzut. Această idee este susținută în continuare de noi dovezi:

- (i) În toate RCT (inclusiv SPRINT)⁵¹ și meta-analizele² care au raportat reducerea evenimentelor majore prin scăderea valorilor inițiale ale TA în intervalul normal-înalt, valorile inițiale ale TA au fost măsurate după administrarea unui tratament antihipertensiv. Așadar, aceste studii nu oferă suficiente dovezi pentru a susține inițierea terapiei la pacienții fără hipertensiune.⁸
- (ii) Studiul HOPE-3,²¹² în care doar 22% din pacienții cu risc CV intermediar primeau anterior tratament antihipertensiv, a arătat că acesta nu

reduce riscul de evenimente CV majore la pacienții cu valori inițiale ale TA situate în intervalul normal-înalt.

- (iii) O meta-analiză a 13 trialuri clinice randomizate sau subgrupuri ale RCT (21 128 participanți) la pacienții cu risc CV moderat-scăzut și valori tensionale inițiale din intervalul normal-înalt sau normale netratați anterior, nu a arătat niciun efect al tratamentului antihipertensiv asupra oricărui eveniment CV.²¹⁷
- (iv) O altă analiză recentă care a inclus pacienți cu TA normal-înaltă a concluzionat că scăderea preventivă per primam a TA a fost asociată cu reducerea riscului de mortalitate și a incidenței BCV dacă TAS inițială e mai mare sau egală cu 140 mmHg, dar la valori ale TA mai scăzute [ex. TA normal-înaltă (<140/90 mmHg)], tratamentul nu a fost asociat cu niciun beneficiu în prevenția primară.²⁰¹
- (v) Situația poate fi diferită în cazul pacienților cu risc foarte înalt, TA normal-înaltă și BCV diagnosticată. Într-o meta-analiză a 10 RCT sau subgrupuri de RCT care au inclus și pacienți cu risc înalt sau foarte înalt, majoritatea cu BCV în antecedente și TA normal-înaltă sau normal fără tratament (n = 26 863), tratamentul medicamentos antihipertensiv, prin scăderea valorilor TAS cu 4 mmHg, a redus riscul pentru AVC, dar nu și cel pentru alte evenimente CV.²¹⁷ Într-o altă analiză a studiilor care au inclus pacienți cu BCI în antecedente și o valoare medie a TAS de 138 mmHg, tratamentul a fost asociat cu scăderea riscului de evenimente CV majore (risc relativ 0,90; 95% interval de confidență 0,84-0,97), dar nu a fost asociat și cu creșterea supraviețuirii (risc relativ 0,98; 95% interval de confidență 0,89-1,07).²⁰¹ Așadar, beneficiul tratamentului la pacienții cu TA normal-înaltă pare să fie redus, dar, dacă e prezent, apare strict la cei cu risc CV foarte înalt și BCV diagnosticată, în special BCI.

Recomandăm ca pacienții cu TA normal-înaltă și risc CV moderat-scăzut să facă modificări în stilul de viață, pentru că acestea scad riscul de progresie al bolii și pot reduce riscul CV. Nu se recomandă prescrierea tratamentului medicamentos antihipertensiv la această categorie de pacienți. Cu toate acestea, bazându-ne pe datele studiului HOPE-3, tratamentul medicamentos ar putea fi luat în considerare la acești pacienți dacă valorile lor tensionale sunt aproape de pragul de diagnostic pentru HTA de 140/90 mmHg,

după mai multe încercări de a controla TA prin modificări ale stilului de viață.

Tratamentul medicamentos antihipertensiv poate fi luat în considerare la pacienții cu TA normal-înaltă și BCV diagnosticată anterior, în special BCI. La acești pacienți, monoterapia poate fi suficientă.

7.2.5 Medicația antihipertensivă ar trebui inițiată în funcție de valorile TA sau pe baza riscului CV total?

Două meta-analize recente ale RCT^{8,218} au arătat că atunci când datele referitoare la scăderea TA sunt stratificate în funcție de riscul CV, scăderile riscului relativ nu diferă în funcție de categoria de risc; deloc surprinzător, reducerea riscului absolut este proporțională cu creșterea riscului CV inițial. Aceste informații stau la baza ipotezei că tratamentul antihipertensiv ar trebui să se bazeze pe riscul CV și să se adreseze celor cu riscul CV cel mai crescut, indiferent de valorile TA.²¹⁸ Cu toate acestea, a fost demonstrat recent că în pofida faptului că pacienții cu risc CV crescut sau foarte crescut beneficiază de cea mai mare reducere absolută a evenimentelor cardiovasculare cu ajutorul tratamentului antihipertensiv, aceștia au și cel mai mare risc rezidual, de unde rezultă eșecul terapiei de a asigura o protecție completă.⁸ Opinia Task Force este că aceste date susțin ideea că tratamentul trebuie inițiat precoce la pacienții cu TAS sau TAD >140/90 mmHg atunci când riscul lor CV este încă moderat-scăzut, pentru a preveni creșterea AOTMH și incidența ridicată a eșecului tardiv al tratamentului antihipertensiv (risc rezidual), care ar apărea oricum dacă inițierea tratamentului ar fi întârziată din cauza unei abordări în funcție de riscul CV. Strategia cea mai eficientă de a reduce riscul este prevenirea apariției situațiilor cu risc CV crescut prin intervenții precoce. Evaluarea riscului CV stă la baza strategiei de tratament recomandată de acest ghid datorită coexistenței frecvente a multiplilor factori de risc CV la pacienții hipertensivi, dar și pentru a informa asupra prescrierii concomitente a mai multor clase de medicamente (ex. statine, antiagregante, etc., vezi secțiunea 9) pentru a reduce riscul CV. Concluzionăm că, în general, decizia de a recomanda tratamentul medicamentos antihipertensiv nu ar trebui să fie bazată doar pe riscul CV, deoarece și la pacienții cu riscul CV cel mai înalt (cu BCV diagnosticată), atunci când TA inițială este mai mică de 140/90 mmHg, beneficiile tratamentului antihipertensiv sunt cel puțin modeste și evidente doar la cei cu BCI și valori la limita superioară a intervalului de TA normal-înaltă.²⁰¹

7.2.6 Inițierea tratamentului antihipertensiv

La pacienții cu hipertensiune arterială grad 2 sau 3 se recomandă ca tratamentul medicamentos antihipertensiv să fie inițiat concomitent cu modificările stilului de viață. La pacienții cu HTA grad 1 și risc crescut sau cu AOTMH, tratamentul medicamentos trebuie de asemenea inițiat simultan cu modificările stilului de viață. La pacienții cu risc scăzut și hipertensiune arterială grad 1, terapia medicamentoasă ar trebui inițiată după o perioadă de 3-6 luni dacă valorile TA nu sunt corectate doar prin modificările stilului de viață (Figura 3). Pragurile valorilor TA recomandate pentru inițierea tratamentului medicamentos antihipertensiv sunt prezentate în Tabelul 19.

7.3 Țintele terapeutice în hipertensiune

7.3.1 Noi dovezi cu privire la țintele tensiunii arteriale sistolice și diastolice

Ghidul de HTA ESH/ESC din 2013¹⁷ recomanda ca TA țintă să fie <140/90 mmHg, indiferent de numărul de comorbidități sau de nivelul de risc CV. Ghidul sublinia ideea că dovezile din RCT, meta-analizele și analizele post hoc ale studiilor mari au arătat că nu există un beneficiu suplimentar obținut la scăderea TA la valori <130/80 mmHg. De atunci, au apărut informații noi din analize post hoc ale trialurilor mari la pacienții cu risc CV înalt²²²⁻²²⁴, registre ale pacienților

cu boală coronariană, și, cel mai important, noi trialuri și meta-analize ale tuturor evidențelor din studiile disponibile. În cadrul analizelor post hoc ale trialurilor și ale datelor din registre, comparația TAS țintă din intervalul 130 mmHg și 139 mmHg cu scăderea TAS la <130 mmHg nu a fost, în general, asociată cu niciun beneficiu suplimentar pentru prevenirea evenimentelor CV majore, poate cu excepția reducerii suplimentare a riscului de AVC. Prezentă constant a fost ideea că scăderea TAS la <120 mmHg a dus la creșterea incidenței evenimentelor CV și a mortalității.

Un studiu recent relevant pentru valorile țintă ale TA este SPRINT, care a comparat două valori target diferite ale TAS (<140 sau <120 mmHg) la >9000 pacienți cu risc CV înalt, excluzând însă pacienții cu diabet sau AVC în antecedente. Tratamentul antihipertensiv mai intensiv (TAS dobândită de 121 vs. 136 mmHg) a fost asociat cu o scădere de 25% a evenimentelor majore CV și o reducere de 27% a mortalității generale (dar fără reducerea semnificativă a riscului de AVC sau de infarct miocardic).⁵¹ Acest rezultat furnizează fără îndoială argumente importante pentru efectele benefice ale tratamentului antihipertensiv intensiv vs. strategii mai puțin agresive la pacienții cu risc înalt. Cu toate acestea, acest studiu nu stabilește clar valoarea țintă optimă a TA deoarece metoda folosită pentru măsurarea TA în cabinet în cadrul SPRINT (măsurare

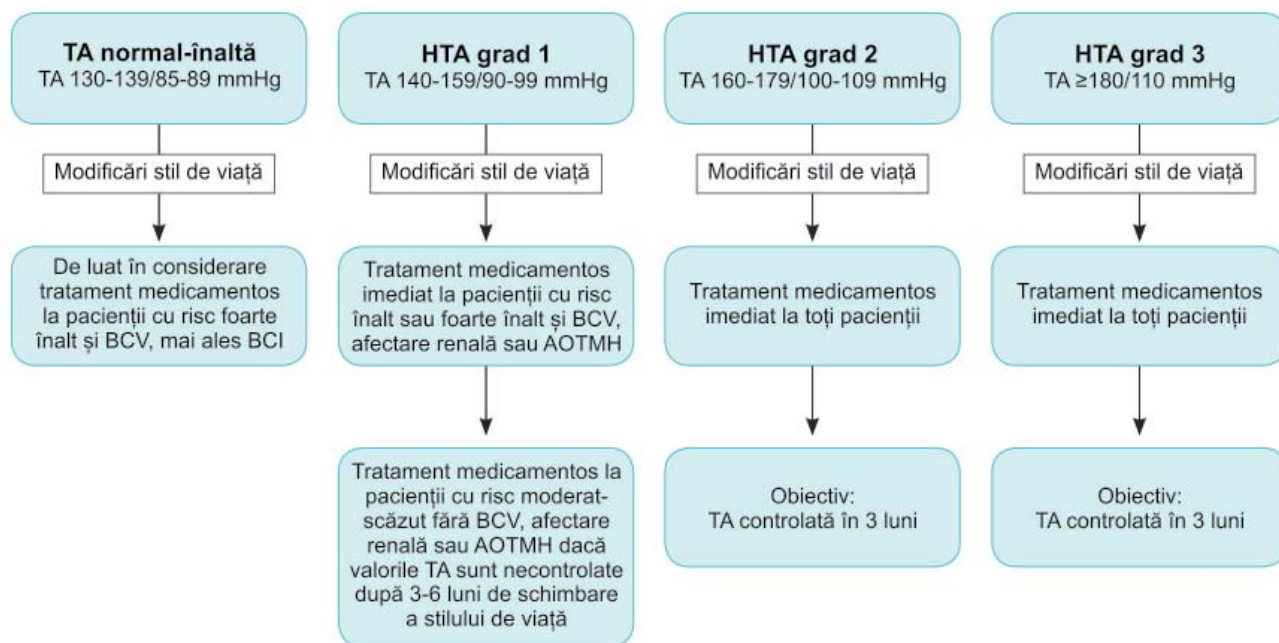


Figura 3. Inițierea tratamentului antihipertensiv (modificări ale stilului de viață și medicație) la niveluri diferite ale TA inițiale măsurate în cabinet. TA = tensiune arterială; BCI = boală coronariană icemică; BCV = boală cardiovasculară; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune.

Inițierea tratamentului antihipertensiv în funcție de TA măsurată la cabinet		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Inițierea promptă a tratamentului medicamentos antihipertensiv e recomandată la pacienții cu hipertensiune arterială grad 2 sau 3 și orice nivel de risc CV, simultan cu modificarea stilului de viață. ^{2,8}	I	A
La pacienții cu hipertensiune arterială grad I: • Se recomandă modificarea stilului de viață pentru a aprecia dacă aceasta normalizează TA. ²¹⁹ • La pacienții cu hipertensiune arterială grad I, risc moderat-scăzut și fără evidența AOTMH, tratamentul medicamentos antihipertensiv e recomandat dacă pacientul rămân hipertensiv după o perioadă de modificare a stilului de viață. ^{211,212} • La pacienții cu hipertensiune arterială grad I și risc înalt sau cu evidența AOTMH, e recomandată inițierea promptă a tratamentului medicamentos simultan cu modificările stilului de viață. ^{211,212}	II I	B A
La pacienții vârstnici hipertensivi cu o condiție fizică bună (chiar la cei cu vârste >80 ani), tratamentul medicamentos antihipertensiv și modificările stilului de viață sunt recomandate când TAS ≥160 mmHg. ^{210,220,221}	I	A
Tratamentul medicamentos antihipertensiv și modificările stilului de viață sunt recomandate la pacienții vârstnici cu o condiție fizică bună (>65 ani, dar nu >80 ani) când TAS este în intervalul corespunzător gradului I (140-159 mmHg), dacă tratamentul este bine tolerat. ²¹²	I	A
Tratamentul antihipertensiv poate fi considerat și la pacienții vârstnici fragili, dacă acesta este tolerat. ²¹⁵	IIb	B
Întreruperea tratamentului medicamentos antihipertensiv din cauza vârstei, chiar și când pacienții au vârste ≥80 ani, nu este recomandată dacă tratamentul este bine tolerat. ²¹³	III	A
La pacienții cu TA normal-înaltă (130-139/85-89 mmHg): • Modificările stilului de viață sunt recomandate. ^{17,35} • Tratamentul medicamentos poate fi considerat atunci când riscul CV este foarte înalt din cauza BCI, în special BCI. ²¹⁷	I IIb	A A

TA = tensiune arterială; BCI = boală coronariană ischemică; CV = cardiovascular; BCV = boală cardiovasculară; AOTMH = afectare de organ țintă mediată de hipertensiune; TAS = tensiune arterială sistolică.
^a Clasa de recomandări;
^b Nivelul de dovezi;
^c La pacienții cu HTA grad I și risc moderat-scăzut, inițierea tratamentului medicamentos poate fi precedată de o perioadă mai lungă de modificări ale stilului de viață, pentru a determina dacă această abordare va normaliza valorile TA. Durata modificărilor stilului de viață va depinde de nivelul TA în cadrul intervalului de valori pentru gradul I, de ex. probabilitatea de a controla TA numai prin modificări ale stilului de viață și posibilitatea unei schimbări semnificative în stilul de viață al fiecărui pacient.

Tabelul 19. Sumar al valorilor tensionale prag măsurate la cabinet pentru inițierea tratamentului						
Grupa de vârstă	TAS prag măsurată în cabinet pentru inițierea tratamentului (mmHg)					TAD prag măsurată la cabinet pentru inițierea tratamentului (mmHg)
	HTA	+ Diabet	+ BCR	+ BCI	+ AVC/AIT	
18-65 ani	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
65-79 ani	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
≥80 ani	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
TAD prag măsurată la cabinet pentru inițierea tratamentului (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

TA = tensiune arterială; BCI= boală coronariană ischemică; BCR= boală cronică de rinichi; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică; AVC=accident vascular cerebral; AIT = accident ischemic tranzitor.
^a Tratamentul poate fi considerat la acești pacienți cu risc foarte înalt și TAS normal-înaltă (ex. TAS 130-140 mmHg).

automată nesupraveheată) nu a fost folosită în niciun alt studiu anterior care să asigure baza de dovezi pentru tratamentul HTA.²²⁵ Tensiunea arterială măsurată automat la cabinet și fără supraveghere are de obicei valori mai scăzute, spre deosebire de cea măsurată în același loc prin metode convenționale, datorită lipsei efectului de halat alb.⁵²⁻⁵⁴ Așadar, s-a sugerat că valorile TA raportate în cadrul studiului SPRINT ar putea corespunde cu TAS măsurată convențional în cabinet din intervalele 130-140 și 140-150 mmHg ale grupurilor cu tratament antihipertensiv intensiv vs. mai puțin intensiv.

Informații noi cu privire la valorile țintă ale TAS și TAD pentru tratamentul medicamentos au fost obținute în urma a două meta-analize largi recente ale trialurilor clinice randomizate privind tratamentul antihipertensiv. În prima dintre aceste două meta-anali-

ze, valorile TAS obținute au fost împărțite în funcție de trei intervale țintă (149-140 mmHg, 139-130 mmHg și <130 mmHg).²²⁶ Scăderea TAS la <140 mmHg a condus la scăderea riscului relativ al tuturor evenimentelor majore CV (inclusiv mortalitatea); beneficii similare au fost observate când TAS a fost redusă la <130 mmHg (în medie 126 mmHg). Important, ultima concluzie a fost de asemenea adevărată când TAS obținută în grupul de comparație a fost în intervalul 130-139 mmHg. Stratificarea trialurilor pentru TAD obținută, fie în intervalul 89-80 mmHg, fie în cel cu valori <80 mmHg, a demonstrat, de asemenea, o reducere a tuturor tipurilor de evenimente CV comparativ cu valori ale TAD mai crescute.²²⁶

A doua meta-analiză, care a inclus și studiul SPRINT2 a evidențiat că fiecare scădere de 10 mmHg a TAS reduce rata evenimentelor majore CV și mor-

talitatea pentru valori inițiale ale TAS >160 mmHg la valori inițiale cuprinse între 130 și 139 mmHg, sugerând beneficiul valorilor TAS obținute la <130 mmHg. De asemenea, beneficiul reducerii cu 10 mmHg a TAS a fost raportat și la pacienții cu valori inițiale ale TAS <130 mmHg, astfel atingând valori <120 mmHg. Cu toate acestea, au fost mult mai puțini pacienți incluși în aceste subgrupuri, iar acest ultim set de date ar fi fost puternic influențat de valorile neobișnuit de joase ale TA din cadrul studiului SPRINT, datorită metodei de măsurare a TA (vezi mai sus). Important, această analiză a demonstrat beneficiul consistent oferit de scăderea intensivă a TA la pacienții din toate grupele de risc, inclusiv la cei cu sau fără BCV, AVC, diabet și BCR.

În cele din urmă, în prima meta-analiză,²²⁶ beneficiul adițional al scăderii TA asupra evenimentelor a fost redus progresiv pe măsură ce TA țintă a fost scăzută. De asemenea, o meta-analiză adițională a aceluiași grup a concluzionat că noncomplanța la tratamentul continuu din cauza efectelor adverse ale acestuia a fost semnificativ mai mare la pacienții la care s-au ținut valori mai mici ale TA.²²⁷ Așadar, susținerea scăderii intensive a valorilor țintă ale TA pentru toți pacienții trebuie văzută în contextul creșterii riscului de întrerupere a tratamentului datorită efectelor adverse, ceea ce ar putea declanșa, parțial sau complet, limitarea beneficiului adițional al scăderii riscului CV.

Ținând cont de valorile țintă ale TA, este importantă cunoașterea faptului că <50% din pacienții tratați pentru hipertensiune ating în prezent ținta TAS măsurată în cabinet de <140 mmHg.^{11,12} Aceasta este o oportunitate majoră ratată în prevenția BCV pentru milioane de oameni din întreaga lume.

Actualul Task Force recomandă ca atunci când sunt folosite medicamente antihipertensive, primul obiectiv ar trebui să fie acela de a scădea TA la <140 mmHg la toți pacienții. Considerând că tratamentul este bine tolerat, TA obținută ar trebui să aibă ca țintă valori de 130/80 mmHg sau mai joase la majoritatea pacienților, deși în anumite grupuri rezultatele sunt mai puțin convingătoare. La pacienții vârstnici (>65 ani), TAS țintă ar trebui să se regăsească în intervalul 130-140 mmHg, iar TAD la <80 mmHg. TAS obținută sub tratament nu ar trebui să aibă ca țintă valori <120 mmHg.

Este important să specificăm un interval țintă, deoarece limitele de siguranță mai scăzute presupun o importanță mai mare atunci când valorile țintă ale TA sunt la un nivel mai scăzut. Așadar, în general, când TAS este scăzută la <120 mmHg la pacienții incluși în RCT (ex. vârstnici și pacienți cu risc înalt, deseori

având comorbidități și BCV), riscul pare să depășească beneficiile.²²²

7.3.2 Ținte pentru valorile TA la anumite subgrupuri specifice de pacienți hipertensivi

7.3.2.1 Diabetul zaharat

Trialurile clinice randomizate efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 au demonstrat că tratamentul antihipertensiv are efect renoprotector,²²⁸ dar, pentru că acești pacienți sunt mai tineri, RCT anterioare nu au reușit să analizeze evenimentele CV și să stabilească valori țintă optime ale TA.

Pe de altă parte, au fost efectuate mai multe RCT privind tratamentul antihipertensiv, fie dedicate în exclusivitate pacienților cu diabet de tip 2, fie studii la hipertensivi care au inclus o cohortă largă de pacienți cu diabet de tip 2.2 Cele mai multe dintre aceste trialuri au demonstrat că scăderea TA <140/85 mmHg e benefică pacienților hipertensivi cu diabet tip 2. Cu toate acestea, rezultatele au fost mai puțin clare dacă o valoare țintă a TA mai scăzută se asociază cu mai multe beneficii. Dovezile pot fi sintetizate după cum urmează:

- (i) Un RCT amplu la pacienții cu diabet de tip 2 a arătat că TAS obținută <135 mmHg, comparată cu cea de ~140 mmHg, a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității cardiovasculare și generale.²²⁹
- (ii) Rezultatele unui alt RCT amplu la pacienții cu diabet de tip 2 au arătat că, prin comparație cu pacienții care au TAS de ~135 mmHg în urma administrării tratamentului antihipertensiv, scăderea TAS la 121 mmHg nu a redus morbiditatea CV și mortalitatea CV sau generală, dar a scăzut semnificativ riscul de AVC.²³⁰
- (iii) Deși o meta-analiză recentă a concluzionat că beneficiul cel mai mare asociat cu scăderea TA este obținut la valori țintă ale TA mai înalte (ex. <150 mmHg, dar nu <140 mmHg),²³¹ alte meta-analize ample au confirmat că la pacienții cu diabet de tip 2, scăderea TAS la <140 mmHg e asociată cu scăderea tuturor evenimentelor majore CV.^{1,232-234}
- (iv) Două dintre meta-analize au concluzionat că beneficiul general al scăderii TA la pacienții cu diabet de tip 2 (spre deosebire de pacienții fără diabet de tip 2) dispăre în mare parte când TAS este redusă la <130/80 mmHg,^{1,235} cu excepția continuității beneficiului suplimentar în prevenirea AVC.
- (v) Dovezi similare care susțin beneficiul în prevenirea AVC al scăderii valorilor TAS obținute au

fost de asemenea raportate în urma analizelor post hoc la pacienții diabetici din cadrul studiului ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*). În plus, o nouă analiză a studiului *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*²³⁰ în diabetul de tip 2, după excluderea interacțiunii dată de brațul cu scăderea intensivă a glicemiei, limitând astfel analiza efectelor de scădere a TA, a demonstrat o reducere generală a riscului de apariție a evenimentelor CV în urma scăderii intensive a TAS la <130 mmHg.²³⁶

(vi) Analize mai recente ale studiului ACCORD au demonstrat că scăderea TAS la <120 mmHg a fost asociată cu creșterea riscului de evenimente CV majore.²³⁶

(vii) Referitor la TAD, dovezi anterioare sugerau că scăderea acesteia la <85 mmHg se însoțește de beneficiu în prevenția evenimentelor majore CV.^{237,238} Mai recent, în cadrul studiului *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation (ADVANCE)*,²²⁹ avantajele la nivelul consecințelor CV au fost observate la presiuni diastolice de 75 mmHg. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele ale meta-anzelozelor citate mai sus, și anume că este sigură și eficientă scăderea TAD la <80 mmHg la pacienții cu diabet de tip 2.

În concluzie, la pacienții diabetici care primesc medicație anti-hipertensivă, e recomandat ca TA măsurată în cabinet să aibă ca țintă o valoare a TAS de 130 mmHg,²²⁹ sau chiar mai mică dacă este bine tolerată. La pacienții vârstnici (≥65 ani) TAS țintă ar trebui să se găsească în intervalul 130-140 mmHg²¹³ dacă este bine tolerată. TAS nu trebuie să scadă la <120 mmHg și TAD ar trebui să fie scăzută <80 mmHg. Trebuie acordată atenție și consecvenței controlului TA, deoarece variabilitatea TA de la o vizită la alta e asociată cu creșterea riscului CV și a celui de afectare renală. Mai mult, s-a dovedit că protecția CV e mai mare atunci când controlul TA este însoțit de mai puține variații ale TA de la o vizită la alta.²³⁹⁻²⁴¹

7.3.2.2 Pacienții vârstnici

Definiția cuvântului „vârstnic“ este una complexă. Pe măsură ce populațiile îmbătrânesc, există o diferență din ce în ce mai mare între vârsta cronologică a unui pacient și statusul funcțional, care variază de la o condiție fizică bună, activitate normală și independență funcțională până la fragilitate și dependență. Echilibrul dintre beneficiile anticipate și potențialul

risc al tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici este influențat de abilitatea pacientului de a tolera tratamentul, de starea de sănătate și de statusul funcțional. Pentru scopul acestui ghid, pacienții „vârstnici“ sunt considerați aceia cu vârste >65 ani.

În ghidul de hipertensiune ESH/ESC din 2013, valoarea țintă a TAS la pacienții vârstnici hipertensivi a fost stabilită la 140-150 mmHg, deoarece acesta era intervalul de valori obținut din rezultatele studiilor largi care demonstraseră efectul benefic al tratamentului antihipertensiv la acești pacienți. O valoare țintă similară a TAS a fost sugerată de studiul HYVET, în care tratamentul până la TAS țintă de <150 mmHg (cu o TAS medie obținută de 144 mmHg) la cei foarte în vârstă (>80 ani) a demonstrat reducerea semnificativă a mortalității, AVC fatal și insuficienței cardiace, cu mențiunea că pacienții „foarte vârstnici“ din cadrul acestui studiu erau activi și independenți.²¹³ Mai multe dovezi recente susțin o valoare țintă a TAS mai redusă pentru pacienții vârstnici (≥65 ani):

(i) Studiul SPRINT a inclus un procent mai mare de pacienți cu vârste peste 75 ani (n = 2636) și a demonstrat că un tratament antihipertensiv mai intensiv (media TA obținute 124/62 mmHg) a redus semnificativ riscul de evenimente majore CV, insuficiență cardiacă și mortalitate generală (toate cu >30%) comparativ cu tratamentul standard (media TA obținute = 135/67 mmHg).²¹⁵ S-a menționat anterior că tehnica de măsurare a TA folosită în cadrul studiului SPRINT a generat valori mai mici decât cele măsurate în cabinet prin metode convenționale.^{225,242} În consecință, valoarea obținută a TAS de 124 mmHg la pacienții vârstnici tratați intensiv în cadrul studiului SPRINT reflectă cel mai probabil intervalul de valori 130-139 mmHg pentru TAS obținut prin tehnica de măsurare convențională în cabinet.

(ii) Cu toate că HYVET și multe alte RCT la pacienții vârstnici au recrutat pacienți cu o condiție fizică relativ bună și independenți, studiul SPRINT a sugerat de asemenea că există beneficii ale tratamentului mai intensiv când acesta este extins la pacienții vârstnici mai fragili aflați la capătul spectrului, la limita criteriilor de recrutare, cu reducerea vitezei de mers.²¹⁵

Bazându-se pe noile rezultate, valorile țintă sugerate de ghidul precedent par acum prea conservative pentru mulți dintre pacienții vârstnici și foarte vârstnici, în special pentru cei care sunt activi și independenți. În consecință, recomandăm ca la pacienții

vârstnici tratați pentru hipertensiune, TA să fie scăzută la <140/90 mmHg, dar ca TAS să nu fie <130 mmHg. Important, impactul scăderii TA asupra stării generale a pacientului trebuie atent monitorizat deoarece riscul de evenimente adverse (ex. căderi traumatizante) asociat cu valori mai scăzute ale TA poate fi mai pronunțat la pacienții vârstnici în viața de zi cu zi decât în cadrul condițiilor monitorizate îndeaproape ale unui studiu. Mai multe detalii despre abordarea tratamentului la pacienții vârstnici fragili sunt menționate în secțiunea 8.8.

7.3.2.3 Valorile țintă ale tensiunii arteriale în ambulator și în cabinet vs. la domiciliu

Niciun rezultat al vreunui trial clinic randomizat nu a folosit măsurătorile ambulatorii sau de la domiciliu pentru a ghida tratamentul antihipertensiv. Astfel, valorile țintă ale TA măsurate la domiciliu (MDTA) sau în ambulator (MATA) sunt bazate pe extrapolarea informațiilor obținute din studiile observaționale mai degrabă decât pe rezultatele trialurilor. În pofida faptului că nu oferim ținte bine stabilite pentru TA evaluate prin MATA sau MDTA pentru pacienții tratați, trebuie menționat că:

- (i) În studiile populaționale, diferența dintre valorile TA măsurate în cabinet și cele din afara lui scade proporțional cu scăderea TA măsurată în cabinet până la 115-120/70 mmHg, valoare la care atât TA la cabinet cât și media TA pe 24 ore au valori similare.⁵⁴
- (ii) Această convergență a fost confirmată și la pacienții aflați sub tratament²⁴³ la care diferența dintre TA ambulatorie și TA măsurată în cabinet scade și devine neglijabilă la o valoare a TAS de aproximativ 120 mmHg.
- (iii) La pacienții aflați sub tratament, o țintă a TAS măsurată în cabinet de 130 mmHg poate corespunde unei TAS medii pe 24 h ușor mai scăzută, de ex. aproximativ 125 mmHg.
- (iv) Deși nu există date disponibile, valoarea țintă a TAS măsurată la domiciliu trebuie să fie mica de 130 mmHg, pentru a fi echivalentă unei TA țintă măsurată în cabinet de 130 mmHg.

7.4 Tratamentul hipertensiunii arteriale

7.4.1 Modificări ale stilului de viață

Un stil de viață sănătos poate preveni sau întârzia debutul unei HTA și poate reduce riscul cardiovascular.^{17,35} Schimbările eficiente ale stilului de viață pot fi suficiente pentru a întârzia sau preveni nevoia de medicație la pacienții cu HTA grad I. De aseme-

Valori țintă măsurate în cabinet pentru pacienții hipertensivi		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca principalul obiectiv al tratamentului să fie scăderea TA <140/ 90 mmHg la toți pacienții, iar dacă tratamentul este bine tolerat, valorile țintă ale TA ar trebui să fie în jur de 130/80 mmHg sau mai mici la majoritatea pacienților. ^{2,8}	I	A
La pacienții cu vârste <65 ani care primesc tratament medicamentos antihipertensiv, se recomandă ca TAS să fie scăzută până la un interval de 120-129 mmHg la majoritatea pacienților. ^{c 2,215,229}	I	A
La pacienții vârstnici (≥65 ani) care primesc terapie antihipertensivă: • Se recomandă ca TAS țintă să fie în intervalul 130-139 mmHg. ^{2,235,244} • Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor adverse. • Aceste valori țintă ale TA sunt recomandate pentru pacienți din orice grupă de risc CV și la pacienți cu sau fără BCV dovedită. ^{2,8}	I	A
	I	C
	I	A
TAD țintă <80 mmHg ar trebui luată în considerare pentru toți pacienții hipertensivi, indiferent de nivelul de risc sau de comorbidități. ^{226,235}	IIa	B

TA = tensiune arterială; CV = cardiovascular; BCV = boală cardiovasculară; TAD = tensiune arterială diastolică; SBP = tensiune arterială sistolică.
^a Clasa de recomandare;
^b Nivelul de evidență;
^c Dovezi mai reduse pentru acest target la pacienții cu risc scăzut-moderat.

nea, ele pot spori eficiența terapiei antihipertensive, dar nu ar trebui niciodată să întârzie inițierea terapiei medicamentoase la pacienții cu AOTMH sau la cei cu risc cardiovascular înalt. Un inconvenient major al schimbării stilului de viață este persistența slabă în timp.^{245,246} Măsurile de stil de viață recomandate care și-au dovedit eficiența în reducerea TA sunt reducerea aportului de sare, consumul moderat de alcool, consumul crescut de fructe și legume, scăderea în greutate, menținerea unei greutate corporale ideale și activitatea fizică regulată.¹⁷ În plus, fumatul are un efect presor prelungit, care ar putea cauza valori crescute ale TA diurne măsurate în ambulator. Renunțarea la fumat și alte schimbări ale stilului de viață sunt importante de asemenea, dincolo de efectul asupra tensiunii arteriale (de exemplu pentru prevenția BCV și a cancerului).³⁵

7.4.2 Restricția aportului de sare

Există o relație cauzală între aportul de sodiu și TA, un consum excesiv de sodiu (>5 g pe zi, de ex. 1 linguriță de sare pe zi) fiind dovedit a avea un efect presor și fiind asociat cu creșterea prevalenței HTA și creșterea TAS odată cu înaintarea în vârstă.²⁴⁷ Invers, restricția de sodiu este dovedită a avea efect de scădere a TA în multe studii clinice. O meta-analiză recentă a acestor studii a arătat că o reducere de aproximativ

1,75 g sodiu pe zi (4,4 grame de sare pe zi) a fost asociată cu o reducere medie a TAS/TAD de 4,2/2,1 mmHg, cu un efect mai pronunțat (-5,4/-2,8 mmHg) la hipertensivi.²⁴⁸ Efectul benefic de scădere a a tensiunii arteriale datorat restricției sodate are tendința de a scădea în timp, în parte datorită persistenței scăzute în menținerea dietei hiposodate. Efectul de scădere a tensiunii arteriale prin restricția de sare este mai mare la populația de culoare, la vârstnici, la pacienții cu diabet zaharat, sindrom metabolic, BCR.²⁴⁹ La pacienții tratați pentru HTA, restricția de sodiu poate reduce necesarul sau doza medicamentelor folosite în controlul TA.^{250,251}

Efectul restricției de sodiu asupra evenimentelor CV rămâne neclar.²⁵²⁻²⁵⁵ Studiile prospective de cohorte au raportat un risc crescut de mortalitate și evenimente cardiovasculare în cazul consumului crescut de sodiu. Cu toate acestea, s-a raportat de asemenea că reducerea consumului de sodiu sub un anumit nivel (aproximativ 3 g de sodiu pe zi) a redus suplimentar TA, dar paradoxal, a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate globală și de mortalitate cardiovasculară, atât la populația generală, cât și la hipertensivi, sugerând un fenomen de curbă J.²⁵⁶ Mecanismul creșterii aparente a riscului de evenimente cardiovasculare asociat cu aportul redus de sodiu nu este bine înțeles și poate fi confundat cu cauzalitatea inversă. Nu există nici o dovadă din studiile epidemiologice că un consum foarte scăzut de sodiu poate fi dăunător.²⁵⁷ Deși câteva trialuri și meta-analize sugerează că reducerea consumului de sare de la un nivel ridicat la un consum moderat e acompaniată de un risc CV redus,^{254,255,258} până acum niciun studiu clinic prospectiv nu a oferit dovezi certe cu privire la consumul optim de sodiu pentru a minimiza evenimentele CV și mortalitatea. Consumul crescut de potasiu este asociat cu reducerea TA și poate avea un efect protector, modificând astfel asocierea dintre aportul de sodiu, TA și BCV.²⁵⁹

La nivel global, aportul de sodiu este între 3,5-5,5 g pe zi (ceea ce corespunde la 9-12 g de sare pe zi), cu diferențe marcate între țări sau chiar între diferite regiuni ale aceleiași țări. Recomandăm un consum de sodiu limitat la aproximativ 2 g/zi (echivalent cu aproximativ 5 g de sare pe zi) în populația generală; încercați să atingeți această valoare la toți pacienții hipertensivi. Reducerea eficientă a aportului de sare nu este ușor de obținut și adesea are loc o subevaluare a alimentelor care conțin cantități crescute de sare. Pacienții trebuie instruiți să evite adaosul de sare și mâncărurile bogate în sare. O reducere a consumului

de sare la nivel populațional rămâne o problemă prioritară de sănătate publică, dar necesită efort combinat din partea industriei alimentare, Guvernului și a populației generale, întrucât 80% din sarea consumată reprezintă sarea ascunsă în alimentele procesate.

7.4.3 Consumul moderat de alcool

Există o corelație liniară pozitivă între consumul de alcool, TA, prevalența HTA și riscul CV. Consumul excesiv de alcool ocazional poate avea un puternic efect presor.¹⁷ În PATHS (*Prevention and Treatment of Hypertension Study*) s-au cercetat efectele reducerii consumului de alcool asupra TA; grupul țintă a prezentat o reducere modestă a TA față de grupul de control cu 1,2/0,7 mmHg la finalul perioadei de 6 luni.²⁶⁰ O meta-analiză cu randomizare mendeliană ce a inclus 56 studii epidemiologice sugerează că reducerea consumului de alcool, chiar și pentru persoanele cu consum ușor-moderat, ar putea fi benefică pentru sănătatea CV.²⁶¹ Bărbații hipertensivi care consumă alcool ar trebui sfătuiți să își limiteze consumul la 14 unități pe săptămână iar femeile la 8 unități pe săptămână (1 unitate este echivalentul a 125 ml de vin sau 250 ml de bere). Sunt de asemenea recomandate zile în care să nu se consumă alcool în timpul săptămânii precum și evitarea consumului mare de alcool într-o singură zi³⁵.

7.4.4 Alte modificări alimentare

Pacienții hipertensivi ar trebui sfătuiți să aibă o dietă sănătoasă, echilibrată, care să conțină legume, fructe proaspete, lactate sărace în grăsimi, cereale integrale, pește, acizi grași nesaturați (în special ulei de măsline) și un consum redus de carne roșie și acizi grași saturați.²⁶²⁻²⁶⁴ Dieta mediteraneană include multe dintre aceste nutrienți și alimente, cu un consum moderat de alcool (în principal vin în timpul mesei). Un număr de studii și meta-analize²⁶²⁻²⁶⁵ au arătat că dieta mediteraneană este asociată cu o scădere a numărului de evenimente cardiovasculare și a mortalității globale. Un RCT desfășurat pe pacienții cu risc CV înalt care au urmat timp de 5 ani dieta mediteraneană a arătat o reducere cu 29% a riscului CV comparativ cu o dietă săracă în grăsimi și o reducere cu 39% a riscului de AVC.²⁶⁵ Dieta mediteraneană a redus de asemenea valoarea TA măsurată ambulator, glicemia și valorile lipidelor.²⁶⁶ Dieta ar trebui să fie acompaniată de alte schimbări ale stilului de viață, cum ar fi exercițiile fizice și scăderea în greutate.³⁵

În ceea ce privește consumul de cafea, cafeina a fost dovedită a avea un efect presor acut.²⁶⁷ Cu toate acestea, consumul de cafea este asociat cu efecte CV benefice, așa cum subliniază o analiză sistematică a

unor studii prospective de cohortă incluzând peste 1 milion de participanți și 36 352 evenimente cardiovasculare.²⁶⁷ În plus, consumul de ceai verde sau negru ar putea avea un mic, dar semnificativ efect de scădere a tensiunii arteriale.^{268,269}

Consumul regulat de băuturi îndulcite cu zahăr a fost asociat cu supraponderalitatea, sindromul metabolic, diabetul de tip 2 și risc CV crescut. Consumul acestui tip de băuturi ar trebui descurajat.³⁵

Așadar, adoptarea unei diete sănătoase și echilibrate ar putea constitui primul pas în reducerea TA și a riscului cardiovascular.

7.4.5 Scăderea în greutate

Greutatea excesivă este asociată cu hipertensiunea, iar reducerea greutateii către o greutate corporală ideală reduce tensiunea arterială.²⁷⁰ Într-o meta-analiză, reducerea medie a valorilor TA asociată unei pierderi ponderale de 5,1 kg a fost 4,4/3,6 pentru TAS, respectiv TAD.²⁷¹ Obezitatea și supraponderalitatea sunt asociate cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară și globală. Scăderea în greutate este recomandată pacienților supraponderali și obezi hipertensivi pentru controlul factorilor de risc metabolici, dar stabilizarea greutateii poate fi un obiectiv rezonabil pentru mulți. În Prospective Studies Collaboration²⁷² s-a concluzionat că mortalitatea a fost cea mai scăzută la un indice de masă corporală (IMC) de 22,5-25 kg/m², pe când o meta-analiză mai recentă a concluzionat că mortalitatea a fost cea mai mică la pacienții supraponderali.^{273,274} Deși IMC optim este neclar, menținerea unei greutate corporale sănătoase (IMC între 20-25 kg/m² la persoanele cu vârsta <60 ani și mai mare la pacienți mai în vârstă) și a unei circumferințe abdominale optime (<94 cm pentru bărbați și <80 cm pentru femei) este recomandată pentru persoanele cu valori normale ale tensiunii arteriale pentru a preveni HTA și la pacienții hipertensivi pentru a reduce TA.³⁵ Scăderea în greutate poate de asemenea să îmbunătățească eficiența medicației antihipertensive și profilul de risc CV. Scăderea în greutate implică o abordare multidisciplinară care include sfaturi de dietă, mișcare fizică regulată și consiliere motivațională.^{35,275} Rezultatele pe termen scurt adesea nu sunt menținute pe termen lung. Scăderea ponderală poate fi promovată de asemenea prin utilizarea de medicamente anti-obezitate și, într-o măsură mai mare, de chirurgia bariatrică care scade riscul CV la pacienții cu obezitate severă. Mai multe informații sunt disponibile într-un document recent al ESH și al Asociației Europene pentru controlul Obezității.²⁷⁶

7.4.6 Activitatea fizică regulată

Activitatea fizică induce o creștere acută a tensiunii arteriale, în special a TAS, urmată de un scurt declin al TA sub nivelul bazal. Studiile epidemiologice sugerează că activitatea fizică de tip aerobic ar putea fi eficientă atât pentru prevenția și tratamentul HTA, cât și pentru reducerea riscului cardiovascular și a mortalității. O meta-analiză a RCT bazată pe activitatea fizică regulată raportată individual a arătat că antrenamentul de tip aerobic, antrenamentul dinamic de rezistență și efortul izometric reduc TAS și TAD de repaus cu 3,5/2,5, 1,8/3,2 și respectiv 10,9/6,2 mmHg, în populația generală.²⁷⁷ Antrenamentul de rezistență, dar nu și celelalte tipuri de antrenament, reduce TAS mai mult la pacienții hipertensivi (8,3/5,2 mmHg). Activitatea fizică regulată de intensitate și durată scăzută scade tensiunea arterială mai puțin decât antrenamentul de intensitate moderată sau crescută, dar este asociată cu o reducere cu cel puțin 15% a mortalității în studiile de cohortă.^{278,279} Aceste dovezi sugerează că pacienții hipertensivi ar trebui să fie sfătuiți să realizeze cel puțin 30 de minute de activitate fizică de intensitate moderată de tip aerobic (mers, alergat ușor, ciclism, înot) de 5-7 ori pe săptămână. Efectuarea de activitate fizică de rezistență de 2-3 ori pe săptămână poate fi

Intervenția asupra stilului de viață pentru pacienții cu HTA sau cu TA normal-înaltă		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Restricția de sare <5 grame/zi este recomandată. ^{248,250,255,258}	I	A
Se recomandă restricționarea consumului de alcool la: • <14 unități/săptămână la bărbați • <8 unități/săptămână la femei ³⁵	I	A
Este recomandată evitarea consumului excesiv de alcool ocazional.	III	B
Creșterea consumului de legume și fructe proaspete, pește, nuci și acizi grași nesaturați (ulei de măsline); consumul redus de carne roșie; consumul de lactate degresate sunt recomandate. ^{262,265}	I	A
Controlul greutateii corporale este recomandat pentru a evita obezitatea (IMC >30 kg/m ² sau circumferința abdominală >102 cm la bărbați și >88 cm la femei) precum și menținerea unui IMC sănătos (≈20-25 kg/m ²) și a unei circumferințe abdominale optime (pentru bărbați <94 cm și pentru femei <80 cm) pentru a reduce TA și riscul CV. ^{262,271,273,290}	I	A
Antrenamentul de tip aerobic (cel puțin 30 de minute de exercițiu de intensitate moderată de 5-7 ori pe săptămână) e recomandat. ^{262,278,279}	I	A
Renunțarea la fumat, măsuri suportive și îndrumarea către un program de renunțare la tutun sunt recomandate. ^{286,288,291}	I	B

IMC = index de masa corporală; TA = tensiune arterială; CV = cardiovascular.
^a Clasa de recomandare;
^b Nivelul de evidență bazat pe efectul asupra TA și/sau profilul de risc CV.

recomandată de asemenea. Pentru beneficii adiționale la adulții sănătoși, o creștere gradată a activității aerobice până la 300 de minute de activitate moderată pe săptămână sau 150 de minute de activitate fizică aerobă intensă sau o combinație echivalentă a acestora este recomandată.³⁵ Impactul exercițiilor izometrice asupra tensiunii arteriale și a riscului cardiovascular este mai puțin bine stabilit.²⁸⁰

7.4.7 Întreruperea fumatului

Fumatul este un factor major de risc pentru BCV și cancer. Deși rata fumătorilor este în scădere în majoritatea țărilor europene, în special în cazul bărbaților, ea este încă ridicată în multe regiuni și grupe de vârstă, și, în ansamblu, prevalența rămâne ridicată la 20-35% în Europa.²⁸¹ Sunt de asemenea dovezi care sugerează efectul negativ asupra sănătății pe care îl are fumatul pasiv.²⁸² Studiile care folosesc MATA au arătat că atât fumătorii normotensivi cât și cei hipertensivi netratați prezintă valori zilnice ale TA mai mari ca nefumătorii.²⁸³ Nu a fost raportat nici un efect cronic al fumatului asupra TA măsurată la cabinet,²⁸⁴ care să nu fie combătut de renunțarea la fumat. Fumatul este al doilea factor de risc major, după HTA, pentru încărcătura globală de boală, iar renunțarea la fumat este probabil singura cea mai eficientă măsură de schimbare a stilului de viață în prevenția bolilor cardiovasculare, incluzând AVC, IMA și boala arterială periferică.^{285,286} Așadar, istoricul de fumat ar trebui stabilit la fiecare vizită a pacientului, iar hipertensivii fumători ar trebui consiliați în ceea ce privește renunțarea la fumat.

Sfatul rapid al medicului are un mic, dar semnificativ, efect de 1-3% asupra ratei de renunțare neasistată la fumat la 12 luni.²⁸⁷ Acest lucru poate fi îmbunătățit prin folosirea măsurilor farmacologice, vareniclina și terapia de substituție a nicotinei fiind superioare folosirii bupropionului sau folosirii doar a terapiei de substituție nicotinică.²⁸⁸ În comparație cu placebo, terapia de substituție a nicotinei sau tratamentul cu bupropion dublează șansele de renunțare la fumat, în timp ce vareniclina sau combinația acesteia cu terapia de substituție a nicotinei triplează șansele de renunțare la fumat. Schimbarea comportamentului împreună cu farmacoterapia cresc șansele de succes la 70-100% comparativ cu sfatul succint al medicului.²⁸⁹

7.5 Terapia farmacologică a hipertensiunii

7.5.1 Medicamente pentru tratamentul hipertensiunii

Cei mai mulți pacienți hipertensivi au nevoie, pe lângă măsurile de schimbare a stilului de viață, de

terapie medicamentoasă pentru a obține un control adecvat al valorilor TA. În ghidul precedent, cinci clase farmacologice principale au fost recomandate pentru tratamentul HTA: IECA, BRA, beta-blocantele, BCC și diureticele (tiazidice și tiazid-like, cum ar fi clortalidona și indapamida). Recomandarea a fost bazată pe: (i) capacitatea dovedită de a reduce tensiunea arterială; (ii) dovezi din studii placebo controlate că acestea reduc evenimentele cardiovasculare; (iii) dovezi cu echivalență largă asupra mortalității și morbidității cardiovasculare globale, cu mențiunea că beneficiul din utilizarea acestora derivă în principal din efectul de scădere a TA. Aceste concluzii au fost de atunci confirmate de meta-analize recente.^{1,2,217,292} Aceste meta-analize au raportat diferențe ale rezultatelor între anumite medicamente (de exemplu o prevenție mai scăzută a AVC în cazul beta-blocanților și o prevenție mai scăzută în insuficiența cardiacă pentru BCC); cu toate acestea, evenimentele majore cardio-vasculare și mortalitatea cardiovasculară au fost similare la tratamentul bazat pe terapia inițială cu toate cele 5 clase de antihipertensive. Acest ghid recomandă așadar, ca aceleași cinci clase majore ar trebui să formeze baza terapiei antihipertensive. Există contraindicații posibile pentru fiecare clasă medicamentoasă (Tabelul 20) și utilizări preferențiale ale unor medicamente în anumite condiții, așa cum este prezentat mai jos. Există de asemenea dovezi că sunt diferențe între menținerea și întreruperea terapiei în funcție de clasele majore de antihipertensive.^{293,294} Alte clase terapeutice au fost mai puțin studiate sau sunt cunoscute a avea un risc mai mare de efecte adverse (de exemplu alfa-blocantele, agoniștii centrali, antagoniștii receptorilor mineralo-corticoizi). Acestea reprezintă opțiuni utile la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată de combinațiile între clasele menționate deja.

7.5.1.1 Blocanții sistemului renină-angiotensină (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei)

Atât IECA cât și BRA sunt printre clasele de antihipertensive cele mai folosite. Au o eficacitate similară^{295,296} cu celelalte clase asupra evenimentelor CV majore și a mortalității.^{2,292} BRA sunt asociați cu o rată semnificativ mai mică de întrerupere a terapiei datorată efectelor adverse, comparativ cu toate celelalte clase de antihipertensive,²⁹⁷ ratele fiind similare cu placebo²⁹⁴. IECA și BRA nu ar trebui folosiți în combinație pentru tratamentul HTA pentru că nu există un beneficiu suplimentar prognostic, dar efectele adverse renale sunt semnificativ mai multe.^{298,299} Combinația duală de blocanți ai sistemului renină-an-

Tabelul 20 Restricții și posibilele contraindicații în folosirea medicației antihipertensive		
Medicament	Contraindicații	
	Absolute	Relative
Diuretice (tiazidic/tiazidic-like: exp. clortalidona și indapamida)	<ul style="list-style-type: none"> Gută 	Sindrom metabolic <ul style="list-style-type: none"> Intoleranța la glucoză Sarcina Hipercalcemia Hipokaliemia
Beta-blocante	<ul style="list-style-type: none"> Astm bronșic Bloc atrioventricular sau sinoatrial de grad înalt Bradycardia (frecvența cardiacă <60 bătăi/minut) 	<ul style="list-style-type: none"> Sindrom metabolic Intoleranța la glucoză Atleții și pacienții activi fizic
Blocanți ai canalelor de calciu (dihidropiridine)		<ul style="list-style-type: none"> Tahiaritmiile Insuficiența cardiacă (ICFER clasa III / IV) Edeme gambiere pre-existente severe
Blocanți ai canalelor de calciu (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> Bloc atrioventricular sau sinoatrial de grad înalt Disfuncție severă de ventricul stâng (FEVS <40%) Bradycardia (frecvența cardiacă <60 bătăi/minut) 	<ul style="list-style-type: none"> Constipația
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei	Sarcina <ul style="list-style-type: none"> Edem angioneurotic în antecedente Hiperpotasemia (potasiu >5,5 mmol/L) Stenoza bilaterală de artere renale 	<ul style="list-style-type: none"> Femei cu potential fertil fără o metodă fiabilă de contracepție
Blocanții receptorilor angiotensinei	Sarcina <ul style="list-style-type: none"> Hiperpotasemia (potasiu >5,5 mmol/L) Stenoza bilaterală de artere renale 	<ul style="list-style-type: none"> Femei cu potential fertil fără o metodă fiabilă de contracepție

ICFER = Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă; FEVS = fracția de ejeecție a ventriculului stâng

giotensină a dus de asemenea la renunțarea prematură la un studiu din cauza efectelor adverse,²⁹¹ atunci când un inhibitor al reninei – aliskiren a fost combinat fie cu un IECA fie cu un BRA la pacienții diabetici. Acest rezultat a oprit eventuale cercetări ce urmăreau utilitatea clinică a aliskirenului în tratamentul HTA.

Atât IECA cât și BRA reduc albuminuria mai mult decât alte medicamente folosite în terapia antihipertensivă și sunt eficiente în întârzierea progresiei BCR diabetice și non-diabetice.²¹⁷ O meta-analiză recentă a arătat că blocanții sistemului renină angiotensină sunt singurii agenți antihipertensivi cu evidențe disponibile de reducere a riscul de BCR stadiul V.²¹⁷

IECA și BRA sunt de asemenea eficienți în prevenția și regresia AOTMH, cum ar fi HVS și remodelarea arterelor mici, pentru o reducere echivalentă a tensiunii arteriale.²⁹² Ambele clase de medicamente reduc incidența fibrilației atriale (FiA), efect ce ar putea fi datorat îmbunătățirii funcției VS și regresiei eficiente a remodelării VS.²⁹² IECA și BRA sunt indicați, de asemenea, post infarct miocardic și la pacienții cu insuficiență cardiacă cu frecție de ejeecție redusă (ICFER), care sunt complicații frecvente ale HTA.

IECA sunt asociați cu un risc ușor crescut de edem angioneurotic, mai ales la rasa neagră de origine africană, iar la acești pacienți, atunci când sunt folosiți blocanți ai sistemului renina-angiotensină, sunt preferați BRA.

7.5.1.2 Blocantele canalelor de calciu

BCC sunt larg folosite în tratamentul hipertensiunii și au o eficiență similară cu a altor clase majore de medicamente asupra TA, evenimentelor cardiovasculare majore și mortalității.^{2,292} BCC au un efect mai mare în reducerea AVC-ului decât era de așteptat pentru reducerea TA pe care o realizează, dar pot fi mai puțin eficiente în prevenția ICFER.^{2,292} Cu toate acestea, în studiile realizate a fost luată în considerare insuficiența cardiacă nou diagnosticată, deși un eveniment clinic important este dificil de cuantificat precis, fie pentru că semnele și simptomele sunt relativ non-specifice sau pentru că edemele datorate BCC ar putea crea confuzii în diagnostic. Comparația cu diureticele poate fi de asemenea dificilă, întrucât pierderea de lichide ar putea masca semnele și simptomele unei insuficiențe cardiace incipiente, mai degrabă decât să o prevină. BCC au fost de asemenea comparate cu alți agenți antihipertensivi în studiile bazate pe AOTMH și au fost raportate ca fiind mai eficiente ca beta-blocantele în a încetini progresia atero-sclerozei carotidiene și în a reduce HVS și proteinuria.¹⁷

BCC sunt o clasă heterogenă de agenți. Cele mai multe studii care demonstrează beneficiile asupra prognosticului au folosit dihidropiridine (în special amlodipina). Un număr mai mic de RCT au comparat BCC non-dihidropiridinice (verapamil și diltiazem) cu alte medicamente, iar meta-analizele ce au evaluat

cele două subclase (comparative cu alte medicamente) nu au arătat o diferență semnificativă a eficacității.²⁹²

7.5.1.3 Diureticele tiazidice/tiazidic-like (exp. clortalidona și indapamida)

Diureticele au rămas piatra de temelie a terapiei antihipertensive încă de la introducerea lor în anii 1960. Eficacitatea lor în prevenirea morbidității și mortalității cardiovasculare a fost confirmată în RCT și meta-analize.³⁰⁰ Diureticele par a fi, de asemenea, mai eficiente decât alte clase antihipertensive în prevenția insuficienței cardiace.²⁹² Au existat dezbateri privind administrarea preferențială a diureticelor tiazid-like (clortalidona, indapamida) față de diureticele tiazidice clasice (hidroclorotiazida și bendrofluazidă), dar superioritatea lor asupra rezultatelor nu a fost niciodată testată în trialuri „head to head”. Clortalidona și indapamida au fost folosite într-un număr de RCT ce au arătat efecte benefice cardiovasculare, iar acești agenți au o potență mai mare pe milligram decât hidroclorotiazida în scăderea TA, cu o durată mai mare a acțiunii comparativ cu hidroclorotiazida și fără a fi însoțite de o rată mai mare a efectelor secundare.³⁰¹ Diureticele tiazid-like în doză mică (tipic pentru regimurile antihipertensive moderne) au, de asemenea, mai multe dovezi din RCT pentru eficiența în reducerea evenimentelor cardiovasculare și a mortalității, în comparație cu diureticele tiazidice în doză mică.³⁰² Acestea fiind spuse, hidroclorotiazida singură sau în combinație cu un agent economisitor de potasiu a fost de asemenea folosită pentru scăderea TA în RCT cu efecte favorabile.³⁰³ O meta-analiză recentă a studiilor ce au folosit diureticele tiazidice, clortalidonă și indapamidă a raportat efecte similare asupra prognosticului cardiovascular a celor trei tipuri de diuretice.³⁰⁰ Așadar, în absența dovezilor din studii comparative directe și recunoscând că multe dintre combinațiile medicamentoase în doză fixă aprobate au în componență hidroclorotiazida (vezi mai jos), recomandăm ca tiazidicele, clortalidona și indapamida să fie considerate toate agenți hipertensivi adecvați. Atât tiazidicele cât și diureticele tiazid-like pot scădea potasiul seric și pot avea un profil al efectelor secundare care este mai puțin favorabil decât al blocanților de SRA, ceea ce ar putea fi o explicație pentru rata mare de întrerupere a terapiei.^{293,300} De asemenea, au efecte dismetabolice care cresc rezistența la insulină și riscul de diabet zaharat nou-instalat. Potasiul poate atenua aceste efecte³⁰⁴ și un studiu recent a arătat că efectele adverse ale tiazidicelor asupra metabolismului glucozei ar putea fi reduse prin adăugarea unui

diuretic economisitor de potasiu.³⁰⁵ Atât tiazidicele cât și diureticele tiazid-like au un efect antihipertensiv mai slab la pacienții cu o RFG redusă (RFGe <45 ml/min) și devin ineficiente la RFGe <30 mL/min. În asemenea circumstanțe, diureticele de ansă cum ar fi furosemidul (sau torasemidul) ar trebui să înlocuiască diureticele tiazidice și tiazid-like pentru a obține un efect antihipertensiv optim.

7.5.1.4. Beta-blocantele

Trialurile clinice randomizate și meta-analizele au demonstrat că atunci când sunt comparate cu placebo, beta-blocantele reduc semnificativ riscul de AVC, IC și evenimente cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi.³⁰⁰ În comparație cu alte antihipertensive, beta-blocantele sunt echivalente în prevenția evenimentelor cardiovasculare majore, dar cu un efect mai scăzut în prevenția AVC constant întâlnit.^{1,2,217} Este posibil ca această diferență să provină dintr-o mică discrepanță în a atinge TA (incluzând TAS centrală²⁰⁸ între diferitele clase de medicamente) la care evenimentele cerebrovasculare în special pot fi sensibile. RCT bazate pe AOTMH au indicat de asemenea că beta-blocantele sunt mai puțin eficiente decât blocantele sistemului renină angiotensină și BCC în prevenția sau regresia HVS, grosimii intima-medie carotidiene, rigidității aortice și remodelării arterelor mici.¹⁷ Suplimentar, beneficiul asupra mortalității la pacienții post-infarct miocardic care nu prezintă disfuncție sistolică de ventricul stâng este incert.³⁶ Beta-blocantele, ca și diureticele, și, în special combinația lor, sunt asociate cu un risc crescut de diabet zaharat la persoanele cu predispoziție (în principal pacienții cu sindrom metabolic). De asemenea, au un profil mai puțin favorabil în ceea ce privește efectele secundare decât blocanții SRA, cu rata mai mare de întrerupere a tratamentului atunci când e apreciată în viața reală.²⁹³ Beta-blocantele și-au dovedit eficiența în tratamentul HTA asociată anumitor situații specifice, cum ar fi angina pectorală simptomatică, pentru controlul frecvenței ventriculare, post-infarct miocardic, insuficiența cardiacă cu frecvență de ejeecție redusă și ca o alternativă la IECA sau BRA la femeile tinere hipertensive care plănuiesc o sarcină sau au potențial fertil.

În cele din urmă, beta-blocantele nu reprezintă o clasă omogenă. În ultimii ani, folosirea beta-blocanților cu efect vasodilatator – cum ar fi labetalol, nebivolol, celiprolol, carvedilol – a crescut. Studiile cu nebivolol au arătat că are un efect favorabil pe TA centrală, rigiditatea arterială, disfuncția endotelială, etc. Acesta nu are efect asupra riscului de debut al

diabetului zaharat și prezintă un profil de siguranță în ceea ce privește reacțiile adverse mai favorabil decât beta-blocantele clasice,^{307,308} incluzând mai puține efecte adverse asupra funcției sexuale. Bisoprololul, carvedilolul și nebivololul îmbunătățesc prognosticul în insuficiența cardiacă conform trialurilor clinice;¹³⁶ cu toate acestea, nu există RCT în ceea ce privește prognosticul pacienților hipertensivi cu aceste beta-blocante.

7.5.1.5 Alți agenți antihipertensivi

Medicamentele cu acțiune centrală au fost larg folosite în trecut, atunci când nu existau alte opțiuni terapeutice dar sunt mai puțin folosite acum, în principal pentru că au o tolerabilitate redusă comparativ cu noile opțiuni terapeutice. Alfa-blocantul doxazosin a fost eficient în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) ca terapie de linia a treia (fără a crește riscul de IC)³⁰⁹ și a fost mai eficient decât placebo dar mai puțin eficient decât spironolactona în scăderea TA în hipertensiunea rezistentă în studiul Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2 (PATHWAY-2).³¹⁰ Alfa-blocantele ar putea fi de asemenea indicate în anumite situații specifice (de exemplu tratamentul hipertrofiei de prostată simptomatice). Medicamentele antihipertensive, altele decât clasele majore deja discutate, nu mai sunt recomandate pentru tratamentul de rutină al HTA și sunt în rezervate ca terapie adițională în rarele cazuri de HTA rezistentă la tratament, acolo unde toate celelalte opțiuni terapeutice au eșuat.

7.5.2 Strategia terapeutică în HTA

Ghidurile au generat o varietate de strategii pentru a iniția și a escalada medicația antihipertensivă având ca scop îmbunătățirea controlului TA. În ghidul anterior, accentul a fost pus pe utilizarea inițială a diverselor monoterapii, creșterea progresivă a dozelor, sau înlocuirea eventual cu alte monoterapii. Cu toate acestea, creșterea dozei unei monoterapii are un efect slab de scădere suplimentară a TA și poate crește riscul de efecte adverse, iar schimbarea monoterapiei cu o alta este frustrantă, consumatoare de timp și adesea ineficientă. Din aceste motive, ghidurile mai recente au avut ca obiectiv abordarea centrată pe nevoile pacientului, astfel încât se inițiază tratamentul antihipertensiv în monoterapie, ulterior, secvențial, se adaugă alte medicamente până când controlul tensiunii arteriale este obținut. Cu toate acestea, rata de control a HTA la nivel global a rămas scăzută. Așa cum este arătat în observații recente, indiferent de regiune, indiferent de nivelul economic sau de nive-

lul sistemului de sănătate, numai 40% dintre pacienții cu HTA sunt tratați; dintre aceștia, numai 35% au valori ale TA controlate <140/90 mmHg.¹² Eșecul în atingerea controlului TA la majoritatea pacienților hipertensivi sugerează că acele strategii terapeutice nu funcționează și că o abordare diferită este necesară. Actualul Task Force consideră că una dintre cele mai importante probleme ale ghidului o reprezintă „cum îmbunătățim controlul tensiunii arteriale la pacienții tratați?”. Aceasta a devenit o problemă și mai presantă pentru că, bazat pe noile dovezi, ghidul actual recomandă ținte terapeutice mai stricte (valori ≤130/80 mmHg la pacienții tratați în populația generală și valori ≤140/90 mmHg la pacienții hipertensivi vârstnici), ceea ce face ca atingerea controlului TA să fie și mai provocatoare.

Mai multe motive trebuie luate în considerare pentru a identifica de ce strategiile curente de tratament au eșuat în obținerea unui control mai bun al tensiunii arteriale:

- (i) Eficacitatea terapiei farmacologice. Sunt cele mai bune medicamente disponibile, în orice combinație, incapabile să controleze TA la majoritatea pacienților? Dovezile din RCT arată că poate fi obținut controlul valorilor TA la cei mai mulți dintre pacienții înrolați și că nu mai mult de 10-15% dintre acești pacienți prezintă rezistență la regimul medicamentos selectat, ceea ce sugerează că nu terapia ineficientă este sursa problemei.
- (ii) Inerția medicului sau a tratamentului (de exemplu eșecul de a crește dozele medicamentoase). Evidențele sugerează că inerția³¹¹ contribuie la controlul suboptimal al valorilor TA, mulți pacienți rămânând pe monoterapie și/sau doze suboptimale, în pofida controlului inadecvat al TA.¹²
- (iii) Aderența pacientului la tratament. Dovezile susțin că aderența este un factor mult mai important decât s-a crezut inițial. Studiile ce au folosit probe de urină sau de sânge pentru a testa prezența sau absența medicamentelor, au arătat că aderența este mică. Aceste dovezi sunt susținute de studii în populația generală în care aderența la tratament, bazată pe reînnoirea prescripției a fost <50% la jumătate dintre pacienți.³¹² Aderența slabă a fost de asemenea asociată cu riscul CV crescut în diverse studii³¹³ (vezi secțiunea 10).
- (iv) Folosirea insuficientă a terapiei combinate. TA este o variabilă ce depinde de mai multe căi pa-

Tabelul 21. Combinații terapeutice majore folosite în trialurile cu antihipertensive fie în trepte, fie în combinații randomizate (combinații vs placebo sau monoterapie)

Studiu	Comparator	Tipul de pacienți	Diferența de TAS (mmHg)	Rezultate [schimbarea riscului relativ (%)]
Combinatia IECA și diuretic				
PROGRESS ²⁷	Placebo	AVC în antecedente/AIT	-9	-28% AVC (p <0,001)
ADVANCE ²²⁹	Placebo	Diabet zaharat	-5,6	-9% evenimente micro/ macrovasculare (p=0,004)
HYVET ²²⁰	Placebo	Hipertensiv, ≥80 ani	-15	-34% evenimente CV (p <0,001)
Combinatia BRA și diuretic				
SCOPE ³³⁰	Diuretic + Placebo	Hipertensiv, ≥70 ani	-3,2	-28% AVC non-fatale (p=0,004)
Combinatia BCC și diuretic				
FEVER ³³¹	Diuretic + Placebo	Hipertensiv	-4	-27% evenimente CV (p <0,001)
Combinatia IECA și BCC				
Syst-Eur ³³²	Placebo	Vârstnic cu HTA sistolică izolată	-10	-31% evenimente CV (p <0,001)
Syst-China ³³³	Placebo	Vârstnic cu HTA sistolică izolată	-9	-37% evenimente CV (p <0,004)
Combinatia beta-blocant și diuretic				
Coope and Warrender ³²²	Placebo	Vârstnic hipertensiv	-18	-42% AVC (p <0,03)
SHEP ³²³	Placebo	Vârstnic cu HTA sistolică izolată	-13	-36% AVC (p <0,001)
STOP-H ³²⁴	Placebo	Vârstnic hipertensiv	-23	-40% evenimente CV (p=0,003)
STOP-H 2 ³³⁴	IECA sau alt antihipertensiv	Hipertensiv	0	Diferență nesemnificativă a evenimentelor CV
Combinatia dintre 2 inhibitori ai SRA (IECA + BRA sau blocant al SRA + inhibitor de renină)				
ONTARGET ²⁹⁹	IECA sau BRA	Pacienți la risc înalt		Mai multe evenimente renale
ALTITUDE ²⁹¹	IECA sau BRA	Pacienți diabetici la risc înalt		Mai multe evenimente renale

ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon – MR Controlled Evaluation; ALTITUDE = Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints; AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral; BRA = blocații ai receptorului angiotensinei; CV = cardiovascular; FEVER = Felodipine Event Reduction; HYVET = Hypertension in the Very Elderly Trial; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ONTARGET = Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial; PROGRESS = perindopril protection against recurrent stroke study; SRA = sistem renina angiotensină; 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.

tologice. Prin urmare, combinațiile de medicamente care acționează prin diverse mecanisme sunt necesare pentru a reduce TA la majoritatea pacienților hipertensivi. Așadar monoterapia reprezintă probabil o terapie inadecvată pentru majoritatea pacienților. Cei mai mulți dintre pacienții din RCT au avut nevoie de combinații terapeutice pentru un control optim al TA.³¹⁴

- (v) Complexitatea strategiilor terapeutice curente. Aderența la tratament este negativ influențată de complexitatea regimului medicamentos prescris. Într-un studiu recent, aderența la tratament a fost puternic influențată de numărul de pastile care i-au fost prescrise pacientului pentru tratamentul HTA.³¹⁵ Non-aderența la tratament a fost <10% în cazul monoterapiei, crescând la ≈20% în cazul terapiei cu două pastile, ≈40% cu trei pastile și rate foarte mari de non-aderență parțială sau totală la pacienții care primesc cinci sau mai multe pastile.³¹⁵

Considerațiile prezentate anterior sugerează că cea mai eficientă strategie terapeutică pentru con-

trolul terapiei este una care: (i) încurajează folosirea combinațiilor terapeutice la majoritatea pacienților, în special în contextul țintelor terapeutice mai mici; (ii) permite folosirea terapiei cu combinații în doză fixă (CTU) pentru majoritatea pacienților pentru îmbunătățirea aderenței la tratament; (iii) urmează un algoritm de tratament care este simplu, se aplică tuturor pacienților, este pragmatic, cu folosirea terapiei cu CTU ca terapie inițială pentru majoritatea pacienților, cu excepția celor cu TA normal-înaltă și la pacienții vârstnici, fragile (vezi mai jos).

7.5.2.1 Combinații medicamentoase pentru tratamentul HTA

Din numărul mare de studii ce au evaluat terapia antihipertensivă, numai câteva au comparat direct combinații diferite de două medicamente, cu utilizare sistematică a celor două combinații în ambele brațe. În alte studii, tratamentul a fost inițiat folosind o monoterapie, ulterior cu adăugarea unui alt medicament, de obicei într-o manieră nerandomizată, conform unui algoritm prestabilit de tratament. În câteva studii, au fost folosite ceea ce ar putea fi considerate combinații optime pentru că au fost evaluate mono-

Tabelul 22. Combinații terapeutice majore folosite în trialurile cu antihipertensive fie în trepte, fie în combinații randomizate (combinații vs alte combinații)

Studiu	Comparator	Tipul de pacienți	Diferența de TAS (mmHg)	Rezultate [schimbarea riscului relativ (%)]
Combinația IECA și diuretic				
CAPPP ³³⁵	BB + diuretic	hipertensiv	+3	+5% evenimente CV
ACCOMPLISH ³²⁷	IECA + BCC	HTA + factori de risc	+1	+21% evenimente CV
Combinația BRA și diuretic				
LIFE ³¹⁷	BB + diuretic	HTA+HVS	-1	-26% AVC
Combinația BCC și diuretic				
ELSA ³³⁶	BB + diuretic	HTA	0	ns
CONVINCE ²³³	BB + diuretic	HTA + factori de risc	0	ns
VALUE ³³⁷	BRA + diuretic	HTA la risc înalt	-2,2	-3% even. CV
COPE ³³⁸	BCC + BB	HTA	+0,7	Ns
Combinația IECA și BCC				
NORDIL ³³⁹	BB + diuretic	HTA	-3	-5% evenim. CV (p=ns)
INVEST ³⁴⁰	BB + diuretic	HTA + HVS	+1	+26% AVC (p<0,001)
ASCOT ³¹⁸	BB + diuretic			
ACCOMPLISH ³²⁷	IECA + diuretic	HTA + HVS	+1	+26% AVC (p<0,001)
Combinația beta-blocant și diuretic				
CAPP ³³⁵	IECA + diuretic	HTA	-3	-5% evenim. CV (p=ns)
LIFE ³¹⁷	BRA + diuretic	HTA + HVS	+1	+26% AVC (p<0,001)
ALLHAT ³¹⁶	IECA + BB	HTA + factori de risc	-2	Ns
ALLHAT ³¹⁶	BCC + BB	HTA + factori de risc	-1	Ns
CONVINCE ²³³	BCC + diuretic	HTA + factori de risc	0	Ns
NORDIL ³³⁹	IECA + BCC	HTA	-3	Ns
INVEST ³⁴⁰	IECA + BCC	HTA + boala coronariană	0	Ns
ASCOT ³¹⁸	IECA + BCC	HTA + factori de risc	+3	+16% ev. CV (p<0,001)
Combinația beta-blocant și BCC				
COPE ³²⁹	BRA + BCC	HTA	-0,7	Ns
Combinația BRA și BCC				
COPE ³²⁹	BCC + diuretic	HTA	-0,7	Ns
COPE ³²⁹	BCC + BB	HTA	-0,8	Ns
COLM ³²⁸	BRA + diuretic	Vârșnic cu HTA	0	Ns

ACCOMPLISH = Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension, ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; BRA = blocai ai receptorului angiotensinei; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BB = betablocant; BCV = boală cardiovasculară; CAPPP = Captopril Prevention Project; BCC = blocant de canal de calciu; 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 = cardiovascular; ELSA = European Lacidipine Study on Atherosclerosis; INVEST = International Verapamil-Trandolapril Study; LIFE = Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension; LVH = left ventricular hypertrophy; NORDIL = Nordic Diltiazem; NS = nesemnificativ; VALUE = Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

terapii multiple [de exemplu studiul *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), în care terapia adăugată unui diuretic, BCC, IECA sau alfa-blocant a fost un beta-blocant, clonidină sau rezerpină].³¹⁶

Cu acesață mențiune, Tabelul 21 arată o varietate de combinații medicamentoase care au fost folosite în cel puțin un braț al unui studiu placebo-controlat și au fost asociate cu un beneficiu semnificativ pe evenimentele cardiovasculare. În studii care compară diferite regimuri (Tabelul 22), toate combinațiile au fost folosite la o proporție mai mare sau mai mică de pacienți, fără diferențe semnificative în ceea ce privește beneficiile. Singurele excepții sunt două studii în care o mare parte dintre pacienți au folosit fie o combinație ARB-diuretic³¹⁷ fie o combinație BCC-IECA,³¹⁸ ambele regimuri fiind superioare unei combina-

ției beta-blocant-diuretic în reducerea evenimentelor cardiovasculare. Cu toate acestea, în alte șase studii (cu șapte comparații), beta-blocantele urmate de diuretic sau diureticele urmate de beta-blocante nu au fost asociate cu o diferență semnificativă în ceea ce privește riscul cardiovascular^{233,234,316,319-321} și combinația beta-blocant - diuretic a fost mai eficientă comparativ cu placebo în trei studii clinice.³²²⁻³²⁴ Ar trebui menționat că folosirea acestei combinații dintre un diuretic și un beta-blocant poate determina apariția mai multor cazuri de diabet zaharat la indivizii susceptibili, comparativ cu alte combinații.³²⁵ Combinația rar folosită dintre un diuretic tiazidic și un diuretic economisitor de potasiu (amilorid) a fost dovedită echivalentă cu tratamentul bazat pe BCC^{310,326} și a fost recent raportat că este asociată cu mai puține efecte adverse metabolice comparativ cu tiazidicele singure

(rată mai mică de hipopotasemie și intoleranță la glucoză).³⁰⁵

Trei studii clinice au comparat direct două combinații diferite, fiecare folosind un blocant al SRA (IECA sau BRA) și un BCC cu alte combinații. În studiul *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)*, combinația IECA-BCC a fost superioară combinației ce conținea același IECA, dar cu un diuretic tiazidic în prevenția evenimentelor cardiovasculare majore, cu toate că nu au existat diferențe între valorile TA din cele două brațe.³²⁷ Acest fapt nu a fost confirmat în studiile *Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients (COLM)*³²⁸ și *Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) trials*,³²⁹ care nu au raportat diferențe semnificative în evenimentele cardiovasculare atunci când a fost comparată combinația blocant al SRA-BCC cu combinația blocant SRA-diuretic tiazidic, dar nici unul din studii nu a avut suficientă putere statistică.

Bazat pe rezultatele RCT, meta-analizelor recente și pe dovezile de eficacitate în scăderea TA, toate cele cinci clase medicamen-toase pot fi combinate în principiu între ele, cu excepția IECA și BRA a căror combinație nu aduce beneficii suplimentare, dar crește riscul efectelor adverse, fiind astfel descurajată. Aceste combinații sunt acum larg disponibile într-o singură tabletă, într-o varietate mare de doze, facilitând astfel simplificarea terapiei, prescripția facilă și creșterea progresivă a dozelor. Combinațiile terapeutice care includ un IECA sau un BRA, fie cu un BCC fie cu un diuretic tiazidic/tiazidic-like sunt complementare pentru că atât BCC cât și diureticele activează SRA, acțiune ce va fi contracarată de combinația lor cu un IECA sau un BRA. Aceste combinații vor limita de asemenea eventualele reacții adverse asociate monoterapiei cu diuretic sau BCC, reducând riscul de hipopotasemie datorat diureticelor și reducând prevalența edemelor gambiere datorate BCC. Aceste combinații asigură de asemenea inhibiția SRA ca parte a strategiei terapeutice, aspect important pentru multe categorii de pacienți (exp. diabeticii, pacienții cu HVS, cu proteinurie).

Alte combinații, cum ar fi BCC și diuretic, au de asemenea dovezi din RCT în favoarea utilizării lor.^{233,329} Acestea sunt mult mai puțin disponibile ca și CTU și nu blochează SRA, ceea ce este de dorit la multe categorii de pacienți.

Beta-blocantele în combinație ar trebui folosite preferential atunci când există o indicație clinică

specific pentru folosirea lor (exp. pacienții cu angina simptomatică, pacienții care necesită controlul frecvenței cardiace, post infarct, ICFer cronică, ca o alternativă la IECA sau BRA la femeile hipertensive tinere care plănuiesc o sarcină sau au potential fertil). Sunt disponibile CTU ce conțin beta-blocante cu un IECA, un BCC sau un diuretic.

7.5.2.2 Rațiunea pentru inițierea terapiei cu o combinație de două medicamente pentru majoritatea pacienților

Așa cum este discutat mai sus și cum este subliniat în acest ghid, cu scopul de a obține o TA țintă <130/80 mmHg, majoritatea pacienților va avea nevoie de o combinație medicamentoasă. Inițierea terapiei cu o CTU este mai eficientă în scăderea TA decât monoterapia, chiar și combinația unor doze mici este mai eficientă decât monoterapia în doza maximă.³⁴¹ Combinațiile medicamentoase țintesc mai multe mecanisme, cum ar fi blocarea SRA și inducerea vasodilatației și/ sau diurezei, reduc heterogenicitatea răspunsului TA la tratamentul inițial și oferă un răspuns mai mare la doza administrată decât a fost observat prin creșterea progresivă a dozei unui singur medicament.³⁴² În final, CTU din două medicamente ca terapie inițială s-a dovedit a fi sigură și bine tolerată, fără sau cu un mic risc de creștere a episoadelor hipotensive,³⁴¹ chiar și atunci când este administrată pacienților cu HTA grad I,³⁴³ la care efectele adverse care să ducă la întreruperea tratamentului sunt rare.²⁹⁴

Deși niciun RCT nu a comparat prognosticul CV între administrarea inițială a unei CTU și monoterapie, dovezile observaționale sugerează că timpul necesar pentru a atinge controlul TA este un determinant important al rezultatelor clinice, în special pentru pacienții la risc înalt, un timp mai scurt fiind asociat cu un risc mai mic.³⁴⁴ Există dovezi în ceea ce privește populația hipertensivă care arată că, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat inițial monoterapie, pacienții care au primit CTU de două medicamente au prezentat un control mai bun al tensiunii arteriale după un an.^{341,345} Acest lucru se întâmplă pentru că probabil administrarea de CTU inițial este asociată cu o mai bună aderență la terapie pe termen lung³⁴⁶ și pentru că administrarea inițială a două medicamente previne inerția terapeutică (ezitarea sau eșecul în a crește tratamentul de la unul la mai multe medicamente atunci când HTA nu este controlată).³⁴⁷ Studiile de cohortă pe populații mari din practica clinică curentă au demonstrat că inițierea terapiei combinate se asociază cu o rată mai mică a întreruperilor și pa-

cienții prezintă un risc mai mic de evenimente cardio-vasculare decât la administrarea inițială a unei monoterapii, urmată de creșterea treptată a numărului de medicamente.^{312,346} Desfășurarea acestor studii în condiții de practică medicală curentă este relevantă în special pentru a analiza adevăratul impact al strategiilor terapeutice asupra aderenței și inerției terapeutice, ceea ce ar putea fi dificil de reprodus într-un RCT convențional, în care motivația personalului și a pacienților și monitorizarea tratamentului sunt foarte diferite de practica obișnuită. Din acest punct de vedere, rezultatul acestor studii din viața reală în ceea ce privește impactul administrării inițiale de CTU asupra aderenței, controlului TA și prognosticului CV ar putea fi de o relevanță deosebită.³⁴⁸

În ghidul actual a fost considerată strategia în trepte a tratamentului HTA, care a fost interpretată ca o recomandare de monoterapie ca terapie inițială pentru majoritatea pacienților, reflectând practica curentă. De fapt, ghidul anterior oferea posibilitatea inițierii terapiei combinate pentru pacienții cu HTA grad 2 sau 3, sau la pacienții la risc înalt sau foarte înalt. Cu alte cuvinte, monoterapia inițială a fost recomandată doar la pacienții cu HTA grad 1 și pentru pacienții la risc scăzut sau moderat. Așadar, în realitate, schimbarea subliniată în acest ghid este subtilă. Cu toate acestea, normalizarea conceptului de inițiere a terapiei cu CTU din două medicamente pentru majoritatea pacienților hipertensivi probabil va avea un efect major asupra practicii clinice și asupra vitezei și calității controlului TA. Recunoștem că unii pacienți cu HTA grad 1 sau 2 își vor atinge țintele terapeutice cu monoterapie, dar acest lucru este improbabil la pacienții cu TAS inițială >150 mmHg care ar necesita o reducere a TA ≥20 mmHg. Cu atât mai mult, posibilitatea de inițiere a terapiei cu CTU de două medicamente în doză mică, chiar și la pacienții cu HTA grad 1 cu risc scăzut sau moderat, este sprijinită de reducerea evenimentelor cardiovasculare obținută prin administrarea de CTU la pacienții cu HTA grad 1 în studiul HOPE-3.²¹² La pacienții cu TA normal-înaltă și risc cardiovascular mare sau la pacienții vârstnici, fragili, inițierea monoterapiei ar putea fi adecvată, deoarece numai o reducere mică a TA este necesară pentru a atinge valorile țintă în cazul celor cu TA normal-înaltă, iar în cazul pacienților vârstnici, sensibilitatea baroreceptorilor este adesea scăzută și riscul de hipotensiune este mai mare.

7.5.2.3 Creșterea tratamentului la combinația formată din trei medicamente

Studiile sugerează că o combinație de două medicamente va controla TA la aproximativ două treimi

dintre hipertensivi.³⁴¹ Pentru acei pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată de această combinație, opțiunea logică este să creștem tratamentul la combinația formată din trei medicamente: de obicei un blocant al SRA, un BCC și un diuretic. Studiile sugerează că o combinație de trei medicamente ar trebui să controleze TA la >80% dintre pacienți.^{349,350} Această rată de control al TA este mult mai mare ca rata de control actuală a HTA la nivel european la pacienții tratați. Nu recomandăm combinația de trei medicamente ca terapie inițială.

7.5.2.4 Raționamentul pentru combinația în doză fixă ca terapie obișnuită pentru tratamentul HTA

Ghidul ESH/ESC 2013¹⁷ favoriza folosirea combinației de două medicamente antihipertensive într-o singură pastilă, reducerea numărului de pastile administrate zilnic îmbunătățind aderența și crescând rata de control a HTA.^{346,351} Această recomandare este susținută de ghidul actual. Este de asemenea susținută de datele din studiile recente ce au folosit diverse metode de a evalua aderența la tratament, inclusiv dozarea medicației antihipertensive în urină și în sânge^{352,353} și estimări cum ar fi numărarea pastilelor sau reînnoirea rețetei, care, deși indirecte, permit măsurarea aderenței pe un timp mai îndelungat, fiind apreciată așadar natura dependentă de timp a acesteia.^{347,357} Aceste studii au arătat fără îndoială că există o relație invers proporțională între numărul de pastile și probabilitatea aderenței la tratament. Abordarea recomandată este acum facilitată de existența mai multor CTU cu o varietate de doze, ceea ce elimină dezavantajul adesea invocat al acestei terapii (imposibilitatea creșterii dozei unui medicament independent de celălalt). De asemenea, CTU disponibile pe scară largă conțin combinații între clasele medicamentoase majore recomandate de ghidul prezent. Avantajul major al CTU ca și abordare terapeutică inițială a hipertensiunii este că pacienții pot avansa de la 1, 2 sau 3 medicamente rămânând în același timp pe un regim terapeutic simplu, cu o singură pastilă, crescând astfel aderența la tratament și probabilitatea atingerii valorilor țintă. O asemenea abordare are potențialul de a dubla rata de control a HTA la pacienții tratați de la nivelul prezent de aproximativ 40%. Deși în prezent disponibilitatea CTU care conțin două medicamente este în mare măsură limitată la un blocant al SRA combinat fie cu un BCC fie cu un diuretic, este de dorit dezvoltarea unei game cât mai largi de pastile cu un cost scăzut, conținând diverse combinații medicamentoase în funcție de necesitățile clinice ale pacienților.

Pastilele conținând mai multe medicamente (polypills) au fost dezvoltate de asemenea ca și CTU ce au în componență unul sau mai mulți agenți antihipertensivi cu o statină și aspirină în doză mică, cu raționamentul că pacienții hipertensivi sunt adesea la risc cardiovascular înalt și beneficiază de pe urma terapiei cu statină. Studiile de bioechivalență sugerează că atunci când sunt combinați într-o singură pastilă, agenții terapeutici își mențin întreg efectul, sau cea mai mare parte a acestuia.³⁵⁵ Cu atât mai mult, studiile desfășurate în prevenția secundară, în special la pacienții cu un infarct miocardic în antecedente, au arătat că utilizarea polypill-ului este însoțită de o aderență mai bună la tratament comparativ cu folosirea medicamentelor separate.³⁵⁶ Ghidul ESC pentru managementul infarctului miocardic recomandă folosirea polypill-ului pentru a îmbunătăți aderența pe termen lung la medicația prescrisă (clasa IIa, nivel B).³⁵³ Nu există date disponibile în ceea ce privește prevenția primară la pacienții hipertensivi. Avantajul simplificării tratamentului și al aderenței crescute sugerează ca folosirea polypill-ului ar putea fi considerată la pacienții cu HTA ca terapie de substituție, atunci când eficiența fiecărei component a fost anterior stabilită prin administrarea lor în tablete separate.³⁵⁵

7.5.2.5 Creșterea suplimentară a medicației antihipertensive

În cazul în care TA rămâne necontrolată cu o combinație de trei medicamente, pacientul este încadrat ca având hipertensiune rezistentă, presupunând că au fost excluse cauzele secundare de HTA și aderența slabă la tratament și că valorile crescute ale TA au fost confirmate prin măsuratori repetate la cabinet, prin MDTA sau MATA (vezi secțiunea 8.1). Asemenea pacienți ar trebui referiți pentru evaluare unui specialist. Opțiuni terapeutice adiționale includ adăugarea unei doze mici de spironolactonă (25-50 mg/zi)³¹⁰ sau a unui alt diuretic adițional [amilorid în doză mare 10-20 mg zilnic,³⁵⁷ doze mari de tiazidice sau tiazidic-like, diuretic de ansă la pacienții cu afectarea funcției renale (RFG_e <45 mL/in/m²)], beta-blocante, alfa-blocante, agenți cu acțiune centrală (exp. clonidina), sau, rareori, minoxidil. (vezi secțiunea 8.1).

7.5.3 Algoritmul tratamentului medicamentos in hipertensiune

Reflectând asupra informațiilor menționate anterior și recunoscând necesitatea urgentă de abordare a factorilor care contribuie la controlul inadecvat al TA la pacienții hipertensivi în tratament (vezi secțiunea 7.5.1), algoritmul medicamentos a fost dezvoltat pen-

tru a oferi o recomandare simplă și pragmatică a tratamentului HTA bazată pe câteva recomandări cheie:

- (i) Inițierea tratamentului la majoritatea pacienților cu o combinație în doză fixă care conține două medicamente pentru a îmbunătăți viteza, eficacitatea și predictibilitatea controlului TA.
- (ii) Combinațiile preferate de două medicamente sunt reprezentate de un blocant al SRA cu un BCC sau un diuretic. Un beta-blocant în combinație cu un diuretic sau orice altă clasă din cele majore reprezintă o alternativă. În condițiile în care există indicație specifică pentru beta-blocant, ex. angina, post-infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau controlul frecvenței cardiace.
- (iii) Monoterapia se utilizează la pacienții cu hipertensiune grad I cu risc scăzut și TAS <150 mmHg, pacienți cu risc foarte înalt și valori tensionale normal-înalte sau la pacienți vârstnici țarați.
- (iv) Utilizarea unei CTU care conține trei clase de antihipertensive: un blocant SRA, un BCC și un diuretic dacă TA nu este controlată de CTU care conține două medicamente.
- (v) Adăugarea spironolactonei în schemă pentru tratamentul hipertensiunii rezistente, dacă nu este contraindicată (vezi secțiunea 8.1.4).
- (vi) Utilizarea altor clase de antihipertensive în cazurile rare în care TA rămâne necontrolată cu tratamentele mai sus menționate.
- (vii) Informații despre disponibilitatea și dozele recomandate pentru fiecare medicament, precum și pentru combinațiile în doză fixă sau combinațiile libere pot fi găsite în formularele naționale.

Acest algoritm se bazează pe cele cinci clase majore de antihipertensive: inhibitorii ECA, BRA, BCC, diureticele tiazidice sau tiazid-like și beta-blocante. Algoritmul recomandă ca terapia inițială pentru majoritatea pacienților să fie reprezentată de combinația a două antihipertensive, ideal într-o CTU. Algoritmul de bază pentru tratamentul HTA necomplicate este redat în Figura 4, iar variațiile acestuia sunt specificate în Figurile 5-8. Țintele terapeutice recomandate pentru pacienții hipertensivi tratați sunt redată în Tabelul 23.

Strategia terapeutică pentru pacienții cu hipertensiune ar trebui să se bazeze pe algoritmul sus menționat (Figurile 4-8) dacă nu există contraindicații la clasele de medicamente antihipertensive (Tabel 20), sau sunt prezente condiții sau patologii asociate care necesită modificări specifice medicamentoase cum sunt specificate în recomandările următoare.

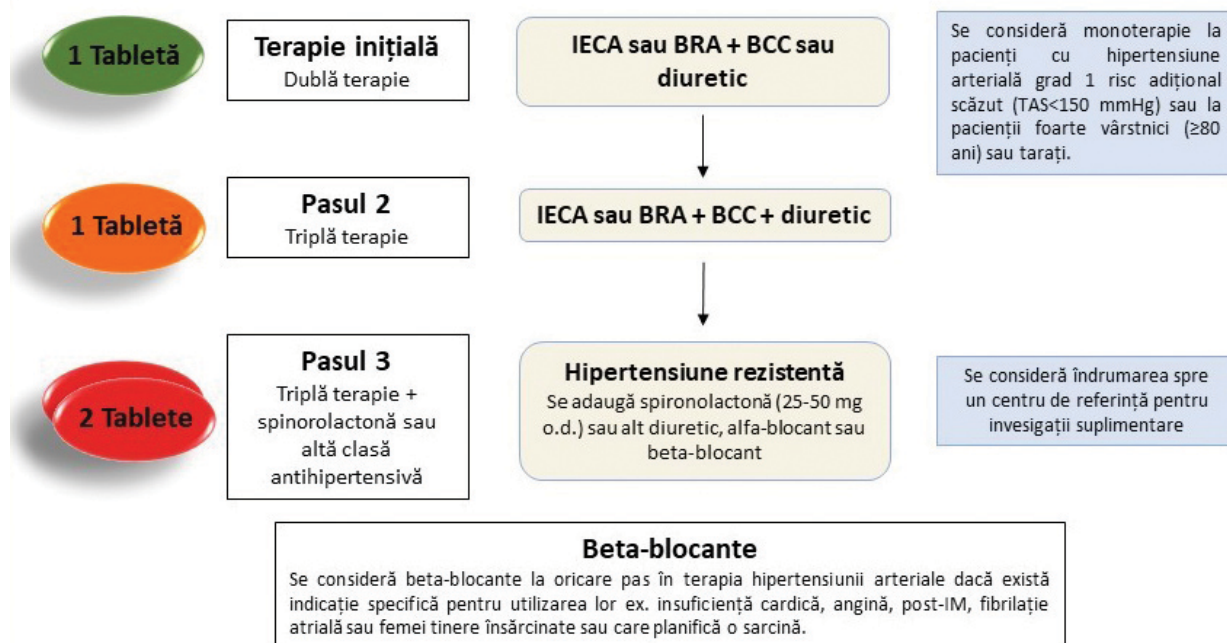


Figura 4. Algoritmul terapeutic de bază al hipertensiunii necomplicate. Algoritmul se poate aplica și majorității pacienților cu AOTMH, boală cerebrovasculară, diabet, sau BAP. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune; IM = infarct miocardic, BAP = boală arterială periferică; o.d. = omnie die (o dată pe zi).

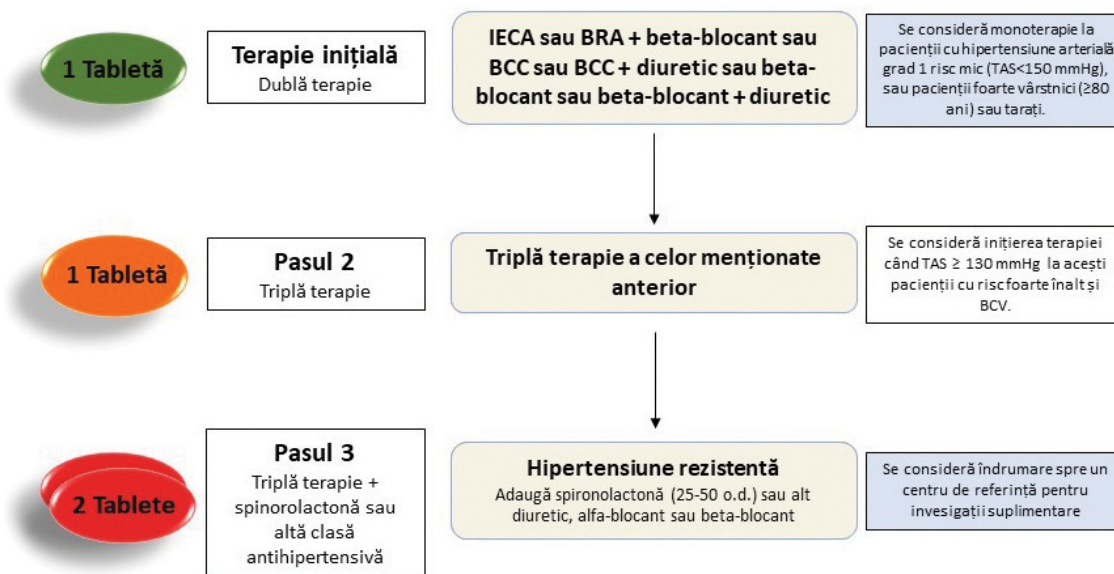


Figura 5. Strategia terapeutică pentru hipertensiune și boală coronariană ischemică. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; TA = tensiune arterială; BCV = boală cardio-vasculară; o.d. = omnie die.

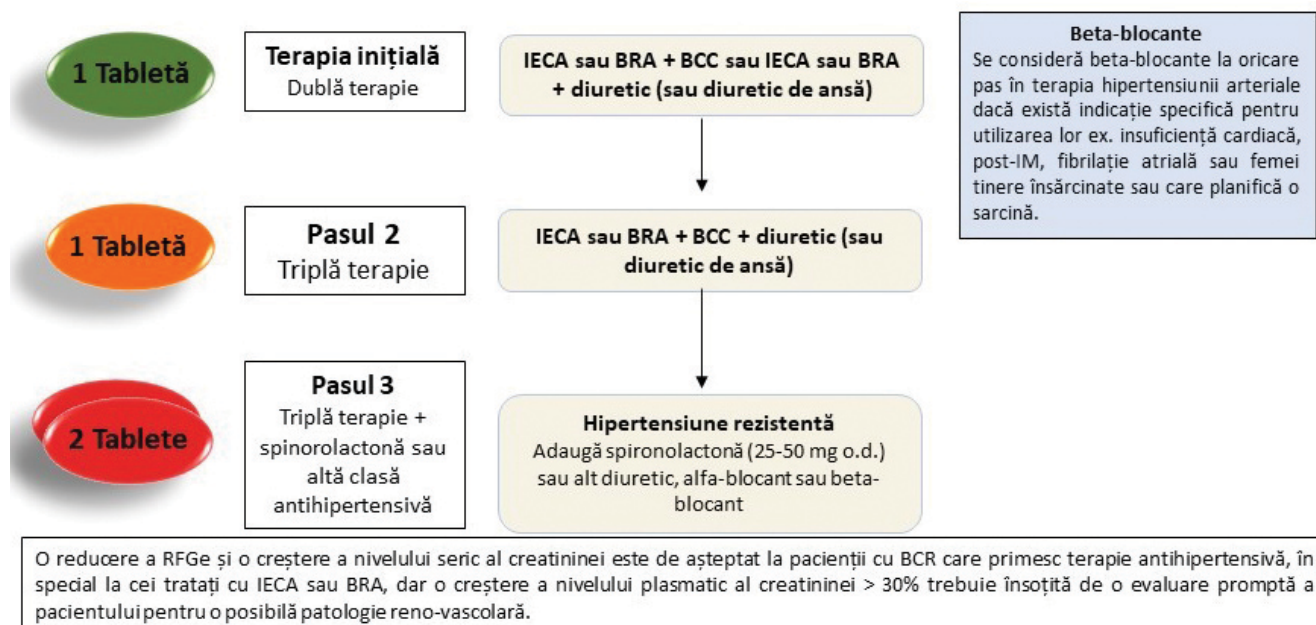


Figura 6. Strategia terapeutică pentru hipertensiune și boală coronariană ischemică. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; TA = tensiune arterială; BCV = boală cardio-vasculară; o.d. = omnie die.



Figura 7. Strategia terapeutică pentru hipertensiune și boală cronică de rinichi. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi, eRFG = rata de filtrare glomerulară estimată; IM = infarct miocardic; o.d. = omnie die;

^a BCR este definită ca eRFG <60 ml/min/1,72m² cu sau fără proteinurie.

^b Se utilizează diureticele de ansă când eRFG <30 ml/min/1,72 m², deoarece diureticele tiazidice/tiazidic-like sunt mai puțin eficiente/ineficiente când eRFG scade sub acest nivel.

^c Atenție: Risc de hiperpotasemie la adăugarea spironolactonei, mai ales când eRFG <45 ml/min/1,72 m² sau K⁺ bazal ≥4,5 mmol/L.

7.6 Tratamentul hipertensiunii bazat pe dispozitive medicale

S-au dezvoltat diferite terapii bazate pe dispozitive medicale, în special pentru tratamentul hipertensiunii rezistente, ce vor fi discutate în continuare.

7.6.1 Stimularea baroreceptorilor carotidieni (pacemaker și stent)

Stimularea baroreceptorilor carotidieni sau terapia de amplificarea baroreflexă – externă printr-un generator de puls sau internă via un dispozitiv implantat

proiectat pentru a crește deformarea la nivelul bulbului carotidian – poate reduce TA la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Un RTC cu prima generație de generatoare de puls implantabile au indicat o eficacitate susținută a reducerii TA (și inhibiția sistemului nervos simpatic), dar cu anumite rețineri în legătură cu siguranța procedurală și rezultate pe termen lung.³⁵⁸ O a doua generație de dispozitive unilaterale au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți siguranța și a susține eficacitatea. O comparație între cele două sis-

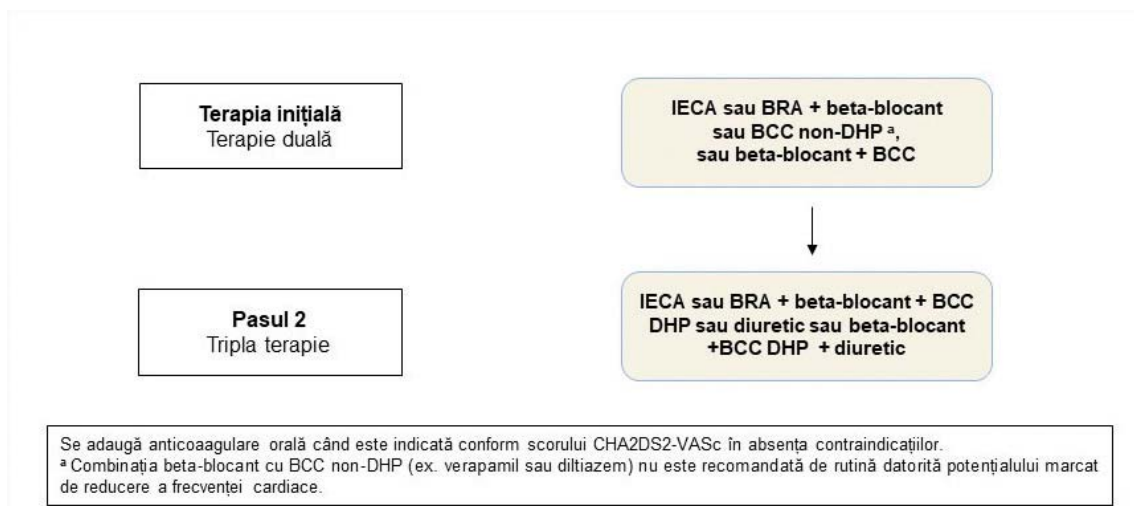


Figura 8. Strategia terapeutică pentru hipertensiune și fibrilație atrială. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți receptorilor angiotensinei; BCC = blocant de canal de calciu; CHA2DS2-VASc = insuficiență Cardiacă, Hipertensiune, Vârsta ≥ 75 (X2), Diabet, Accident vascular cerebral (x2) – Boala vasculară, Vârsta 65-74 și Sexul (feminin); DHP = dihidropiridine;
a BCC non-DHP (ex. verapamil sau diltiazem).

Tabelul 23. Țintele terapeutice recomandate funcție de TA măsurată la cabinet

Grupa de vârstă	Valorile țintă TAS la cabinet (mmHg)					Valorile țintă TAD la cabinet (mmHg)
	Hipertensiune	+ Diabet	+ BCR	+ BCI	+ AVCa/AIT	
18-65 ani	Ținta la 130 sau mai mică dacă este tolerată Nu <120	Ținta la 130 sau mai mică dacă este tolerată Nu <120	Ținta <140 până la 130 dacă este tolerată	Ținta la 130 sau mai mică dacă este tolerată Nu <120	Ținta la 130 sau mai mică dacă este tolerată Nu <120	70-79
65-79 anib	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 Dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	70-79
≥ 80 anib	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	Ținta 130-139 dacă este tolerată	70-79
Valorile țintă TAD la cabinet (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

BCI = boală coronariană ischemică; BRC = boală cronică de rinichi (include BCR diabetică și non-diabetică); TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică; AIT = accident ischemic tranzitor; AVC = accident vascular cerebral.
a Se referă la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral, nu se referă la valorile ținta ale TA după un accident vascular cerebral acut.
b Deciziile în privința tratamentului și valorile tensionale țintă ar putea fi modificate la pacienții vârstnici care sunt fragili și independenți.

teme (prima și a doua generație) a relevat că TA la 12 luni post-implant a fost similară, cu un profil de siguranță mai bun la dispozitivul de a doua generație,³⁵⁹ însă niciun RTC nu este valabil momentan pentru dispozitivele de a doua generație. Alți factori de luat în considerare sunt costul ridicat și complexitatea al intervenției chirurgicale. Aceștia au condus la dezvoltarea unui dispozitiv endovascular de amplificare baroreflexă folosind un dispozitiv similar cu stent-ul proiectat pentru a întinde bulbul carotidian și a crește sensibilitatea baroreflexă. Date preliminare din studiile umane au arătat eficacitatea în scăderea TA a acestei abordări,³⁶⁰ dar datele din RCT-urile în desfășurare

sunt necesare pentru a înțelege eficacitatea și siguranța pe termen lung.

7.6.2 Denervarea renală

Raționamentul pentru denervarea renală se datorează importanței influențelor sistemului nervos simpatic la nivelul rezistenței vasculare renale, al eliberării reninei și reabsorbției de sodiu,³⁶¹ al tonusului simpatic crescut la nivelul rinichilor și la nivelul altor organe la hipertensivi,³⁶¹ efectului presor al fibrelor aferente renale documentat pe animale de laborator.³⁶² Denervarea renală bazată pe cateter folosind radiofrecvență, ultrasonografie sau injectarea perivasculară de agenți neurotoxici cum ar fi alcoolul a fost

Strategia terapeutică medicamentoasă în hipertensiune		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Dintre toate medicamentele antihypertensive, IECA, BRA, beta-blocantele, BCC și diuretice (tiazidice și tiazidice-like cum ar fi clortalidona și indapamida) au demonstrat reducerea eficientă a TA și a evenimentelor CV în RTC și astfel sunt indicate ca strategii de bază a tratamentului antihypertensiv. ²	I	A
Terapia combinată este recomandată pentru majoritatea hipertensivilor ca terapie inițială. Combinațiile preferate ar trebui să conțină un blocant al SRA (fie un IECA fie un BRA) cu BCC sau un diuretic. Alte combinații ale celor cinci clase de antihypertensive majore pot fi folosite. ^{233,318,327,329,341-345}	I	A
Este recomandat ca beta-blocantele să fie combinate cu oricare altă clasă majoră dacă există situații clinice specifice de exp. angina, post-IM, insuficiență cardiacă sau controlul frecvenței cardiace. ^{300,341}	I	A
Este recomandat să se inițieze terapia antihypertensivă cu o combinație de două medicamente, preferabil o combinație în doză fixă (CTU). Excepțiile sunt reprezentate de pacienții vârstnici fragili și cei cu risc scăzut și hipertensiune grad I (mai ales dacă TAS <150 mmHg). ^{342,346,351}	I	B
Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată ^c cu combinația dublă, tratamentul să fie intensificat la tripla combinație, de obicei un blocant SRA împreună cu un BCC și un diuretic tiazidic/ tiazidic-like, preferabil o CTU. ^{349,350}	I	A
Este recomandat ca, dacă TA nu este controlată ^c cu tripla combinație, tratamentul să fie intensificat cu adăugarea spironolactonei sau, dacă nu este tolerată, cu alt diuretic cum ar fi amilorid sau doze crescute de alt diuretic, beta-blocant sau alfa-blocant. ³¹⁰	I	B
Combinația a doi blocanți ai SRA nu este recomandată. ^{291,298,299}	III	A

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie; BRA = blocanții receptorilor angiotensinei; TA = tensiune arterială; BCC = blocant al receptorului de calciu; CV = cardiovascular; SRA = sistem renin-angiotensină; RTC = trialuri clinice randomizate; TAS = tensiune arterială sistolică; CTU = combinație în doză fixă.

^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de recomandare;
^c Aderența ar trebui verificată.

introdusă ca tratament minim invaziv opțional pentru pacienții cu hipertensiune rezistentă.³⁶³ Evidențele clinice ale denervării renale ca tehnică eficientă de scădere a TA sunt însă conflictuale. Diverse studii observaționale, registre naționale și internaționale³⁶⁴ susțin eficacitatea scăderii TA prin tehnica denervării renale raportată în trialurile Symplicity HTN-1 și HTN-2.⁷ O reducere a activității simpatice după denervarea renală a fost de asemenea observată.³⁶⁵ Două RTC cu procedură de control sham placebo^{367,368} au eșuat în a demonstra superioritatea denervării renale în comparație cu procedura sham, dar au confirmat siguranța procedurii. Un alt trial clinic, *Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN)*,³⁶⁹ a relevat superioritatea denervării renale în combinație cu farmacoterapia optimizată în comparație doar cu farmacoterapia. Studiul PRAGUE-15³⁷⁰ a documentat efecte similare între denervarea renală și farmacoterapia optimizată (în principal adăugând spironolactonă) cu respectarea eficacității reducerii TA, dar ultima a fost asociată cu efecte adverse mai frecvente și cu o rată de întrerupere mai mare. În afară de hipertensiunea rezistentă, rezultatele provizorii despre primii 80 de pacienți tratați prin denervare renală, dar fără istoric de terapie antihypertensivă au relevat un efect modest al denervării renale vs sham control la MATA pe 24 h după 3 luni.³⁶⁶ Acest studiu este încă în desfășurare.

Evaluarea eficacității denervării renale a fost o provocare deoarece procedura trebuia să fie aplicată la o populație cu probabilitate mare de răspuns terapeutic. Acest lucru este complicat de: (i) complexitatea

fiziopatologiei hipertensiunii; (ii) lipsa aplicabilității clinice a măsurătorilor activității simpatice; (iii) absența factorilor de prognostic pe termen lung ai răspunsului de reducere a TA după denervarea renală; (iv) lipsa markerilor fiabili privind succesul procedural pentru a stabili dacă denervarea a fost obținută.³⁷¹ Există dovezi care indică că hipertensiunea sistolică izolată, caracterizată de rigiditate aortică crescută, este asociată cu răspuns limitat la denervarea renală^{372,373} și a stimulării baro-receptorilor (vezi mai sus). Cu excepția rarelor complicații legate de procedura de cateterizare (complicații la locul de acces, disecție vasculară, etc.), nu au fost raportate complicații majore sau deteriorări ale funcției renale.

Rămân multe necunoscute în legătura cu rolul denervării renale în afara studiilor clinice; procedura ar trebui efectuată la pacienți atenți selecționați în centre specializate în hipertensiune de către operatori experimentați.

7.6.3 Crearea unei fistule arterio-venoase

Anastomoza arterio-venoasă iliacă centrală crează o legătură cu calibru fix (4 mm) între artera iliacă externă și vena omonimă utilizând un dispozitiv asemănător stentului (cuplaj arterio-venos ROX).^{374,375} Desfășurarea dispozitivului poate fi verificată și este reversibilă, rezultând în orientarea sângelui arterial (0,8-1 L/min) în circuitul venos cu scăderea imediată, verificată a TA.^{374,375} Efectul de scădere a TA prin fistula arterio-venoasă a fost observat pentru prima dată într-un studiu care a inclus pacienți cu boală pulmonară cronică obstructivă (BPOC), unde s-a observat o

îmbunătățire moderată a testului de mers 6 minute.³⁷⁶ În trialul ROX CONTROL HTN, pacienții cu hipertensiune rezistentă au fost randomizați pentru terapie standard sau pentru inserția unui cuplaj arterio-venos în combinație cu terapie standard.³⁷⁷ La 6 luni TA la cabinet și MATA/24h au fost semnificativ reduse în grupul cuplaj comparativ cu grupul control. Anumite aspecte de siguranță trebuie luate în considerare. Stenoza venoasă ipsilaterală, care necesită venoplastie și/sau stentare a apărut la 29% din pacienți. Nu au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă dreaptă sau insuficiență prin debit cardiac crescut după implantarea dispozitivului pe termen scurt, urmărirea pe termen lung fiind însă necesară.^{377,378}

7.6.4 Alte dispozitive

Corpul carotidian este localizat la bifurcația arterei carotide comune. Este inervat de fibre din nervul vag prin ganglionul cervical și de nervul sinusului carotidian.³⁷⁹ Stimularea corpului carotidian crește tonusul simpatic, având ca și consecință creșterea TA și a ventilației/min. Rezecția chirurgicală a corpului carotidian este asociată cu reducerea TA³⁸⁰ și hiperstimularea excesivă la pacienții cu insuficiență cardiacă.³⁸¹ Dispozitive pentru modificarea corpului carotidian endovascular prin ablație ghidată prin ultrasunete au fost dezvoltate și sunt în curs de investigare.

Pe scurt, terapia bazată pe dispozitive pentru hipertensiunea arterială este un domeniu în plină desfășurare. Mai multe studii control sunt necesare înainte ca terapiile bazate pe dispozitive să fie recomandate de rutină în tratamentul hipertensiunii în afara studiilor clinice.

8. HIPERTENSIUNEA ÎN SITUAȚII SPECIFICE

8.1 Hipertensiunea rezistentă

8.1.1 Definiția hipertensiunii rezistente

Hipertensiunea arterială este definită ca rezistentă la tratament atunci când, aplicând strategia terapeutică recomandată, nu se obține reducerea valorilor TAS

și TAD la cabinet <140 mm Hg și/sau <90 mm Hg și, respectiv, controlul inadecvat al TA este demonstrat prin MATA sau MDTA la pacienții cu aderență la tratament confirmată. Strategia terapeutică recomandată trebuie să includă măsuri adecvate ale stilului de viață și tratament la doze optime indicate sau cel mai bine tolerate de pacienți, din trei sau mai multe clase antihipertensive, care trebuie să includă un diuretic, tipic un IECA sau un BRA și un BCC. Hipertensiunea pseudo-rezistentă (vezi mai jos) și cauzele secundare de hipertensiune trebuie să fi fost excluse (vezi secțiunea 8.2).

Studiile privind prevalența hipertensiunii rezistente sunt limitate de variația definițiilor utilizate, dar sunt raportate prevalențe între 5-30% la pacienții cu hipertensiune în tratament. În urma aplicării unei definiții stricte (vezi mai sus) și excluzând cauzele de HTA pseudo-rezistentă (vezi secțiunea 8.1.2), adevărata prevalență este cel mai probabil <10% în rândul pacienților în tratament. Pacienții cu hipertensiune rezistentă au un risc crescut de AOTMH, BCR și evenimente CV premature.³⁸²

8.1.2 Hipertensiunea pseudo-rezistentă

Există câteva cauze posibile de hipertensiune rezistentă care trebuie evaluate și excluse înainte de a stabili diagnosticul de hipertensiune rezistentă:

- 1. Aderența scăzută la medicația prescrisă** este o cauză frecventă de HTA pseudo-rezistentă, aparând la ≤50% din pacienții care au fost monitorizați și are directă legătură cu numărul de tablete prescrise³¹⁵ (vezi secțiunea 10).
- 2. Fenomenul de halat alb** (TA la cabinet este crescută, dar este controlată prin MATA și MDTA) nu este rară la acești pacienți, prin urmare și recomandarea este de a verifica acest tip de hipertensiune cu MATA sau MDTA înainte de a stabili diagnosticul de hipertensiune rezistentă.
- 3. Tehnica de măsurare a TA la cabinet deficitară**, inclusiv utilizarea unor manșete care sunt prea mici comparativ cu circumferința brațului, poate determina rezultate fals crescute ale TA.
- 4. Calcificare marcată a arterei brahiale**, în special la pacienții vârstnici cu artere intens calcificate.
- 5. Inerția clinicianului** prin recomandarea dozelor inadecvate sau a combinațiilor nepotrivite de medicamente antihipertensive.

Terapie bazată pe dispozitive		
Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Utilizarea terapiilor bazate pe dispozitive nu este recomandată de rutină în tratamentul HTA, în afara studiilor clinice și RTC, până când nu există alte dovezi disponibile despre siguranța și eficacitatea lor. ^{367,368}	III	B
<small>RTC= trialuri randomizate și controlate. ^a Clasa de recomandare; ^b Nivel de evidență.</small>		

Alte cauze de hipertensine rezistentă

1. Factori care țin de stilul de viață, cum ar fi obezitatea sau creșterile semnificative în greutate, consum excesiv de alcool și aportul crescut de sodiu.
2. Consum de substanțe vasopresoare sau care induc retenție de sodiu, medicație prescrise pentru altă patologie, remedii naturiste sau substanțe recreaționale (cocaină, steroizi anabolizanți, etc.) (vezi Tabel 24).
3. Apneea obstructivă de somn (de obicei, dar nu obligatoriu, asociată cu obezitatea).
4. Forme de hipertensiune secundară nediagnosticate (vezi secțiunea 8.2).
5. Afectare de organ țintă mediate de HTA avansată, în special BCR sau rigiditatea arterelor mari.

Hipertensiunea rezistentă este asociată cu vârsta înaintată (în special >75 ani), sexul masculin, rasa neagră africană, valoarea tensionale ridicate încă de la diagnosticul HTA, cea mai mare valoare tensională din viața pacientului, prezentări frecvente la medic, obezitate, diabet, afectare aterosclerotică și AOTMH, BCR, scorul de risc coronarian Framingham la 10 ani >20%.^{383,384}

8.1.3 Abordarea diagnostică a hipertensiunii arteriale rezistente

Diagnosticul de hipertensiune rezistentă necesită informații detaliate despre:

1. Istoricul medical al pacientului, inclusiv date despre stilul de viață, consumul de alcool și de sare, medicamente și substanțe care ar putea interacționa, detalii despre somn.

2. Medicația și dozele de antihipertensive.
3. Examen clinic orientat spre identificarea prezenței AOTMH sau a semnelor de hipertensiune secundară.
4. Confirmarea rezistenței la tratament folosind tehnici de măsurare în afara cabinetului (ex. MATA sau MDTA).
5. Investigații paraclinice pentru a determina posibile anomalii electrolitice (hipopotasemie), factori de risc asociați (diabet), afectare de organ (disfuncție renală avansată), și hipertensiune secundară.
6. Confirmarea aderenței la terapia antihipertensivă.

Pacienții trebuie să fie verificați pentru o cauză de hipertensiune secundară, în special hiperaldosteronism primar³⁸⁶ sau stenoză aterosclerotică de arteră renală, mai ales pacienții vârstnici sau cei cu BCR. Aderența deficitară la tratament trebuie luată în considerare, dar identificarea în practica medicală obișnuită este dificil de realizat.³⁸⁷ Unele metode sunt ușor de utilizat, dar oferă informații limitate (ex. chestionare standardizate), alte metode care apreciază nivelul seric sau urinar al medicamentelor sunt promițătoare, dar nu sunt încă disponibile pe scară largă.³⁸⁸ Alte metode includ măsurarea TA imediat după ingestia tabletelor,³⁸⁹ care a fost folosită în trialuri clinice,³⁹⁰ dar cu aplicabilitate dificil de realizat în practica medicală de rutină.

8.1.4 Tratamentul hipertensiunii rezistente

Tratamentul eficient combină modificări ale stilului de viață (mai ales reducerea aportului de sare), întreruperea substanțelor care interferează cu medicația antihipertensivă și adăugarea secvențială a claselor de

Tabelul 24. Caracteristicile HTA rezistente, cauze secundare și factori agravanți (adaptat din referință³⁸⁵)

Caracteristicile pacienților cu hipertensiune rezistentă	Cauze de hipertensiune secundară rezistentă	Medicamente sau substanțe cu potențial hipertensiv
Demografice <ul style="list-style-type: none"> • Vârstnici (în special >75 ani) • Obezitate • Mai frecvent în populația de culoare • Exces alimentar de sodiu • Valori TA de bază crescute și istoric de hipertensiune necontrolată 	Cauze frecvente <ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronism primar • Afectare aterosclerotică renovasculară • Apnee în somn • BCR 	Medicamente prescrise <ul style="list-style-type: none"> • Anticoncepționale orale • Agenți simpatomimetici (ex. decon-gestivante nazale) • Antiinflamatorii nesteroidiene • Ciclosporina • Eritropoietina • Steroizi (ex. prednisolone, hidroclorizon) • Unele terapii antineoplazice
Comorbidități asociate <ul style="list-style-type: none"> • AOTMH: HVS și/sau BCR • Diabet • Afectare aterosclerotică vasculară • Rigiditate aortică și HTA sistolică izolată 	Cauze rare <ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitom • Displazie fibromusculară • Coarctarea de aortă • Sindrom Cushing • Hiperparatiroidism 	Medicamente fără prescripție <ul style="list-style-type: none"> • Substanțe recreaționale (ex. cocaina, amfetamine și steroizi anabolizanți) • Ingestia excesivă de liquorice • Remedii naturiste (ex. efedra și ma-huang)

TA = tensiune arterială; BCR = boala cronică de rinichi; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune; HVS = hipertrofie ventriculară stângă.

Hipertensiunea rezistentă		
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b
<p>Este recomandat ca hipertensiunea să fie definită ca rezistentă la tratament (hipertensiune rezistentă) când:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dozele optime (sau dozele cel mai bine tolerate) din strategia terapeutică adecvată, care trebuie să includă un diuretic (tipic IEC sau BRA cu un BCC și un diuretic tiazidic/tiazidic-like) nu reușesc să reducă valorile măsurate în cabinet ale TAS, respectiv TAD la <140 mmHg și/sau <90 mmHg; și • Controlul inadecvat la TA este confirmat prin MATA și MDTA; și • După excluderea diferitelor cauze de hipertensiune pseudo-rezistentă (în special aderența scăzută la medicație) și hipertensiune secundară. 	I	C
<p>Tratamentul recomandat al hipertensiunii rezistente este:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri ale unui stil de viață adecvat, în special restricția de sodiu.³⁹⁵ • Adăugarea unei doze mici de spironolactonă^c la tratamentul existent;^{310,392,394} • Sau adăugarea unui alt diuretic dacă există intoleranță la spironolactonă, cum ar fi eplerenonă, amilorid, doză crescută de diuretic tiazidic/tiazidic-like, sau a unui diuretic de ansă^{d,357} • Sau adăugarea de bisoprolol sau doxazosin.³¹⁰ 	I	B
<p>MATA= monitorizare automată a tensiunii arteriale; IEC = inhibitor al enzimei de conversie; BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; TA = tensiune arterială; BCC = blocant de canal de calciu; TAD = tensiune arterială diastolică; MDTA = monitorizare la domiciliu a tensiunii arteriale</p> <p>^a Clasa de recomandare;</p> <p>^b Nivel de evidență;</p> <p>^c Când spironolactona nu este tolerată, se înlocuiește cu amilorid sau eplerenonă. Utilizarea acestor clase de medicamente ar trebui rezervată doar la pacienții cu rată de filtrare glomerulară estimată ≥45 mL/min și concentrație plasmatică a potasiului ≤4,5 mmol/L, deoarece există risc de hiperpotasemie.</p> <p>^d Un diuretic de ansă trebuie să înlocuiască diureticul tiazidic/ tiazidic-like când rata de filtrare estimată <30 mL/min.</p>		

antihipertensive la tripla terapie inițială. În cele din urmă, înlocuirea întregului tratament cu unul mai simplu folosind strategia tip CTU este recomandată pentru a reduce povara tabletelor și a îmbunătăți aderența la tratament. Tratamentul medicamentos antihipertensiv optim pentru hipertensiunea rezistentă a fost puțin studiat. Cea mai eficientă strategie pare a fi adăugarea diureticelor additional la schema terapeutică pentru a reduce supraîncărcarea volemică, împreună cu restricția de sare, în special la pacienții cu BCR. Controlul tensiunii poate fi îmbunătățit prin creșterea dozei diureticului aflat deja în schema terapeutică sau prin înlocuirea acestuia cu un diuretic tiazidic-like mai potent (clortalidonă sau indapamidă). Un diuretic de ansă trebuie să înlocuiască diureticul tiazidic/tiazidic-like dacă RFGe este <30 mL/min. Cu toate că în hipertensiunea rezistentă se poate observa o reducere a TA dacă doza diureticului deja existent în schema terapeutică este crescută, majoritatea pacienților ne-

cesită administrarea de medicație suplimentară. Există dovezi din ce în ce mai numeroase care sugerează folosirea ca a patra linie de tratament a unui blocant al efectelor biologice ale aldosteronului, și anume un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA)³⁹¹ (spironolactonă în doză până 50 mg/zi), așa cum s-a demonstrat în studiul PATHWAY 2³⁵⁷ și cum a fost susținut și de alte studii și de meta-analizele lor.³⁹²⁻³⁹⁴ Nu toți pacienții vor tolera spironolactona datorită efectelor secundare anti-androgenice, sensibilității mamare sau ginecomastiei (aprox 6%), impotenței la bărbați și modificărilor ciclului menstrual la femei. De altfel, eficacitatea și siguranța spironolactonei în tratamentul HTA rezistente nu au fost stabilite la pacienții cu afectare renală semnificativă. Ca atare, utilizarea spironolactonei în hipertensiunea rezistentă trebuie rezervată pacienților cu RFGe ≥45 mL/min și concentrație plasmatică a potasiului ≤4,5 mmol/L. De asemenea, electroliții și RFGe trebuie monitorizate imediat după inițierea terapiei și ulterior cel puțin anual. Pe baze teoretice, terapia diuretică suplimentară alternativă la spironolactonă (când nu este tolerată datorită efectelor adverse androgen-like) este reprezentată de antagonistul receptorilor mineralocorticoizi eplerenonă (50-100 mg/zi). S-a demonstrat recent ca Amiloridul (10-20 mg/zi) este la fel de eficient ca spironolactona (25-50 mg/zi) în reducerea TA conform studiului PATHWAY2.³⁵⁷ Sunt subliniate aceleași precauții despre utilizarea acestor preparate la pacienții cu RFGe redusă și nivel plasmatic al potasiului >4,5 mmol/L. Studiul PATHWAY-2 a evaluat de asemenea administrarea de bisoprolol (5-10 mg/zi) sau doxazosin cu eliberare modificată (4-8 mg/zi) ca alternative la spironolactonă. Nici unul nu a fost la fel de eficient ca spironolactona, dar au redus semnificativ TA comparativ cu placebo când au fost adăugate la tratamentul de fond al hipertensiunii rezistente.³¹⁰ Astfel, bisoprololul și doxazosinul au dovezi în terapia hipertensiunii rezistente când spironolactona este contraindicată sau nu este tolerată. Vasodilatatoarele directe, precum hidralazina sau minoxidil, sunt rar folosite deoarece pot cauza retenție hidrică și tahicardie.

Noile antihipertensive (donorii de oxid nitric, antagoniștii vaso-presinei, inhibitorii sintezei de aldosteron, inhibitorii endo-peptidazelor neutre și antagoniștii endotelinei) sunt în curs de cercetare.³⁸⁸

8.2 Hipertensiunea secundară

Hipertensiunea secundară este hipertensiunea determinată de o cauză identificabilă, care poate fi trata-

tă prin intermediul unei intervenții specifice asupra cauzei. O suspiciune înaltă și o detectare precoce a cauzelor secundare de hipertensiune sunt importante deoarece intervențiile pot fi curative, în special în cazul pacienților tineri [ex. chirurgie pentru coarctarea de aortă, angioplastie renală la pacienți tineri cu displazie fibromusculară de arteră renală, reversibilitatea unei cauze endocrine de hipertensiune (ex. prin excizia unui adenom de glandă suprarenală) sau tratament medicamentos pentru o boală monogenică care afectează un canal ionic specific sensibil la medicament (ex. folosirea selectivă a amiloridului în sindromul Liddle)]. Intervențiile care tratează cauzele de HTA secundară identificate la vârste mai înaintate au mai puțin intenție curativă (ex. eliminarea medicației antihipertensive) deoarece hipertensiunea cu evoluție îndelungată determină afectare vasculară și la nivelul altor organe țintă care contribuie la menținerea valorilor TA crescută, dar intervenția este și în aceste cazuri importantă deoarece adesea produce un control mai bun al HTA cu mai puține medicamente.

Prevalența hipertensiunii secundare este de 5-15%³⁹⁶ din totalul pacienților cu HTA. Screeningul tuturor hipertensivilor pentru hipertensiune secundară nu este fezabil sau cost-eficient; totuși, sunt câteva caracteristici generale ale pacienților care sugerează posibilitatea mai mare de a avea hipertensiune secundară și la care screeningul ar trebui efectuat după confirmarea TA crescute prin MATA (Tabelul 25).

Nu este scopul acestui ghid să descrie detaliat managementul clinic al diferitelor cauze specifice de hipertensiune secundară. Totuși, cauzele cele mai comune de hipertensiune secundară, istoricul clinic și testele screening sunt descrise în Tabelul 26, iar distribuția tipică a cauzelor de hipertensiune secundară în funcție de vârstă este prezentată în Tabelul 27. Din aceste tabele se observă ca cel mai adesea screeningul se face folosind analize de sânge și de urină, ecografie abdominală și ecocardiografie. Este recomandată îndrumarea către un centru de specialitate pentru

investigații suplimentare care să confirme diagnosticul suspiciunat de hipertensiune secundară și pentru managementul clinic. Alte cauze de hipertensiune secundară provocate de medicamente sau alte substanțe și cauze monogenice rare, sunt descrise mai jos și prezentate pe scurt în Tabelele 28 și 29.

8.2.1 Medicamente și alte substanțe care pot cauza HTA secundară

Medicamentele și alte substanțe pot determina o creștere semnificativă a TA pentru a ridica suspiciunea de hipertensiune secundară³⁹⁷ (Tabelul 28). Așadar, o anamneză atentă a medicației de fond a pacientului este importantă când se ia în calcul diagnosticul unei HTA secundare. Mai mult, alte medicamente folosite frecvent, ca antiinflamatoarele nesteroidiene sau gluco-corticoizii pot antagoniza efectul antihipertensiv al medicației la pacienții tratați pentru hipertensiune și pot contribui la pierderea controlului TA.

8.2.2 Cauze genetice de hipertensiune secundară

Cauzele genetice ale hipertensiunii secundare au de obicei la bază bolile monogenice (vezi secțiunea 6).^{194,195} Ele sunt cauze rare, dar importante de hipertensiune secundară deoarece identificarea lor poate duce la un tratament medicamentos specific (Tabel 29).^{194,195} Trăsăturile caracteristice ale acestor boli genetice sunt apariția hipertensiunii la copii, adolescenți sau adulți tineri și, cele mai multe boli monogenice induc hipertensiune prin creșterea reabsorbției tubulare renale de sodiu. Așadar, sunt asociate de obicei cu o concentrație plasmatică a reninei (CPR) sau activitate a reninei plasmatică (ARP) supresate, ceea ce este neobișnuit la pacienții tineri și în special la cei tratați cu medicamente antihipertensive (ex. blocanții SRA, BCC sau diuretice), la care ne-am așteptat să crească CPR sau ARP. O CPR sau ARP supresată, în special la cei tratați cu astfel de medicamente, ar trebui să ridice suspiciunea de hipertensiune secundară determinată de un status de retenție de sare. Impor-

Tabelul 25. Caracteristici ale pacienților care ar trebui să ridice suspiciunea de hipertensiune secundară

Caracteristici
Pacienți tineri (<40 ani) cu hipertensiune grad 2 sau debut în copilărie al hipertensiunii de orice grad
Agravare acută a hipertensiunii la pacienți cu normotensiune stabilă cronică documentată în antecedente
Hipertensiune rezistentă (vezi secțiunea 8.1)
Hipertensiune severă (grad 3) sau o urgență hipertensivă (vezi secțiunea 8.3)
Prezența de AOTMH extensivă
Elemente clinice sau biochimice sugestive pentru o cauză endocrină a hipertensiunii sau BCR
Elemente clinice sugestive pentru apnee obstructivă în somn
Simptome sugestive de feocromocitom sau istoric familial de feocromocitom.
BCR = Boală cronică de rinichi; AOTMH = Leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune.

Tabelul 26. Cauze comune de hipertensiune secundară			
Cauza	Prevalența la pacienții hipertensivi	Semne și simptome sugestive	Investigații screening
Apnee obstructivă în somn	5-10%	Sforăit; obezitate (poate fi prezentă și la non-obezi); cefalee matinală; somnolență diurnă	Scor Epworth și poligrafie ventilatorie în ambulator
Boală renală parenchimatooasă	2-10%	Deseori asimptomatică; diabet; hematurie, proteinurie, nicturie; anemie, formațiune renală în BCR polichistică la adult	Creatinina plasmatică și electroliți, eRFG; bandeletă urinară pentru hematii și proteine, raport albumină/creatinină urinară; ecografie renală
Boli renovasculare			
Boală renovasculară aterosclerotică	1-10%	Vârstnici; ateroscleroză generalizată (în special BAP); diabet; fumat; edem pulmonar acut recurent; suflu abdominal	Ecografia Doppler renală în sistem duplex sau angiografie CT sau angiografie RM
Displazie fibromusculară	Tineri; mai frecvent la femei; suflu abdominal		
Cauze endocrine			
Hiperaldosteronism primar	5-15%	Deseori asimptomatic; slăbiciune musculară (rară)	Aldosteron și renină plasmatică și raportul aldosteron/renină; hipokaliemie (la o minoritate): atenție la faptul că hipokaliemia poate scădea nivelul de aldosteron
Feocromocitom	<1%	Simptome episodice (cele 5 "P-uri" în limba engleză): hipertensiune paroxistică (Paroxysmal hypertension), cefalee pulsatilă (Pounding headache), transpirații (Perspiration), palpitații (Palpitations), paliditate (Pallor); TA variabilă; creșteri ale TA precipitate de medicamente (ex. beta-blocante, metoclopramid, simpatomimetice, opioide și antidepressiv triciclice)	Metanefrine plasmatice sau fracționate din urina pe 24 ore
Sindrom Cushing	<1%	Facies în lună plină, obezitate centrală, atrofie tegumentară, striuri și echimoze; diabet; utilizarea cronică de steroizi	Cortisolul liber urinar pe 24 ore
Boală tiroidiană (hiper sau hipotiroidism)	1-2%	Semne și simptome de hiper- sau hipotiroidism	Teste funcționale tiroidiene
Hiperparatiroidism	<1%	Hipercalcemie, hipofosfatemie	Hormonul paratiroidian, Ca ²⁺
Alte cauze			
Coarctăție de aortă	<1%	De obicei detectată în copilărie sau adolescență; diferență de TA (≥20/10 mmHg) între extremitățile superioare -inferioare și/sau între membrul superior drept-stâng și întârzierea pulsului radial-femural; IBG redus; suflu eiecțional interscapular; eroziuni costale pe radiografia toracică	Ecocardiografie

IGB = indice gleznă-braț; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; CT = computer tomografie; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; RM = rezonanță magnetică; BAP = boală arterială periferică; Ca = calciu; eRFG = rat de filtrare glomerulară estimată.

tant, beta-blocantele în special, dar și antiinflamatoarele nonsteroidiene, alfa-metil dopa sau clonidina, supresează CPR și ARP. Aceste medicamente ar trebui întrerupte (dacă clinic este fezabil) pentru cel puțin 2 săptămâni înainte de a măsura CPR sau ARP.

8.3 Urgențe hipertensive cu risc vital și fără risc vital

Urgențele hipertensive cu risc vital („emergencies“) sunt situații în care hipertensiunea severă (grad 3) este asociată cu afectare acută de organe țintă, care

este adeseori amenințătoare de viață și necesită intervenție imediată și atentă pentru scăderea TA, de obicei folosind terapie intravenoasă (i.v.).³⁹⁸ Rata și magnitudinea creșterii TA este cel puțin la fel de importantă ca și valoarea absolută a TA în aprecierea severității injuriei de organ.³⁹⁹ Prezentările tipice ale urgenței hipertensive sunt:

Pacienții cu hipertensiune malignă, caracterizată prin HTA severă (de obicei grad 3) asociată cu modificări ale examenului fundului de ochi (hemoragii în flacăra și/sau edem papilar), microangiopatie și coagulare

Tabelul 27. Incidența și cauzele tipice de hipertensiune secundară în funcție de vârstă		
Grupa de vârstă	Procent hipertensivi	Cauze tipice
Copii (<12 ani)	70-85	<ul style="list-style-type: none"> • Boală renală parenchimatooasă • Coarctăție de aortă • Boli monogenice
Adolescenți (12-18 ani)	10-15	<ul style="list-style-type: none"> • Boală renală parenchimatooasă • Coarctăție de aortă • Boli monogenice
Adulți tineri (19-40 ani)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> • Boală renală parenchimatooasă • Displazie fibromusculară (în special la femei) • Boli monogenice nedignosticate
Adulți de vârstă medie (41-65 ani)	5-15	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronism primar • Apnee obstructivă de somn • Sindrom Cushing • Feocromocitom • Boală renală parenchimatooasă • Boală renovasculară aterosclerotică
Vârstnici (>65 ani)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> • Boală renovasculară aterosclerotică • Boală renală parenchimatooasă • Boală tiroidiană

Tabelul 28. Medicamente și alte substanțe care pot să crească tensiunea arterială ³⁹⁷	
Medicamente/substanțe	
Contraceptive orale	În special cele care conțin estrogen; determină hipertensiune la ~5% dintre femei, de obicei ușoară dar poate fi severă
Pastile folosite în diete	De exemplu, fenilpropanolamină și sibutramină
Decongestionante nazale	De exemplu, clorhidrat de fenilefrină și clorhidrat de nafazolină
Medicamente stimulante	Amfetamină, cocaină, și ecstasy; aceste substanțe determină mai degrabă hipertensiune acută decât cronică
Lemn dulce	Utilizarea excesivă cronică de lemn dulce mimează hiperaldosteronismul prin stimularea receptorului mineralocorticoid și inhibarea metabolismului cortisolului
Medicație imunosupresivă	De exemplu, ciclosporina A (tacrolimus are un efect mai slab asupra TA, iar rapamicina nu are aproape niciun efect asupra TA)
Terapii oncologice antiangiogenice	Medicamentele antiangiogenice ca inhibitorii de VEGF (ex. bevacizumab), inhibitorii de tirozin kinază (ex. sunitinib) și sorafenib au fost raportate că determină creșterea TA
Alte medicamente și substanțe care ar putea crește TA	Steroizi anabolizanți, eritropoietină, antiinflamatoare nonsteroidiene și remedii fitoterapeutice (ex. efedra și ma huang)

TA = tensiune arterială; VEGF = factor de creștere vascular endotelial.

intravasculă diseminată și care poate fi asociată cu encefalopatie (în aproximativ 15% din cazuri),⁴⁰⁰ insuficiență cardiacă acută și deteriorarea acută a funcției renale. Marca definitorie a acestei condiții constă în necroza fibrinoidă a arterelor mici din rinichi, retină și creier. Termenul de „malignă“ reflectă prognosticul extrem de nefavorabil al acestei condiții în absența tratamentului.⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴

Pacienții cu hipertensiune severă asociată cu alte condiții clinice care ar necesita o reducere urgentă a TA, ex. disecția acută de aortă, ischemia miocardică acută sau insuficiența cardiacă acută.

Pacienții cu hipertensiune severă bruscă datorată feocromo-citomului, asociată cu injurie de organ.

Gravidele cu hipertensiune severă sau pre-eclampsie (vezi secțiunea 8.9.1).

Cele mai obișnuite simptome de alarmă vor corespunde organului afectat, dar pot include cefalee, tulburări de vedere, durere toracică, dispnee, vertij și alte deficite neurologice. La pacienții cu encefalopatie hipertensivă, prezența somnolenței, letargiei, convulsiilor tonico-clonice și cecității corticale pot precede pierderea stării de conștiență; totuși, leziunile neurologice de focar sunt rare și ar trebui să ridice suspiciunea de accident vascular cerebral.

Accidentul vascular cerebral acut, în special hemo-ragia intra-cerebrală, când este asociat cu hipertensiune severă este deseori clasificat drept o urgență hipertensivă amenințătoare de viață, însă acum este recomandată o abordare mult mai precaută pentru scăderea acută a TA în condițiile instalării acute a accidentului vascular (vezi secțiunea 8.15).

Tabelul 29. Cauze genetice rare de hipertensiune secundară

Patologie	Fenotip	Mecanism și efect
Sindromul Liddle	Hipokaliemie, alcaloză metabolică, ARP sau CPR scăzute, CPA scăzut	Activitate renală tubulară CE Na crescută: răspunde la tratamentul cu amilorid
Excesul aparent de mineralocorticoizi	Hipokaliemie, alcaloză metabolică, ARP sau CPR scăzute, CPA scăzut	Izoenzima 2 II β-dehidrogenaza scăzută
Sindromul Gordon	Hiperkaliemie, acidoză metabolică, ARP sau CPR scăzute, CPA scăzut	Hiperactivitate a co-transportorului sodiu/clor
Sindromul Geller	Hipertensiune exacerbată de sarcină, ARP sau CPR scăzute, CPA scăzut	Efect agonist al progesteronului pe receptorul mineralocorticoid
Hipertensiunea responsabilă la glucocorticoid	Hipokaliemie, alcaloză metabolică, CPR sau ARP scăzute și CPA crescut	Genă chimerică CYP11 β1/CYP11 β2: răspunde la tratamentul cu glucocorticoizi

CE Na = canal epitelial de sodiu; CPA = concentrație plasmatică de aldosteron; ARP = activitatea reninei plasmatic; CPR = concentrația plasmatică de renină.

Termenul de urgență hipertensivă fără risc vital („urgencies“) a fost folosit pentru a descrie hipertensiunea severă la pacienți care se prezintă în departamentele de urgență și la care nu există evidențe clinice ale afectării acute de organ țintă.⁴⁰⁵ În timp ce acești pacienți necesită de asemenea scăderea TA, ei nu au nevoie de obicei de internare în spital, iar reducerea TA este cel mai bine obținută cu medicație orală conform algoritmului de tratament medicamentos prezentat în Figura 4. Totuși, acești pacienți vor necesita control urgent în ambulator pentru a ne asigura de faptul că TA revine la valori controlate.

Creșterile acute și severe ale TA pot uneori să fie precipitate de ingestia de simpatomimetice ca metamfetamina sau cocaina. Aceasta poate duce la urgență hipertensivă cu risc vital când există dovezi ale afectării acute de organ țintă.

Este cunoscut faptul că mulți pacienți din departamentul de urgență cu durere acută sau stress pot trece printr-o creștere acută a TA, care revine la normal odată ce sunt înlăturate cauzele, nefiind nevoie de vreo intervenție specifică pentru scăderea TA.

Pentru pacienții la care suspiciunăm o urgență hipertensivă cu risc vital, în Tabelul 30 este prezentat un algoritm diagnostic.

8.3.1 Managementul urgențelor hipertensive cu risc vital

În afară de scăderea promptă a TA în accidentul vascular cerebral, nu sunt disponibile trialuri randomizate care să evalueze strategii diferite de tratament pentru aceste urgențe hipertensive. Principiile cheie folosite pentru definirea strategiei de tratament sunt:

1. Stabilirea organelor țintă care sunt afectate, dacă necesită alte intervenții terapeutice specifice în afară de scăderea TA și dacă există o cauză precipitantă a creșterii acute a TA care ar putea modifica schema de tratament (ex. sarcină);

Tabelul 30. Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de urgență hipertensivă cu risc vital

Teste de rutină pentru toate cauzele posibile
Examenul fundului de ochi este un test indispensabil din algoritmul de diagnostic
ECG cu 12 derivații
Hemoglobină, trombocite, fibrinogen
Creatinină, eRFG, electroliți, LDH, haptoglobină
Raport albumină: creatinină urinară, sediment urinar pentru eritrocite, leucocite, cilindrii
Test de sarcină la femeile fertile
Teste specifice în anumite circumstanțe
Troponină, CK-MB (în caz de afectare cardiacă suspectată, ex. durere toracică acută sau insuficiență cardiacă acută) și NT-proBNP
Radiografie toracică (supraîncărcare volemică)
Ecocardiografie (disecție de aortă, insuficiență cardiacă sau ischemie)
Angiografie CT toracică și/sau abdominală la o suspiciune de boală aortică acută (ex. disecția de aortă)
CT sau RM cerebral (implicare a sistemului nervos)
Ecografie renală (afectare renală sau suspiciune de stenoză de arteră renală)
Screening urinar pentru droguri (suspiciune de utilizare de metamfetamină sau cocaină)
Troponină, CK-MB (în caz de afectare cardiacă suspectată, ex. durere toracică acută sau insuficiență cardiacă acută) și NT-proBNP
Radiografie toracică (supraîncărcare volemică)
Ecocardiografie (disecție de aortă, insuficiență cardiacă sau ischemie)
Angiografie CT toracică și/sau abdominală la o suspiciune de boală aortică acută (ex. disecția de aortă)
CT sau RM cerebral (implicare a sistemului nervos)
Ecografie renală (afectare renală sau suspiciune de stenoză de arteră renală)
Screening urinar pentru droguri (suspiciune de utilizare de metamfetamină sau cocaină)

CK-MB = creatin-kinază izoenzima MB (musculară/cerebrală); CT = computer tomografie; ECG = electrocardiogramă; eRFG = rata filtrării glomerulare estimată; LDH = lactat-dehidrogenază; RM = rezonanță magnetică; NT-proBNP = porțiune N-terminală a propeptidului natriuretic B.

2. Intervalul de timp și magnitudinea scăderii TA recomandate pentru o reducere a TA în siguranță;
3. Tipul de tratament antihipertensiv necesar. În ceea ce privește tratamentul farmacologic într-o

Tabelul 31. Urgențe hipertensive care necesită scăderea tensiunii arteriale imediată cu terapie medicamentoasă intravenoasă

Prezentare clinică	Intervalul de timp și valoare țintă pentru reducerea TA	Tratament de primă linie	Alternative
Hipertensiune malignă cu sau fără insuficiență renală acută	Câteva ore Scădere a TAm cu 20-25%	Labetalol Nicardipină	Nitroprusiat Urapidil
Encefalopatie hipertensivă	Scădere imediată a TAm cu 20-25%	Labetalol, nicardipină	Nitroprusiat
Eveniment coronarian acut	Scădere imediată a TAS la <140 mmHg	Nitroglicerină, labetalol	Urapidil
Edem pulmonar acut cardiogen	Scădere imediată a TAS la <140 mmHg	Nitroprusiat sau nitroglicerină (cu diuretic de ansă)	Urapidil (cu diuretic de ansă)
Disecție acută de aortă	Scădere imediată a TAS la <120 mmHg și alura ventriculară la <60 bpm	Esmolol și nitroprusiat sau nitroglicerină sau nicardipină	Labetalol SAU metoprolol
Eclampsie și pre-eclampsie severă/HELLP	Scădere imediată a TAS la <160 mmHg și TAD la <105 mmHg	Labetalol sau nicardipină și sulfat de magneziu	Consideră inducerea travaliului

TA = tensiune arterială; bpm = bătăi pe minut; TAD = tensiune arterială diastolică; HELLP = hemoliză, transaminaze crescute, trombocitopenie; i.v. = intravenos; Tam = tensiune arterială medie; TAS = tensiune arterială sistolică.

urgență hipertensivă cu risc vital imediat, tratamentul i.v. cu un medicament cu timp de înjumătățire scăzut este ideal pentru a permite titrarea atentă a răspunsului TA la tratament într-o unitate dotată cu posibilități de monitorizare continuă hemodina-mică.

Medicamentele recomandate pentru urgențele hipertensive specifice cu risc vital imediat^{398,406} sunt prezentate în Tabelul 31, iar o gamă largă de agenți antihipertensivi³⁹⁸ este expusă în Tabelul 32. Scăderea rapidă necontrolată a TA nu este recomandată întrucât poate duce la complicații.³⁹⁷

Deși administrarea de medicamente i.v. este recomandată pentru cele mai multe urgențe hipertensive, terapia orală cu IECA, BRA sau beta-blocante este uneori foarte eficientă în hipertensiunea malignă deoarece sistemul reninic este activat de ischemia renală. Totuși, ar trebui folosite doze inițiale scăzute pentru că acești pacienți pot fi foarte sensibili la acești agenți, iar tratamentul ar trebui administrat în spital. Mai multe detalii în ceea ce privește managementul clinic al urgențelor hipertensive sunt disponibile.³⁹⁸

8.3.2 Prognosticul și urmărirea pacienților

Supraviețuirea pacienților cu urgențe hipertensive cu risc vital s-a îmbunătățit semnificativ în ultimele decenii,⁴⁰⁷ dar acești pacienți rămân la risc înalt^{408,409} și ar trebui făcut screening pentru hipertensiunea secundară (vezi secțiunea 8.2). După externarea din spital, când TA a atins un nivel stabil și sigur cu terapie orală, recomandăm controale frecvente, cel puțin lunar, într-o unitate specializată până când ținta optimă a TA este obținută, iar apoi urmărirea de lungă durată de către un specialist.

8.4 Hipertensiunea de halat alb

Așa cum a fost discutat în secțiunea 4, hipertensiunea de halat alb este definită drept o creștere a TA măsurată la cabinetul medical, în pofida unei TA normale în afara acestuia. Hipertensiunea de halat alb poate fi prezentă la mulți indivizi cu TA crescută la cabinetul medical, în special în cazul celor cu HTA grad I și la pacienții foarte vârstnici (>50%). În comparație cu indivizii normotensivi, HTA de halat alb este asociată cu o prevalență crescută a factorilor de risc dismetaboli și a afectării asimptomatice de organ țintă. Este, de asemenea, asociată cu un risc mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 și a hipertensiunii susținute, dar și cu un risc crescut de evenimente CV^{68,410-412}. Este recomandat ca persoanele cu hipertensiune de halat alb să efectueze o evaluare adecvată a profilului lor de risc cardiovascular, inclusiv pentru o eventuală AOTMH. TA la cabinet și în afara acestuia (atât la domiciliu, cât și ambulatorie) trebuie măsurată frecvent, ex. nu mai puțin de o dată la fiecare 2 ani. Tratamentul constă în modificarea stilului de viață pentru a reduce riscul CV crescut.^{85,86,89}

Dacă un pacient cu hipertensiune de halat alb ar trebui sau nu să primească medicamente antihipertensive rămâne o problemă nerezolvată. În cazul hipertensiunii de halat alb, s-a dovedit că medicamentele antihipertensive reduc eficient și persistent TA măsurată la cabinet, fără reducere concomitentă (de fapt, chiar cu o ușoară creștere) a valorilor TA ambulatorii.^{413,414} Rămâne neclar dacă aceste modificări ale TA conduc la o protecție CV, deoarece nu au fost urmărite prin studii adecvate. Totuși trebuie luat în calcul faptul că indivizii cu hipertensiune de halat alb au fost inevitabil destul de bine reprezentați în cadrul tri-

Tabelul 32. Clase de medicamente, doze și particularități ale tratamentului urgențelor hipertensive

Medicament	Debut al acțiunii	Durata acțiunii	Doză	Contraindicații	Efecte adverse
Esmolol	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg i.v. bolus; 50-300 mg/kg/min infuzie i.v.	Bloc AV de grad doi sau trei, insuficiență cardiacă sistolică, astm, bradicardie	Bradycardie
Metoprolol	1-2 min	5-8 h	2,5-5mg i.v. bolus timp de 2 minute - poate fi repetat la fiecare 5 minute până la o doză maximă de 15 mg	Bloc AV de grad doi sau trei, insuficiență cardiacă sistolică, astm, bradicardie	Bradycardie
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg i.v. bolus; 2-4 mg/min infuzie până când ținta TA este atinsă, apoi 5-20 mg/h	Bloc AV de grad doi sau trei, insuficiență cardiacă sistolică, astm, bradicardie	Bronhoconstricție, bradicardie fetală
Fenoldopam	5-15 min	30-60 min	0,1 µg/kg/min i.v. infuzie, creștere la fiecare 15 min cu 0,05-0,1 mg/ kg/min până când ținta TA este atinsă	Prudență în caz de glaucom	
Clevidipină	2-3 min	5-15 min	2 mg/h i.v. infuzie, creștere la fiecare 2 min cu 2 mg/h până este atinsă ținta TA		Cefalee, tahicardie reflexă
Nicardipină	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h i.v. infuzie, doza inițială 5 mg/h, creștere la fiecare 15-30 min cu 2,5 mg până când ținta TA este atinsă, apoi scădere cu 3 mg/h	Insuficiență hepatică	Cefalee, tahicardie reflexă
Nitroglicerină	1-5 min	3-5 min	5-200 µg/min i.v. infuzie, apoi creștere cu 5 µg/min la fiecare 5 min		Cefalee, tahicardie reflexă
Nitroprusiat	Imediat	1-2 min	0,3-10 µg /kg/min i.v. infuzie, creș- tere cu 0,5 µg /kg/min la fiecare 5 min până este atinsă ținta TA	Insuficiență hepatică/renală (relativă)	Intoxicație cu cianid
Enalaprilat	5-15 min	4-6 h	0,625-1,25 mg i.v. bolus	Istoric de angioedem	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg administrare bolus; 5-40 mg/h ca infuzie continuă		
Clonidină	30 min	4-6 h	150-300 µg i.v. bolus timp de 5-10 min		Sedare, hipertensiune de rebound
Fentolamină	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg i.v. bolus SAU 50-300 µg/kg/min ca infuzie i.v.		Tahiaritmii, durere toracică

AV = atrioventricular; TA = tensiune arterială; i.v. = intravenos.

alurilor care documentează efectul protector al medicației antihipertensive,⁴¹⁵ în special în cele care s-au adresat unor condiții în care HTA de halat alb este mai frecventă, cum ar fi HTA de grad I sau HTA la vârstnici. Într-o subanaliză recentă a trialului HYVET care a inclus pacienți hipertensivi foarte vârstnici, hipertensiunea de halat alb a fost raportată la 55% din populația studiată.⁴¹⁶ Așadar tratamentul medicamentos antihipertensiv nu poate fi exclus definitiv la pacienții cu hipertensiune de halat alb și ar trebui luat în calcul în special la persoanele cu hipertensiune de halat alb cu un profil de risc CV crescut, cum ar fi cei cu AOTMH, cu un pattern nesigur de normalitate a TA în afara cabinetului (ex. normalitate ambulatorie dar nu și la domiciliu sau vice versa) sau cu o creștere persistentă a TA la cabinetul medical la vizite repetate.⁴¹⁷⁻⁴²⁰ Nu a fost raportată o creștere a riscului CV la pacienții la care hipertensiunea de halat alb rezultă

doar din normalizarea dependentă de tratament a TA din afara cabinetului.^{418,421} Așadar, dacă această condiție beneficiază sau nu de pe urma escaladării regimului medicamentos existent (pentru a obține de asemenea normalizarea TA la cabinet) rămâne a fi documentat.

8.5 Hipertensiunea mascată

Cum s-a văzut în secțiunea 4.7.2, hipertensiunea mascată este definită la persoanele la care TA este normală la cabinet, dar crescută la măsurătorile din afara acestuia. Aceste persoane au de obicei factori de risc dismetabolici și leziuni asimptomatice de organ, care sunt semnificativ mai frecvente decât la cei cu adevărat normotensivi.^{93,410-412,422} Provocarea o reprezintă diagnosticarea hipertensiunii mascate, deoarece majoritatea programelor de screening ale hipertensiunii folosesc măsurarea TA la cabinet, care este normală la aceștia. Hipertensiunea mascată este mai frecventă mai degrabă la tineri decât la vârstnici și la cei cu o TA

la cabinet aflată în intervalul de hipertensiune borderline (ex. 130-139/80-89 mmHg). Este rar întâlnită la cei cu TA la cabinet <130/80 mmHg. Hipertensiunea mascată este asociată cu progresia către HTA măsurată la cabinet susținută, cu frecvența crescută a dezvoltării diabetului de tip 2 și cu prezența AOTMH. Riscul pe termen lung al evenimentelor fatale și non-fatale CV se apropie de cel al pacienților cu HTA susținută.^{68,81,91,95,423} Pacienții cu hipertensiune mascată trebuie să aibă o evaluare inițială adecvată a profilului lor de risc CV. Factorii de risc CV (inclusiv leziunea de organ și ideal atât TA de la domiciliu cât și cea ambulatorie) ar trebui apoi monitorizați periodic. Factorii care contribuie la creșterea TA din afara cabinetului (ex. fumatul) ar trebui descurajați, iar intervențiile asupra stilului de viață ar trebui implementate pentru a îmbunătăți nivelul valorii TA din afara cabinetului. Impactul tratamentului medicamentos antihipertensiv asupra evenimentelor CV la cei cu hipertensiune mascată nu a fost studiat niciodată. Cu toate acestea, tratamentul antihipertensiv ar trebui luat în calcul deoarece acești pacienți sunt la risc CV înalt, deseori au AOTMH iar prognosticul nefavorabil al nivelului crescut al TA din afara cabinetului este bine documentat.^{68,74}

8.6 Hipertensiunea necontrolată mascată

HTA necontrolată mascată este întâlnită la unii pacienți tratați la care TA la cabinet pare controlată conform țintelor recomandate, dar TA este crescută și așadar necontrolată la măsurarea în afara cabinetului (MATA sau MDTA).⁸⁴ Studii bazate pe registre realizate în Spania arată că HTA necontrolată mascată este întâlnită până la 30% din hipertensivii tratați,⁸⁴ fiind mai frecventă la cei cu comorbidități ca diabet sau BCR și la cei la riscul cel mai înalt. Mai mult, HTA necontrolată mascată a fost mai frecventă din cauza unui control inadecvat mai ales al tensiunilor nocturne decât diurne la MATA. În prezent nu sunt disponibile date din trialuri pentru acești pacienți; cu toate acestea, ținând cont de riscul CV crescut, escaladarea tratamentului ar trebui luată în considerare pentru a se asigura că atât TA măsurată la cabinet și TA măsurată în afara lui sunt controlate.⁸⁴

8.7 Hipertensiunea la adulții tineri (vârsta <50 ani)

Prevalența hipertensiunii crește cu vârsta. De obicei hipertensiunea de-a lungul vieții este datorată hipertensiunii sistolice; totuși, creșterea TAD și hipertensiunea diastolică izolată, când apar, sunt mai frecvente la tineri decât la pacienții vârstnici.²¹¹ Există o probabilitate mai mare de detectare a hipertensiunii secundare la pacienții tineri (<50 ani), unde prevalența ace-

Managementul hipertensiunii de halat alb și mascate		
Managementul hipertensiunii de halat alb		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu hipertensiune de halat alb este recomandată modificarea stilului de viață cu scopul de a reduce riscul CV, dar și urmărirea regulată cu monitorizarea TA în afara cabinetului periodic.	I	C
La pacienții cu hipertensiune de halat alb: • Tratamentul medicamentos trebuie considerat la persoanele cu evidență de AOTMH sau la care riscul CV este înalt sau foarte înalt. • Tratamentul medicamentos de rutină nu este recomandat.	IIb	C
	III	C
Managementul hipertensiunii mascate		
Recomandări		
În cazul hipertensiunii mascate, modificările stilului de viață sunt recomandate pentru a reduce riscul CV, cu urmărirea regulată, inclusiv monitorizare periodică a TA în afara cabinetului.	I	C
Tratamentul medicamentos hipertensiv trebuie considerat la cei cu hipertensiune mascată pentru a normaliza TA măsurată în afara cabinetului, bazat pe importanța prognostică a creșterii TA măsurată în afara cabinetului.	IIa	C
Escaladarea medicației antihipertensive ar trebui luată în calcul la pacienții tratați ale căror TA în afara cabinetului nu sunt controlate (ex. hipertensiune necontrolată mascată), din cauza riscului CV înalt al acestora.	IIa	C
<small>TA = tensiune arterială; CV = cardiovascular; AOTMH = afectare de organ mediată de hipertensiune. ^a Clasă de recomandare; ^b Nivel de evidență.</small>		

tea ajunge la 10% și ar trebui luată în calcul, mai ales la aceia cu hipertensiune mai severă (vezi secțiunea 3).

Toți adulții tineri cu hipertensiune grad 2 sau mai severă ar trebui să primească recomandări pentru stilul de viață și tratament medicamentos, la fel ca și adulții tineri cu hipertensiune grad 1 cu risc înalt (ex. cu AOTMH, BCR, diabet, BCR sau cei cu risc crescut de BCR, deși riscul CV este de obicei subestimat la adulții tineri pentru perioade mai scurte, ca cea de 10 ani).³⁵

Există controverse dacă adulții tineri cu hipertensiune grad 1 necomplicată ar trebui tratați din cauza evidentei dificultăți de a conduce studii clinice la această categorie la care evenimentele apar numai după mulți ani.⁴²⁴ Este puțin probabil ca tratarea hipertensiunii stadiul I la pacienții vârstnici, chiar și la cei cu risc ușor-moderat, să reducă morbiditatea și mortalitatea CV.⁴²⁵ Mai mult, studii epidemiologice pe termen lung au demonstrat o relație clară între TA și riscul de lungă durată al apariției evenimentelor CV și mortalitate la adulții tineri cu o TA >130/80 mmHg.^{424,426} În sprijinul acestei idei, tratamentul precoce²³ poate preveni hipertensiunea mai severă⁴²⁷ și

dezvoltarea AOTMH, care ar putea să nu fie complet reversibilă cu tratament instituit tardiv. Așadar, în pofida evidențelor din RCT care să demonstreze beneficiile tratamentului antihipertensiv la adulții tineri cu hipertensiune grad I necomplicată, tratamentul cu medicamente antihipertensive ar trebui considerat cu prudență. Dacă se decide neînceperea tratamentului sau acesta este refuzat, sfaturile pentru stilul de viață ar trebui oferite, iar urmărirea de lungă durată este esențială, deoarece TA va crește invariabil. La pacienții mai tineri cu hipertensiune tratată medicamentos, TA la cabinet ar trebui redusă la $\leq 130/80$ mmHg, dacă tratamentul este bine tolerat. Alte intervenții, ex. statine sau terapie antiagregantă, ar trebui de asemenea luate în calcul pentru pacienții la risc mai înalt (vezi secțiunea 7.2.5).

8.7.1 Hipertensiunea sistolică izolată la tineri

Unele persoane tinere, sănătoase, în special bărbați, se pot prezenta cu hipertensiune sistolică grad I izolată (ex. TAS brahială $\geq 140-159$ mmHg și o TAD normală < 90 mmHg), iar aceasta poate fi asociată cu o TAS centrală aortică normală din cauza unei amplificări excesive periferice a presiunii sistolice.⁴²⁸ Este neclar dacă hipertensiunea sistolică izolată în contextul unei presiuni aortice normale este benignă. O examinare recentă a unor date prospective din cadrul Chicago Heart Association Detection Project a relevat că bărbații tineri cu hipertensiune sistolică izolată au avut un risc CV similar cu cei cu TA normal înaltă și că hipertensiunea sistolică izolată la tineri a fost puternic legată de fumat.⁴²⁹ Pe baza dovezilor curente, acești indivizi tineri ar trebui să primească recomandări de modificare a stilului de viață (în special oprirea fumatului); este neclar deocamdată dacă ar trebui să primească tratament medicamentos, dar aceștia necesită urmărirea de lungă durată deoarece mulți vor dezvolta hipertensiune susținută.⁴³⁰

8.8 Hipertensiunea la vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Prevalența hipertensiunii crește cu vârsta, cu o valoare de $\sim 60\%$ peste vârsta de 60 ani și $\sim 75\%$ peste vârsta de 75 de ani. Pentru scopurile acestui ghid, pacientul vârstnic este cel cu vârsta ≥ 65 ani, iar cel foarte vârstnic este cel ≥ 80 ani.

Pentru mulți ani, vârsta înaintată a reprezentat o barieră pentru începerea tratamentului medicamentos din cauza temerilor legate de o posibilă toleranță proastă, dar și pentru efectele adverse ale intervențiilor care determină scăderea TA la o categorie de persoane la care mecanismele de menținere a homeos-

taziei TA și a perfuziei organelor vitale sunt deseori afectate. Această abordare nu este adecvată deoarece evidențe din cadrul RCT au arătat că la cei în vârstă și foarte în vârstă, tratamentul antihipertensiv reduce considerabil morbiditatea CV și mortalitatea CV și de toate cauzele^{220,431} (vezi secțiunea 7). Mai mult, tratamentul s-a dovedit că este în general bine tolerat. Totuși, pacienții vârstnici au mult mai frecvent comorbidități ca afectare renală, boală vasculară atero-sclerotică și hipotensiune ortostatică, care pot fi agravate de medicația antihipertensivă. De asemenea vârstnicii primesc concomitent alte medicamente, care ar putea să interacționeze negativ cu antihipertensivele. O atenționare importantă se referă la faptul că RCT nu au inclus pacienți foarte fragili, pacienți dependenți, sau pacienți cu hipotensiune ortostatică. Așadar este neclar și în ce măsură acești pacienți ar beneficia de pe urma tratamentului antihipertensiv în contextul comorbidităților și a speranței de viață scăzute. Rezultă că tratamentul prezintă mai multe dificultăți la pacienții hipertensivi vârstnici în comparație cu cei tineri, deoarece decizia de a trata hipertensiunea trebuie să ia în calcul starea clinică a pacientului, tratamente concomitente și debilitatea acestuia. Acestea fiind spuse, numai vârsta nu trebuie să fie o barieră pentru tratament deoarece TA crescută este un important factor de risc chiar și la vârstele cele mai înaintate. Mai mult, un studiu recent cu o cohortă formată din pacienți vârstnici dintr-o populație generală (așadar incluzând pe cei cu dezabilități) a demonstrat că o aderență mai bună la tratamentul antihipertensiv a fost asociată cu o reducere a evenimentelor și mortalității CV, chiar și când vârsta era > 85 ani (media 90 ani).⁴³²

Este recomandat ca pacienții vârstnici să fie tratați folosind algoritmul de tratament prezentat în secțiunea 7. La pacienții foarte vârstnici este adecvată inițierea tratamentului cu monoterapie. La toți pacienții vârstnici, când este folosită terapia combinată, este recomandat ca aceasta să fie inițiată la cele mai mici doze existente. La toți pacienții vârstnici, și în special la cei foarte vârstnici sau fragili, posibilitatea apariției hipotensiunii posturale ar trebui atent monitorizată, iar simptomele sugestive pentru eventuale episoade hipotensive verificate folosind MATA. Dacă nu sunt necesare pentru o boală concomitentă, diureticele de ansă și alfa-blocantele ar trebui evitate din cauza asocierii lor cu căderile vătămătoare. Funcția renală trebuie evaluată frecvent pentru a detecta eventuale creșteri ale creatininei serice și reduceri ale eRFG ca rezultat al scăderii perfuziei renale. TA ar trebui scăzută la o valoare sistolică de 130-139 mmHg și o valoare diastolică de < 80 mmHg, dacă este tolerată.

Valori ale TAS <130 mmHg ar trebui evitate. Un lucru important în tratarea pacienților vârstnici și în special foarte vârstnici este monitorizarea atentă pentru orice efect advers și pentru probleme de tolerabilitate asociate cu tratamentul antihipertensiv, deoarece trebuie să ținem cont că efectele adverse pot fi mai frecvente decât au fost raportate de RCT, în care supervizarea îndeaproape a pacientului a putut minimiza efectele adverse și problemele de tolerabilitate.

O atenție specială trebuie acordată pacienților vârstnici cu dezabilități, dependenți, inclusiv cei cu hipotensiune ortostatică. Aceștia au fost excluși din RCT. Studiul SPRINT a demonstrat beneficii ale tratamentului antihipertensiv extinse și la pacienții aflați în zona fragilă a spectrului, incluzând aici și pe cei cu tulburări de mers.²¹⁵ Acesta sugerează că beneficiul tratamentului nu este limitat la pacienții vârstnici independenți și cu o formă fizică bună; totuși, în ce măsură beneficiază pacienții foarte fragili²¹⁵ și instituționalizați de pe urma tratamentului antihipertensiv rămâne a fi determinat.

La unii pacienți, cea mai bună valoare a TA atinsă este mai mare decât ținta recomandată, dar trebuie recunoscut faptul că orice scădere a TA este favorabilă și că este asociată cu o scădere a riscului de evenimente CV majore (în special accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă) și a mortalității.

8.9 Sexul feminin, sarcina, contracepția orală și terapia de substituție hormonală

8.9.1 Hipertensiunea și sarcina

Afecțiunile hipertensive în sarcină afectează circa 5-10% din sarcini la nivel mondial și rămân o cauză majoră de mortalitate și morbiditate maternă, fetală și neonatală. Riscurile materne cuprind dezlipirea de placentă, accidentul vascular cerebral, insuficiența multiplă de organ și coagularea intravasculară diseminată. Fetusul este la risc înalt de retard de creștere intrauterină (25% din cazurile de pre-eclampsie), prematuritate (27% din cazurile de pre-eclampsie) și deces intrauterin (4% din cazurile de preeclampsie).⁴³⁵

8.9.1.1 Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină

Definiția hipertensiunii în sarcină este bazată pe valorile tensiunii arteriale măsurate la cabinetul medical, TAS >140 mmHg și/sau TAD >90 mmHg și este clasificată drept ușoară (140-159/90-109 mmHg) sau severă (≥160/110 mmHg), contrar clasificării standard a hipertensiunii arteriale.

Hipertensiunea în sarcină nu e o entitate singulară ci cuprinde:

- **Hipertensiunea pre-existentă:** precede sarcina sau se dezvoltă înainte de 20 de săptămâni de gestație, persistă de regulă mai mult de 6 săptămâni post-partum și poate fi asociată cu proteinuria.
- **Hipertensiunea gestațională:** se dezvoltă după 20 de săptămâni de gestație și se remite de obicei în primele 6 săptămâni post-partum.
- **Hipertensiunea pre-existentă cu hipertensiune gestațională și proteinurie suprapusă**
- **Pre-eclampsia:** hipertensiune gestațională cu proteinurie semnificativă (>0,3 g/24 h sau raportul albumină/creatinină urinară ≥30 mg/mmol). Apare mai frecvent în prima sarcină, în sarcinile multiple, în mola hidatiformă, în sindromul antifosfolipidic sau în hipertensiunea pre-existentă, boala renală sau diabet. Este asociată frecvent cu restricția creșterii fetale prin insuficiență placentară și este o cauză obișnuită de prematuritate.⁴³⁸ Singurul remediu pentru pre-eclampsie este nașterea. Cum proteinuria poate fi o manifestare târzie a pre-eclampsiei, aceasta trebuie suspectată atunci când hipertensiunea de novo este asociată cu cefalee, tulburări de vedere, dureri abdominale sau analize de laborator anormale, în mod special trombocitopenie și/sau funcție hepatică anormală.
- **Hipertensiunea prenatală neclasificabilă:** acest termen este folosit atunci când prima înregistrare a TA este după 20 de săptămâni de gestație și este incert faptul că hipertensiunea arterială era pre-existentă. Re-evaluarea după 6 săptămâni post-partum va ajuta la diferențierea între hipertensiune pre-existentă și gestațională.

8.9.1.2 Măsurarea TA în sarcină

Tensiunea arterială în sarcină ar trebui măsurată în poziție sezândă (sau în decubit lateral stâng în timpul travaliului) cu o manșetă de dimensiuni potrivite, poziționată la nivelul inimii, utilizând metoda Korotkoff V pentru TAD. Auscultația manuală rămâne standardul de aur pentru măsurarea TA în sarcină, deoarece aparatele electronice tind să subestimeze valorile TA și nu sunt fiabile în pre-eclampsia severă. Numai aparatele validate trebuie utilizate în sarcină.⁴³⁹ Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este superioară măsurării la cabinet pentru predicția evenimentelor din sarcină.⁴⁴⁰ Aparatele pentru MATA recomandate în sarcină au o acuratețe mai mare decât cele utilizate

pentru măsurătoarea la cabinet sau la domiciliu a TA. Monitorizarea ambulatorie a TA ajută la prevenirea tratamentului inutil în cazul hipertensiunii de halat alb și este utilă în managementul gravidelor cu hipertensiune cu risc înalt și a celor cu nefropatie diabetică sau hipertensivă.

8.9.1.3 Investigarea hipertensiunii în sarcină

Testele de laborator de bază pentru monitorizarea femeilor gravide hipertensive includ analiza urinei, hemoleucograma, hematocritul, enzimele hepatice, creatinina și acidul uric seric (acesta este crescut în pre-eclampsia evidentă clinic). Hiperuricemia în sarcinile hipertensive identifică femeile aflate la risc înalt pentru efecte adverse materne și fetale.⁴⁴¹

Toate femeile gravide ar trebui evaluate pentru proteinurie în fazele incipiente ale sarcinii pentru a detecta o patologie renală pre-existentă și în a doua jumătate a sarcinii pentru screening-ul pre-eclampsiei. Un test dipstick $\geq 1+$ trebuie să fie urmat de evaluarea promptă a raportului albumină/creatinină urinară dintr-o mostră de urină eliminată spontan, iar o valoare < 30 mg/mmol poate exclude proteinuria în sarcină.⁴⁴²

În plus față de analizele de laborator de bază, următoarele investigații trebuie luate în considerare:

- Ecografia renală și a glandelor suprarenale, metanefrinele fracționate din plasmă sau urină la femeile gravide cu istoric sugestiv pentru feocromocitom.
- Ecografia Doppler a arterelor uterine (efectuată după 20 de săptămâni de sarcină) pentru a detecta pacientele la risc crescut pentru hipertensiune gestațională, pre-eclampsie și întârzierea creșterii intrauterine.⁴⁴³
- Raportul tirozin-kinazei I fms-like solubilă / factorul de creștere placentară ≤ 38 poate fi folosit pentru excluderea dezvoltării pre-eclampsiei în următoarea săptămână atunci când există suspiciune clinică.⁴⁴⁴

8.9.1.4 Prevenția hipertensiunii și pre-eclampsiei

Femeile aflate la risc înalt sau moderat de pre-eclampsie ar trebui sfătuite să își administreze o doză de 100-150 mg de aspirină zilnic între săptămânile 12-36.⁴⁴⁵ Riscul înalt de pre-eclampsie include oricare dintre următoarele:

- Hipertensiune prezentă într-o sarcină anterioară
- Boală cronică de rinichi
- Patologii autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sau sindromul antifosfolipidic
- Diabetul de tip I sau II

- Hipertensiunea cronică

Situațiile în care există risc moderat de pre-eclampsie includ unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

- Prima sarcină
- Vârsta ≥ 40 de ani
- Intervalul dintre sarcini > 10 ani
- IMC ≥ 35 kg/m² la prima consultație
- Istoric familial de pre-eclampsie
- Sarcini multiple.

8.9.1.5 Managementul clinic al hipertensiunii în sarcină

Hipertensiunea ușoară în sarcină (TA 140-159/90-109 mmHg). Scopul tratamentului farmacologic pentru hipertensiune în sarcină este cel de a reduce riscul matern; totuși, agenții terapeutici trebuie să fie siguri pentru făt. Beneficiile tratamentului anti-hipertensiv în sarcină pentru mamă și făt nu au fost studiate extensiv, cele mai relevante date fiind dintr-un trial în care s-a folosit alfa-metildopa, efectuat acum 40 de ani.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Un studiu ulterior a sugerat faptul că un control mai strict vs. unul mai puțin strict al TA în sarcină nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește riscul de efecte adverse perinatale și complicații severe materne. Cu toate acestea, analize secundare au sugerat faptul că un control mai strict al TA poate reduce riscul dezvoltării unei hipertensiuni mai severe și a pre-eclampsiei.⁴⁴⁶

Majoritatea femeilor cu hipertensiune pre-existentă și funcție renală normală nu vor avea hipertensiune severă și prezintă un risc mic pentru a dezvolta complicații în timpul sarcinii. Într-adevăr, unele din aceste paciente pot renunța la medicația antihipertensivă în prima jumătate a sarcinii datorită scăderii fiziologice a TA. În pofida lipsei de dovezi, ghidul european^{17,449,450} a recomandat inițierea tratamentului medicamentos:

1. La toate femeile cu TA persistent crescută $\geq 150/95$ mmHg;
2. La femeile cu HTA gestațională (cu sau fără proteinurie), hipertensiunea pre-existentă suprapusă cu hipertensiune gestațională sau hipertensiune cu afectare subclinică de organ mediată de HTA, atunci când TA $> 140/90$ mmHg.

Femeile cu HTA pre-existentă pot continua medicația anti-hipertensivă curentă, însă IECA, BRA și inhibitorii direcți ai reninei sunt contraindicați datorită efectelor adverse fetale și neonatale. Metildopa, labetalolul și blocantele canalelor de calciu reprezintă terapiile farmacologice de ales. Beta-blocantele pot induce bradicardie fetală; în consecință, dacă sunt utilizate, tipul și doza trebuie selectate cu atenție, iar

atenololul trebuie evitat. Terapia diuretică este în general de evitat deoarece volumul plasmatic este scăzut la femeile care dezvoltă pre-eclampsie.

Nu există suficiente date care să definească ținta terapeutică optimă TA la femeile gravide. Cu toate acestea, din rațiuni pragmatice, dacă este inițiată terapia medicamentoasă este important de stabilit o țintă terapeutică pentru a putea fi ajustate dozele. O tensiune arterială țintă <140/90 mmHg este sugerată la femeile gravide care primesc medicație antihipertensivă.

Hipertensiunea severă în sarcină ($\geq 160/110$ mmHg). Nu există o definiție unanim acceptată a HTA severe, valorile TA variind între 160-180 mmHg/ >110 mmHg. Ghidul ESC 2018 pentru bolile cardiovasculare în sarcină⁴³⁵ consideră o TAS ≥ 170 mmHg sau TAD ≥ 110 mmHg drept urgență amenințătoare de viață la o femeie gravidă, aceasta trebuind internată imediat într-o unitate spitalicească pentru tratament. Alegerea medicației antihipertensive și calea de administrare depind de momentul anticipat al nașterii. Tratamentul farmacologic cu labetalol i.v., metildopa per os sau blocante de canale de calciu ar trebui inițiat. Hidralazina intravenos nu mai este de mult medicația de elecție din cauza efectelor adverse perinatale mai frecvente decât în cazul altor terapii.⁴⁵¹ Cu toate acestea, hidralazina este încă folosită atunci când nu se reușește controlul TA cu alte substanțe. O opțiune terapeutică ce poate fi luată în considerare este și urapidilul intravenos.

În crizele hipertensive, de ex. la pacientele cu eclampsie sau pre-eclampsie severă (cu sau fără hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocite scăzute), spitalizarea și terapia antihipertensivă sunt esențiale, iar nașterea trebuie luată în considerare după ce starea mamei este stabilizată.⁴³⁵ Sulfatul de magneziu iv este recomandat pentru prevenția eclampsiei și tratamentul crizelor comițiale. Consensul este acela de a scădea TA <160/105 mmHg pentru a preveni complicațiile hipertensive acute la mamă. Atât labetalolul cât și nicardipina și-au demonstrat siguranța și eficacitatea în tratamentul pre-eclampsiei severe dacă terapia antihipertensivă iv este necesară.⁴⁵² În ambele cazuri, este necesară monitorizarea frecvenței cardiace fetale este necesară. Pentru a preveni bradicardia fetală, doza cumulată de labetalol nu trebuie să depășească 800 mg/24h. Nitroprusiatul de sodiu intravenos este contraindicat în sarcină din cauza riscului crescut de intoxicație a fătului cu cianid. Terapia farmacologică de elecție atunci când pre-eclampsia este asociată cu

edemul pulmonar este nitroglicerina, administrată prin infuzie i.v. 5 μ g/min, crescută gradat la fiecare 3-5 minute până la o doză maximă de 100 μ g/min.

Nașterea este indicată (i) urgent în preeclampsia însoțită de tulburări vizuale sau alterare a hemostazei și (2) la 37 de săptămâni la femeile asimptomatice.⁴⁵³

Tensiunea arterială post-partum. Hipertensiunea post-partum este frecventă în prima săptămână. Orice terapie recomandată poate fi folosită în conformitate cu algoritmul de tratament antihipertensiv redat în Figura 4, cu mențiunile: (i) metildopa ar trebui evitată din cauza riscului de depresie postpartum și (ii) trebuie ales medicamentul antihipertensiv luând în considerare procesul de alăptare.

8.9.1.6 Hipertensiunea și alăptarea

Toate medicamentele antihipertensive administrate mamei care alăptează sunt excretate în laptele matern. Majoritatea sunt prezente în concentrații foarte mici, cu excepția propranololului și a nifedipinei, concentrațiile acestora în lapte fiind similare cu cele din serul matern. Referințele cu privire la informațiile oferite femeilor care alăptează sunt importante.

8.9.1.7 Riscul de recurență a hipertensiunii la o sarcină ulterioară

Femeile care au dezvoltat hipertensiune la prima sarcină prezintă un risc crescut pentru a o dezvolta și la sarcini ulterioare. Cu cât mai precoce debutul hipertensiunii la prima sarcină, cu atât riscul mai mare de recurență la sarcinile ulterioare.

8.9.1.8 Consecințele cardiovasculare pe termen lung ale hipertensiunii gestaționale

Femeile care dezvoltă hipertensiune gestațională sau pre-eclampsie se află la risc crescut pentru hipertensiune, AVC și boală cardiacă ischemică ulterior în decursul vieții adulte.^{454,455} Modificarea stilului de viață este indicată pentru a preveni complicațiile în sarcinile ulterioare și pentru a reduce riscul cardio-vascular matern viitor. În acest sens, pentru aceste paciente se recomandă consulturi anuale la medicul de familie pentru măsurarea TA și verificarea factorilor de risc metabolici.

Mai multe detalii despre managementul hipertensiunii și a altor patologii cardiovasculare în sarcină sunt disponibile.⁴³⁵

8.9.2 Contraceptivele orale și hipertensiunea

Pilulele contraceptive combinate cu estrogen și progesteron pot fi asociate cu o mică dar semnificativă creștere a TA și de dezvoltarea hipertensiunii la

Managementul HTA în sarcină		
Recomandări	Clasă^a	Nivel^b
La femeile cu HTA gestațională, cu HTA pre-existentă suprapusă cu hipertensiunea gestațională sau cu hipertensiune și afectare subclinică de organ sau simptome, inițierea tratamentului este recomandată când TAS este ≥ 140 mmHg sau TAD ≥ 90 mmHg.	I	C
În toate celelalte cazuri, inițierea tratamentului este recomandată când TAS este ≥ 150 mmHg sau TAD este ≥ 95 mmHg.	I	C
Metildopa, labetalolul și BCC sunt recomandate ca agenți de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii în sarcină. ^{447,448}	I	B (metildopa)
	I	C (labetalol sau BCC)
IECA, BRA sau inhibitorii direcți de renină nu sunt recomandate în sarcină.	III	C
TAS ≥ 170 mmHg sau TAD ≥ 110 mmHg la o femeie gravidă reprezintă o urgență vitală și internarea în spital este recomandată.	I	C
În HTA severă, tratamentul medicamentos cu labetalol i.v., metildopa oral sau nifedipină este recomandat.	I	C
Tratamentul recomandat pentru criza hipertensivă este labetalolul i.v. sau nicardipina și magneziu.	I	C
În pre-eclampsia asociată cu edem pulmonar, nitroglicerina administrată în perfuzie continuă este recomandată.	I	C
La femeile cu hipertensiunea gestațională sau pre-eclampsie ușoară, nașterea este recomandată la 37 de săptămâni. ⁴⁵³	I	B
Este recomandată urgentarea nașterii în pre-eclampsia complicată, cum ar fi tulburările vizuale sau tulburările de hemostază.	I	C

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant de receptori de angiotensină; BCC = blocant al canalului de calciu; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență.

aproximativ 5% din paciente.^{456,457} Tensiunea arterială scade de regulă la scurt timp după sistarea acestor pilule; în concluzie, TA ar trebui monitorizată înaintea și în timpul administrării pilulelor contraceptive. Creșterea TA pare a fi cauzată de componenta estrogenică a pilulelor și este mai puțin probabil să apară în cazul medicamentelor contraceptive ce conțin numai progesteron. Studii mai vechi au demonstrat o relație între contraceptivele orale și tromboza venoasă sau tromboembolismul venos și, într-o mai mică măsură, infarctul miocardic (mai ales la pacienții fumători) și AVC.⁴⁵⁸ Studii mai recente efectuate cu contraceptive orale de generație nouă au raportat rezultate discordante. Așadar, prescrierea contraceptivelor orale trebuie făcută luând în considerare riscurile și beneficiile individuale pentru pacientă. Variațiile TA trebuie evaluate cu atenție prin măsurări repetate la intervale regulate.⁴⁵⁹ Factorii de risc CV (de ex. fumatul) trebuie evaluați iar administrarea de contraceptive orale nu este recomandată atunci când TA este crescută. La aceste paciente ar trebui considerate forme alternative de contracepție. Sistarea tratamentului combinat cu estrogen-progesteron la femeile cu hipertensiune poate ameliora controlul TA.⁴⁶⁰

8.9.3 Terapia de substituție hormonală și hipertensiunea

Studiile încrucișate au demonstrat dublarea riscului de a dezvolta hipertensiune la femeile aflate la menopauză, chiar și după ajustarea pentru alți factori ca

vârsta sau IMC.⁴⁶¹ Deși terapia de substituție hormonală conține estrogeni, nu există dovezi convingătoare în ceea ce privește creșterea TA la femeile normotensive aflate la menopauză sub un astfel de tratament. Similar, TA nu va crește suplimentar sub tratamentul de substituție hormonală la femeile hipertensive aflate la menopauză.⁴⁶² Terapia de substituție hormonală și modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici nu ar trebui folosiți pentru prevenția primară sau secundară a patologiilor cardiovasculare. Pe scurt, dovezile actuale nu sprijină asocierea cauzală dintre terapia de substituție hormonală și creșterea valorilor TA. Mai mult, aceasta nu este contraindicată la femeile cu hipertensiune, iar femeilor cu hipertensiune le poate fi prescrisă terapie de substituție hormonală atât timp cât valoarea TA poate fi controlată cu medicație anti-hipertensivă.

8.10 Hipertensiunea în diverse grupuri etnice

Comparativ cu populația caucaziană, hipertensiunea este mai prevalentă în rândul populației de culoare ce trăiește în Europa,⁴⁶³ aceste date fiind similare cu cele din SUA.⁴⁶⁴ Ca și populația albă, populația de culoare din Europa este heterogenă,⁴⁶³ deși în aproape toate țările europene cel mai numeros grup etnic își are originea în Africa sub-sahariană.⁴⁶³ Epidemiologia hipertensiunii, diagnosticarea și tratamentul au fost intens studiate la pacienții negri (afro-americani) din SUA,⁴⁶⁴ în contrast cu baza de date mult mai restrânsă pentru populația similară din Europa. Drept urma-

re, pentru această populație sunt extrapolate datele obținute în SUA. Totuși, această extrapolare necesită precauție deoarece există diferențe între populația de culoare din America de Nord și cea din Europa, în special în ceea ce privește statusul socio-economic, riscul cardiovascular^{465,466} și răspunsul la medicația antihipertensivă.⁴⁶⁷ Afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune, ca și complicațiile renale și cardiovasculare sunt mai frecvente și mai severe la pacienții de culoare comparativ cu persoanele caucaziene de aceeași vârstă, la orice valoare a TA.⁴⁶⁴ Pacienții hipertensivi negri prezintă o scădere proporțională similară cu populația albă în ceea ce privește reducerea riscului cardiovascular și renal ca răspuns la medicația antihipertensivă, însă prin modalități oarecum diferite. Cu toate acestea, pentru a obține o reducere eficientă și un control al TA, dieta hiposodată este importantă cu precădere la pacienții de culoare. La aceștia, restricția de sare poate duce la o mai mare reducere a nivelului TA și poate influența favorabil eficiența terapiei antihipertensive.⁴⁶⁸ Pacienții de culoare prezintă un răspuns anti-hipertensiv mai slab la blocanții SRA în monoterapie, fiind mai responsivi la diureticele tiazidice sau tiazidic-like și la blocante ale canalelor de calciu.^{319,469,470} Aceste două categorii de medicamente pot fi combinate fie între ele fie cu un blocant al SRA, crescând eficiența ultimei categorii. Angioedemul apare mai frecvent la pacienții de culoare ce folosesc IECA, lucru ce ar putea favoriza utilizarea BRA la acești subiecți. În pofida progresului din ultimii ani, datele disponibile despre prevalența hipertensiunii, managementul și controlul pacienților europeni de culoare (și în alte populații imigrante, cum ar fi populația europeană provenită din Asia de Sud) sunt încă

insuficiente,^{463,471} ceea ce face acest domeniu important pentru cercetare în viitor. Nu există dovezi că răspunsul la tratamentul antihipertensiv în alte grupuri etnice diferă de cel raportat în populația generală în Europa.

8.11 Hipertensiunea în diabetul zaharat

Tensiunea arterială crescută este o caracteristică comună a diabetului de tip I și, în particular, a diabetului de tip II. Mai mult, hipertensiunea mascată și lipsa scăderii nocturne a TA sunt relativ frecvente la persoanele cu diabet.⁴⁷² Monitorizarea ambulatorie a TA pe 24 h la pacienții diabetici aparent normotensivi reprezintă un demers diagnostic util, mai ales la pacienții cu afectare de organ țintă. Dovezi substanțiale sprijină beneficiile scăderii TA la pacienții diabetici, prin prisma reducerii frecvenței complicațiilor majore macro și microvasculare și a mortalității. Beneficiile dovedite ale tratamentului antihipertensiv în diabet cuprind de asemenea o reducere semnificativă a ratei de apariției a bolii renale în stadiul terminal,^{231,235} a retinopatiei și albuminuriei.¹ Neuropatia diabetică nu a fost niciodată inclusă ca obiectiv în trialurile clinice randomizate cu medicație antihipertensivă.

Atunci când luăm în considerare tratamentul pentru hipertensiune este important să excludem hipertensiunea ortostatică semnificativă, care poate fi pronunțată la pacienții diabetic datorită neuropatiei autonome.²³⁵ Inițierea tratamentului antihipertensiv este recomandată atunci când TA măsurată la cabinet este >140/90 mmHg. Pe lângă modificarea stilului de viață, tratamentul ar trebui inițiat cu o combinație de două medicamente cum ar fi IECA sau BRA cu un BCC sau cu un diuretic tiazidic/tiazidic-like și tratamentul să fie escaladat în funcție de algoritmul specific (vezi secțiunea 7). Această abordare asigură prezența unui IECA sau BRA în strategia terapeutică, clase de medicație ce și-au demonstrat eficacitatea în reducerea albuminuriei și în progresia nefropatiei diabetice mai mult decât alte clase.²³⁵ Combinația dintre un IECA și un BRA este contraindicată deoarece este însoțită de un exces de efecte adverse renale.^{298,473,474}

Trialurile clinice randomizate recente au demonstrat că unii agenți antidiabetici (inhibitorii selectivi ai co-transportorului 2 sodiu-glucoză de la nivel renal) pot reduce valoarea TA măsurată la cabinet sau în ambulator cu mai mulți mmHg,^{475,476} iar acest lucru se întâmplă chiar la persoanele ce primesc medicație antihipertensivă concomitent. În acest fel poate fi ameliorat controlul TA (vezi mai jos), deziderat dificil de obținut în diabet⁴⁷⁷ și poate reduce progresia bolii cronice renale⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹ (vezi de asemenea secțiunea 8.12).

Hipertensiunea în alte grupuri etnice		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este recomandată terapia inițială cu două substanțe, de regulă combinate într-o singură tabletă, pentru majoritatea pacienților de culoare. ^c	I	C
La pacienții de culoare, tratamentul antihipertensiv inițial ar trebui să includă un diuretic sau BCC, împreună sau în combinație cu un inhibitor al SRA. ^{d 316,469}	I	B
În alte grupuri etnice, tratamentul antihipertensiv poate fi bazat pe algoritmul terapeutic principal (Figura 4).	IIB	C

IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA = blocant de receptori de angiotensină; TA = tensiune arterială; BCC = blocant de canale de calciu; RAA = renină-angiotensină-aldosteron;
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență;
^c Cu excepția pacienților cu HTA gradul I sau vârstnicilor cu o stare precară, categorii la care se poate iniția tratamentul cu o singură substanță;
^d Angioedemul este mai frecvent cu IECA, astfel încât se pot folosi BRA.

Strategii terapeutice la pacienții diabetici		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Tratamentul antihipertensiv este recomandat pentru pacienții cu diabet atunci când TA la cabinet este $\geq 140/90$ mmHg. ^{1,226,235,482}	I	A
Pentru pacienții diabetici sub tratament antihipertensiv se recomandă:	I	A
• Ținta TAS la 130 mmHg și < 130 mmHg dacă e tolerată, dar nu < 120 mmHg. ^{1,231,235}	I	A
• La vârstnici (≥ 65 ani), ținta TAS între 130-139 mmHg. ^{1,205,235}	I	A
• Ținta TAD sub < 80 mmHg, dar nu < 70 mmHg.	I	C
Tratamentul initial este recomandat a fi cu o combinație între un blocant al SRA cu un BCC sau cu un diuretic tiazidic/tiazidic-like. ^{c 1,175,205}	I	A
Administrarea simultană a două blocante RAA, de ex. IECA și BRA, este contraindicată. ^{291,298,299}	III	A

IECA = inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA = blocant de receptor de angiotensină; TA = tensiune arterială; BCC = blocant de canale de calciu; TAD = tensiune arterial diastolică; RAA = renină-angiotensină-aldosteron; TAS = tensiune arterial sistolică.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență;
^c Când RFG < 30 mL/min/1,73 m², se evită diureticile tiazidice/tiazidic-like și se ia în considerare utilizarea diureticelor de ansă, dacă utilizarea unui diuretic este indicată.

Au existat dezbateri semnificative în ceea ce privește ținta TA care trebuie atinsă la pacienții diabetici (vezi secțiunea 7). Recomandăm ca la pacienții diabetici primul obiectiv să fie scăderea TA $< 140/80$ mmHg, ținând către o TAS de 130 mmHg. În cazul în care tratamentul este bine tolerat, valori TA sub tratament mai mici de 130 mmHg ar trebui luate în considerare datorită efectelor benefice în prevenția accidentului vascular cerebral. Atingerea unor valori ale TAS < 120 mmHg trebuie întotdeauna evitate. Țintele TA pentru efectul renoprotector la pacienții cu nefropatie diabetică sunt discutate în secțiunea 8.12.

8.12 Hipertensiunea și boala cronică de rinichi

Hipertensiunea este un factor de risc major pentru apariția și progresia bolii cronice de rinichi, indiferent de etiologia acesteia. La pacienții cu boală cronică de rinichi sunt frecvente HTA rezistentă, HTA mascată și TA nocturnă crescută, acestea fiind asociate cu o RFG mai scăzută, albuminurie mai pronunțată și afectare de organ mediată de HTA.^{483,484}

Efectele scăderii TA la pacienții cu boală cronică de rinichi au fost subiectul a numeroase meta-analize. O meta-analiză recentă a demonstrat faptul că scăderea TA reduce semnificativ insuficiența renală în stadiu terminal la pacienții cu BCR, însă doar la cei ce prezintă albuminurie și fără a avea beneficiu pe evenimentele cardiovasculare.²⁰³ Cu toate acestea, o meta-analiză mai recentă și mai mare a arătat că există o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză în urma reducerii TA la pacienții cu boală cronică de rinichi.⁴⁸⁵

Reducerea albuminuriei a fost de asemenea considerată drept o țintă terapeutică. O analiză a datelor provenite din trialuri clinic randomizate a raportat faptul că modificările excreției urinare de albumină reprezintă un factor predictiv pentru evenimente renale și cardiovasculare.^{186,486} Totuși, există studii care au demonstrat că unele tratamente mai puțin eficiente pe reducerea albuminuriei au fost mai eficiente pe reducerea complicațiilor cardiovasculare¹⁷⁵ și vice-versa.^{176,291} Așadar, nu este încă suficient de clar dacă reducerea albuminuriei per se reprezintă un surrogat pentru prevenția complicațiilor cardiovasculare.

Pacienții cu boală renală cronică trebuie să primească sfaturi despre modificarea stilului de viață, în special restricția cantității de sare, și tratament antihipertensiv atunci când TA măsurată la cabinet este $> 140/90$ mmHg. Atingerea TA țintă în boala cronică de rinichi necesită de regulă terapie combinată, care trebuie să fie reprezentată de un blocant al sistemului renină-angiotensină și un calciu-blocant sau diuretic. Combinația între doi inhibitori ai SRA nu este recomandată.²⁹¹ Diureticile de ansă ar trebui să înlocuiască diureticile tiazidice atunci când RFG este < 30 mL/min/1,73 m².

Dovezile cu privire la țintele TA la pacienții cu boală renală cronică sunt complexe. La pacienții cu boală renală cronică non-diabetică, o meta-analiză a arătat că cea mai lentă progresie a BCR a fost obținută cu o TAS în intervalul 110-119 mmHg la pacienții cu albuminurie > 1 g/zi⁴⁸⁷. Invers, la pacienții cu proteinurie sub 1g/zi, cel mai scăzut risc de a dezvolta BCR (și nu riscul CV) a fost obținut cu o TAS < 140 mmHg.⁴⁸⁷ O altă analiză sistematică nu a reușit să demonstreze că o valoare a TA țintă $< 130/80$ mmHg ameliorează prognosticul clinic mai mult decât în cazul unei ținte a TA $< 140/90$ mmHg la pacienții non-diabetici cu BCR.⁴⁸⁸ O largă cohortă retrospectivă ce conținea 398 419 pacienți hipertensivi tratați (30% dintre ei având diabet) a demonstrat că valoarea cea mai joasă a TAS și a TAD pentru a obține cel mai scăzut risc de mortalitate și boală cronică de rinichi stadiul terminal a fost de 137 mmHg, respectiv de 71 mmHg, cu dovezi clare de creștere a mortalității pentru o TAS < 120 mmHg.⁴⁸⁹

Dovezile actuale sugerează faptul că la pacienții cu boală cronică de rinichi, TA trebuie scăzută $< 140/90$ mmHg și către 130/80 mmHg. Schimbarea stilului de viață, în special restricția de sare, poate fi eficientă în a ajuta la scăderea TA la pacienții cu boală cronică de rinichi. Deoarece scăderea TA reduce presiunea de perfuzie renală, este de așteptat și nu este neobișnuit ca RFG să scadă cu 10-20% la pacienții tratați pentru

hipertensiune. Astfel, monitorizarea atentă a electroliților serici și a RFG este esențială, însă clinicienii nu trebuie să se alarmeze din cauza declinului anticipat al RFG atunci când este inițiat tratamentul. Acest declin apare de regulă în primele săptămâni de tratament și se stabilizează ulterior. Dacă declinul RFG continuă sau este mai sever, tratamentul ar trebui întrerupt și pacientul ar trebui investigat pentru prezența bolii renovasculare.

8.13 Hipertensiunea și boala pulmonară obstructivă cronică

Hipertensiunea este cea mai frecventă comorbiditate la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), iar cele două boli pot afecta simultan circa 2.5% din populația adultă.⁴⁹⁰ Pacienții cu hipertensiune și BPOC sunt în mod particular la un risc crescut de complicații cardiovasculare.^{490,491} Ambele patologii împărtășesc aceiași factori de risc din mediu, iar hipoxemia poate exacerba riscul.^{490,491} Tratamentul BPOC cu agenți anticolinergici și agonști ai receptorilor beta 2 adrenergici cu durată lungă de acțiune poate avea efecte adverse pe sistemul cardiovascular (crește frecvența cardiacă și TA). Prezența BPOC are impact și pe alegerea medicației antihipertensive, fiind necesară luarea în considerație a efectelor acesteia asupra

funcției respiratorii. Principalele preocupări au fost direcționate spre utilizarea beta-blocantelor, deși există dovezi că în BPOC această clasă își menține efectul protector CV.^{492,493} Beta-blocantele pot avea un efect negativ pe funcția pulmonară bazală redusă la pacienții cu BPOC, pot diminua eficiența beta-agoniștilor în urgență, reduc beneficiul tratamentului cu beta-agoniști cu durată lungă de acțiune și pot îngreuna diferențierea între astm și BPOC. Atunci când sunt tolerate, folosirea beta-blocantelor beta I cardioselective la pacienții cu BPOC și-au dovedit profilul de siguranță în diverse afecțiuni, inclusiv în HTA.⁴⁹⁴ Trebuie notat și faptul că diureticele pot reduce nivelul plasmatic al potasiului (suplimentar peste efectul de scădere a potasiului de către glucocorticoizi și agonști beta-2 adrenergici), pot agrava retenția de dioxid de carbon (inclusiv hipoxia prin alcaloză metabolică la pacienții hipoventilați), cresc hematocritul și deteriorează secreția de mucus în bronhii. În concluzie, în general, diureticele nu sunt recomandate pentru utilizare largă la pacienții hipertensivi cu BPOC.^{490,495}

În concluzie, managementul pacienților hipertensivi cu BPOC ar trebui să includă modificarea stilului de viață, iar renunțarea la fumat este esențială. Blocantele canalelor de calciu, BRA sau IECA sau combinațiile între BCC/blocant al SRA sunt recomandate de primă intenție pentru inițierea tratamentului. Dacă răspunsul tensiional este modest, în funcție și de celelalte comorbidități, diureticela tiazidice sau tiazidic-like și beta-blocantele beta-I selective pot fi luate în considerare.

8.14 Hipertensiunea și bolile cardiace

8.14.1 Boala coronariană ischemică

Există dovezi epidemiologice puternice pentru o legătură între boala coronariană și hipertensiune. Studiul INTERHEART a arătat că ~50% din riscul populațional de IM poate fi atribuit lipidelor, hipertensiunea fiind responsabilă de aproximativ 25%.¹⁰ Încă un studiu bazat pe registre populaționale de peste 1 milion de pacienți a demonstrat că boala cardiacă ischemică (angina și IM) explică cea mai mare parte (43%) din anii de viață fără boală cardiovasculară pierduți din cauza hipertensiunii după vârsta de 30 de ani.⁷

Mai convingător este efectul benefic al tratamentului antihipertensiv în reducerea riscului de IM. O meta-analiză recentă a RCTurilor dedicate terapiei antihipertensive a demonstrat că pentru fiecare reducere cu 10 mmHg a TAS, boala coronariană a fost redusă cu 17%.² O reducere similară a riscului a fost raportată de alte studii cu un control mai strict al TA.⁴⁹⁶ Be-

Strategii terapeutice pentru tratamentul antihipertensiv în BCR		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu BCR diabetici sau non-diabetici este recomandat ca valoarea în cabinet a TA $\geq 140/90$ mmHg să fie tratată cu modificarea stilului de viață și cu medicație antihipertensivă. ^{9,203,485}	I	A
La pacienții cu BCR diabetici sau non-diabetici: • Este recomandată reducerea TAS în intervalul 130-139 mmHg. ^{9,487,489} • Tratamentul trebuie să fie individualizat în funcție de tolerabilitate, impactul asupra funcției renale și electroliți.	IIa	C
Blocanții SRA sunt mai eficienți în reducerea albuminuriei în comparație cu alți agenți antihipertensivi și sunt recomandați ca parte a strategiei terapeutice la pacienții hipertensivi ce prezintă microalbuminurie sau proteinurie. ^{487,489}	I	A
O combinație între un blocant al SRA și un BCC sau un diuretic este recomandată ca terapie inițială. ¹⁷⁵	I	A
O combinație între doi blocanți ai SRA nu este recomandată. ²⁹⁸	III	A

TA = tensiune arterială; BCC = blocant al canalelor de calciu; BCR = boală renală cronică; RFG = rata filtrării glomerulare; RAA = renină-angiotensină-aldosteron; TAS = tensiune arterială sistolică.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență;
^c În caz de RFG < 30 mL/min/1,73 m², se evită diuretice tiazidice/tiazidice-like și se consideră utilizarea diureticelor de ansă.

Strategii terapeutice la pacienții hipertensivi cu boala coronariană		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu boală coronariană și tratament medicamentos antihipertensiv se recomandă:		
• TAS țintă ≤130 mmHg dacă e tolerată, dar nu <120 mmHg. ^{2,496}	I	A
• La pacienții vârstnici (≥65 de ani) TAS țintă în intervalul 130-140 mmHg. ^{2,496}	I	A
• TAD țintă <80 mmHg, dar nu <70 mmHg.	I	C
La pacienții hipertensivi cu IM în antecedente se recomandă beta-blocante și blocanți ai RAS ca parte a strategiei terapeutice. ⁵⁰³	I	A
La pacienții cu angină simptomatică se recomandă beta-blocante și/sau BCC. ⁵⁰³	I	A
<small>TA = tensiune arterială; BC = boală coronariană; BCC = blocante de canale de calciu; TAD = tensiune arterială diastolică; RAA = renină-angiotensină-aldosteron; TAS = tensiune arterială sistolică. ^a Clasă de recomandare; ^b Nivel de dovezi.</small>		

neficiile în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace au fost evidente și în grupurile la risc înalt cum sunt pacienții diabetici.^{231,425}

Rămân însă unele date neconcordanțe cu privire la ținta TA optimă la pacienții hipertensivi cu boală coronariană, în special dacă există o relație de tip curbă J între TA obținută și evenimentele CV în boala coronariană.⁴⁹⁷⁻⁵⁰⁰ O analiză recentă⁵⁰¹ pe 22 672 de pacienți cu boală coronariană stabilă ce au fost tratați pentru hipertensiune a arătat că, după o urmărire medie de 5 ani, o TAS ≥140 mmHg și o TAD ≥80 mmHg au fost asociate fiecare cu risc crescut de evenimente CV. De asemenea, o TAS; 120 mmHg și o TAD; 70 mmHg s-au asociat cu risc crescut. Au fost raportate rezultate similare în urma unei alte analize a datelor din RCT care evaluau relația între TA atinsă și riscul de evenimente CV.²²² Dacă există sau nu un fenomen tip curbă J la pacienții cu boală coronariană ce au fost revascularizați, rămâne încă neclar. Alte studii nu sprijină existența unei astfel de relații nici la pacienții hipertensivi la risc CV crescut.²³⁹ De exemplu, la pacienții cu boală coronariană, inițial fără IC congestivă, incluși în studiul ONTARGET, o reducere a valorilor TA de la nivelul de bază a avut un efect modest în ceea ce privește riscul de IM, și a prezis un risc mai scăzut de AVC.⁵⁰² Astfel, o TA țintă sub 130/80 mmHg la pacienții cu boală coronariană are un profil de siguranță bun și poate fi recomandată, însă valori ale TA sub 120/80 mmHg nu sunt recomandate.

La pacienții hipertensivi cu boală coronariană, beta-blocantele și blocantele RAS pot ameliora evoluția post-IM.⁵⁰³ La pacienții cu angină simptomatică, beta-blocantele și antagoniștii receptorilor de calciu sunt componentele preferate ale strategiei terapeutice.

8.14.2 Hipertrofia ventriculară stângă și insuficiența cardiacă

Hipertensiunea este factorul de risc principal pentru dezvoltarea insuficienței cardiace,⁷ iar majoritatea pacienților cu IC au istoric de hipertensiune. Aceasta poate fi o consecință a bolii coronariene, ce conduce la IC cu FE redusă. Hipertensiunea conduce de asemenea la HVS, care împiedică relaxarea VS (așa-numita disfuncție diastolică) și este un predictor puternic pentru IC, chiar și când funcția sistolică a VS este normală și nu există istoric de IM. La această situație contribuie și fibroza indusă de hipertensiune și alterarea structurală a arterelor mari și mici (boală microvasculară).

Tratarea HTA are un impact major în a reduce riscul de IC incidentă și a spitalizărilor pentru IC, în special la pacienții în vârstă și foarte în vârstă.^{51,213,316} Acest lucru a fost observat atunci când au fost utilizate diuretice, beta-blocante, IECA, BRA. În schimb BCC au fost cel mai puțin eficiente în trialurile comparative.⁵⁰⁴

Reducerea TA poate duce la regresia HVS, care la rândul ei este acompaniată de o reducere a evenimentelor CV și a mortalității.¹²⁵ Magnitudinea regresiei HVS este asociată cu masa VS inițială, durata tratamentului, reducerea TAS,^{505,506} și medicamentele folosite. IECA, BRA și BCC determină o regresie a HVS mai eficientă decât beta-blocantele¹⁷³ sau diureticele.

La pacienții cu IC cu FE redusă, tratamentul antihipertensiv ar trebui inițiat (dacă nu a fost inițiat deja) atunci când TA este peste 140/90 mmHg. Este neclar însă cât de mult ar trebui să fie redusă valoarea TA la pacienții cu IC. Evoluția pacienților din studii au fost în mod repetat nefavorabilă atunci când au fost atinse valori mici ale TA, fapt ce sugerează (deși interpretarea datelor este dificilă, datorită revers-cauzalității) că ar fi înțeleaptă evitarea scăderii active a TA sub 120/70 mmHg. Cu toate acestea, unii pacienți pot atinge valori ale TA chiar mai mici din cauza dezideratului de a menține tratamentul de uz prognostic conform ghidurilor de terapie a IC, care, dacă este tolerat, trebuie continuat prin prisma efectului protector.¹³⁶

Clasele de molecule folosite în IC conform ghidurilor sunt recomandate pentru tratamentul antihipertensiv la pacienții cu IC cu FE redusă.¹³⁶ IECA, BRA, beta-blocantele și antagoniștii de receptori de mineralocorticoizi (ex. spironolactonă și eplerenonă) sunt eficiente în a ameliora evoluția clinică la pacienții cu IC cu FE redusă, pe când pentru diuretice dovezi se limitează la efecte favorabile pentru ameliorarea simptomatologiei. Dacă este necesară reducerea suplimentară a TA, se poate opta pentru un BCC. Sa-

Strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu IC sau HVS		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții hipertensivi cu IC (cu FE redusă sau prezervată), tratamentul antihipertensiv ar trebui considerat dacă TA este $\geq 140/90$ mmHg. ^{c 136}	Ila	B
La pacienții cu IC cu FE redusă, este recomandat ca tratamentul antihipertensiv să includă IECA sau BRA și un beta-blocant și un diuretic și/sau MRA dacă este necesar. ¹³⁶	I	A
BCC dihidropiridice pot fi adăugate dacă nu se obține controlul TA. ^d	Ilb	C
La pacienții cu IC cu FE prezervată, pragul de inițiere a terapiei și ținta TA sunt aceleași ca și în cazul IC cu FE redusă. ¹³⁶	Ila	B
Deoarece nicio moleculă nu și-a dovedit superioritatea, toate clasele majore pot fi folosite.	I	C
La toți pacienții cu HVS: • Se recomandă tratamentul cu un inhibitor al RAS în combinație cu un BCC sau un diuretic. ⁵⁰⁴ • TAS ar trebui redusă la valori între 120-130 mmHg. ^{504,506}	I Ila	A B

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant de receptori de angiotensină; TA = tensiune arterială; BCC = blocant al canalelor de calciu; IC = Insuficiență cardiacă; FE = fracție de ejeție; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ARM = antagoniști de receptori mineralocorticoizi; RAA = renină – angiotensină – aldosteron; TAS = tensiune arterială sistolică.
^a Clasă de recomandare;
^b Nivel de evidență;
^c O valoare minimă de siguranță a TA nu este dată deoarece mulți pacienți ce primesc tratament pentru IC pot atinge valori ale TA mult mai scăzute;
^d BCC non-dihidropiridinice nu sunt recomandate în IC cu FE redusă, însă pot fi folosite la pacienții cu IC cu FE prezervată.

cubitril/valsartan reduce TA, îmbunătățește evoluția clinică la pacienții cu IC cu FE redusă și este indicat pentru tratamentul acesteia ca și alternativă la IEC sau BRA.⁵⁰⁷ Blocantele de calciu non-dihidropiridinice (diltiazem, verapamil), alfa-blocantele, agenții cu mecanism central (cum este monoxidina) nu ar trebui folosiți.

Tratamentul antihipertensiv este frecvent necesar la pacienții cu IC cu FE păstrată; același prag de inițiere a terapiei și aceeași țintă presională sunt indicate și în cazul acestor pacienți. Strategia terapeutică optimă pentru hipertensivii cu IC cu FE prezervată nu este cunoscută, dar strategia menționată mai sus în cazul celor cu IC și FE redusă poate fi soluția corectă de adoptat și la acești pacienți. Pacienții cu IC cu FE prezervată au de regulă multiple comorbidități ce pot influența negativ evoluția clinică și pot complica managementul.

8.15 Boala cerebrovasculară și funcția cognitivă

HTA este un factor de risc major pentru AVC ischemic și hemoragic, și pentru AVC recurent. Controlul TA în timpul fazei acute a AVC ischemic și hemoragic rămâne o zonă cu incertitudini. TA este adesea cres-

cută la prezentarea în urgență cu AVC, dar scade frecvent fără nicio intervenție terapeutică.⁵⁰⁸

8.15.1 Hemoragia intracerebrală acută

În hemoragia intracerebrală acută, valorile TA ridicate sunt frecvente și sunt asociate cu un risc mai mare de extindere a hematomului, un risc crescut de deces și un prognostic nefavorabil pentru recuperarea neurologică.^{509,510} Rezultatele survenite dintr-un RCT au arătat că reducerea imediată a valorilor TA (în primele 6 ore) sub 140/90 mmHg nu și-a demonstrat beneficiile pe rezultatul primar – dizabilitate sau deces la 3 luni de zile, însă poate reduce extinderea hematomului și ameliora recuperarea funcțională, cu un profil de siguranță bun.⁵¹¹ Un RCT ulterior, în care TAS a fost scăzută imediat (primele 4.5h) de la o medie de 200 mmHg la două intervale țintă diferite (140-170 mmHg vs. 110-139 mmHg) a arătat că o reducere mai agresivă a TA nu a adus beneficii pe același rezultat primar al analizei și a fost asociată cu mai multe efecte adverse renale.⁵¹² Astfel, nu recomandăm inițierea tratamentului pentru scăderea imediată a TA la pacienții cu hemoragie acută intra-cerebrală. O posibilă excepție de la această recomandare este în cazul pacienților cu hemoragie intracerebrală acută și hipertensiune severă (TAS ≥ 220 mmHg), grup pentru care există mult mai puține date disponibile. O meta-analiză⁵¹³ și date provenite din rezultate secundare ale unui RCT⁵¹¹ au sugerat un posibil beneficiu pentru recuperarea funcțională la 3 luni de zile și faptul că scăderea acută a TAS sub 180 mmHg la acești pacienți poate fi benefică. Astfel, scăderea prudentă a TA via infuzie iv poate fi luată în considerare la pacienții cu TA sever crescută (TAS ≥ 220 mmHg).

8.15.2 Accidentul vascular cerebral ischemic acut

Efectele benefice ale scăderii TA sunt și mai puțin clare în cazul AVC ischemic acut. Un aspect cheie de luat în considerare este dacă pacientul va fi trombolizat sau nu, deoarece studiile observaționale au raportat un risc mai ridicat de hemoragie intracerebrală la pacienții cu TA sever crescută ce au fost trombolizați.^{514,515} În cazul pacienților cărora li se administrează tromboliză i.v., TA ar trebui scăzută și menținută sub 180/105 mmHg pentru cel puțin 24 h după tromboliză.^{514,515} Beneficiul scăderii acute a TA la pacienții cu AVC ischemic ce nu primesc tromboliză este neclar. O meta-analiză a sugerat faptul că scăderea TA la scurt timp după AVC ischemic acut are un efect neutru de prevenire a decesului și a incapacității funcționale.^{516,517} La astfel de pacienți cu TAS sau TAD crescute sever

(de ex. ≥ 220 mmHg, sau, respective, ≥ 120 mmHg), judecata clinică ar trebui să dicteze dacă se inițiază terapia farmacologică, caz în care ținta rezonabilă ar fi scăderea TA cu 15% și monitorizarea atentă a pacientului în primele 24h de la debutul evenimentului acut.^{516,518-520} Pacienții cu AVC ischemic acut și TA sub aceste valori în primele 72h de la debut nu par a beneficia de pe urma inițierii sau reintroducerii tratamentului antihipertensiv.^{516,521} Pentru pacienții stabili ce rămân cu valori ale TA ridicate ($\geq 140/90$ mmHg) după 3 zile de la AVC ischemic acut, inițierea sau reintroducerea tratamentului antihipertensiv ar trebui luată în considerare.⁵²²

8.15.3 Istoricul de accident vascular ischemic sau accident ischemic tranzitor

Trialuri randomizate efectuate pe tratamentul antihipertensiv (controlate placebo) la pacienții cu istoric de AVC sau AIT, stabili clinic, cu TA peste 140/90 mmHg, au arătat că reducerea valorilor tensionale scade riscul de AVC recurent.^{338,523} Nu există dovezi deocamdată pentru faptul că AVC recurent este prevenit prin inițierea terapiei antihipertensive atunci când TA se află în categoria înalt-normală. Recomandăm reluarea tratamentului antihipertensiv la câteva zile după AVC, sau imediat după AIT, la pacienții tratați sau netratați anterior pentru hipertensiune, pentru prevenția AVC recurent și a altor evenimente CV.

Țintele tensionale adecvate pentru prevenția AVC recurent nu sunt stabilite, dar trebuie luat în considerare faptul că în numeroase metaanalize rezultatul constant a fost că AVC este o complicație CV a cărei frecvență este mai rară la valori ale TA mai reduse. Acest lucru este sprijinit de rezultatele provenite din

recentul studiu Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes 3244,⁵²⁴ efectuat la pacienții cu AVC lacunar recent care sprijina o țintă TAS sub 130/80 mmHg,⁵²⁵ dar și de alte studii.⁵²⁶

Prevenția AVC reprezintă un beneficiu constant al terapiei antihipertensive, fapt observat în toate RCT de mari dimensiuni și care au folosit diverse clase de substanțe farmacologice. Totuși, anumite RCT care au comparat regimuri moderne de tratament^{317,527} și metaanalizele au sugerat inferioritatea beta-blocantelor față de alte clase privind prevenția AVC.^{2,528} Deși beta-blocantul studiat în aceste trialuri a fost atenololul, momentan nu există date despre beta-blocantele mai noi și efectele acestora în prevenția AVC la hipertensivi. Astfel, tratamentul antihipertensiv optim în prevenția AVC nu ar trebui să includă beta-blocante decât în prezența unei indicații clare pentru utilizarea lor, ținând cont de faptul că evenimentul recurent cel mai frecvent după AVC este tot un atac cerebrovascular și nu IM.⁵²⁹

8.15.4 Disfuncția cognitivă și demența

Mai multe studii epidemiologice și clinice au demonstrat că prezența hipertensiunii la o vârstă medie este un factor predictiv pentru declinul cognitiv și demență (atât Alzheimer cât și demență vasculară) la pacienții vârstnici.⁵³⁰⁻⁵³³ Cu toate acestea, nu există dovezi suficiente de clare despre efectele benefice ale scăderii TA în prevenția declinului cognitiv. O meta-analiză⁵³⁴ a 12 studii ce a investigat efectele diferitelor medicații antihipertensive asupra demenței și funcției cognitive a concluzionat că reducerea TA a scăzut incidența și riscul de demență și declin cognitiv cu 9%. Un studiu a arătat că obținerea unui control TA mai bun pe o peri-

Strategii terapeutice la pacienții hipertensivi cu accident vascular acut și boală cerebrovasculară		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu hemoragie intracerebrală acută: • Scăderea imediată a TA nu este recomandată pentru pacienții cu TAS <220 mmHg ⁵⁰⁹⁻⁵¹³ • La pacienții cu TAS ≥ 220 mmHg, ar trebui considerată o scădere atentă a TA cu terapie i.v. până la valori sub 180 mmHg. ⁵⁰⁹⁻⁵¹³	III	A
În AVC acut ischemic, scăderea de rutină a TA cu terapie antihipertensivă nu este recomandată ^{516,517} cu excepțiile: • La pacienții cu AVC ischemic acut eligibili pentru tromboliză i.v., TA ar trebui scăzută cu prudență și menținută <180/105 mmHg pentru cel puțin primele 24h după tromboliză. ^{514,515} • La pacienții cu TA marcat crescută care nu primesc fibrinoliză, terapia medicamentoasă poate fi considerată, în funcție de judecata clinică, pentru o reducere a TA cu 15% în primele 24h de la debut	III	A
	IIa	B
	IIb	C
La pacienții hipertensivi cu un eveniment cerebrovascular acut, tratamentul hipertensiv este recomandat: • Imediat în cazul AIT. ⁵²⁶ • După câteva zile în AVC ischemic. ⁵²⁶	I	A
La toți pacienții hipertensivi cu AVC ischemic sau AIT, ar trebui considerat un interval țintă TAS între 120-130. ^{244,524,526}	IIa	B
Strategia medicamentoasă antihipertensivă recomandată pentru prevenția AVC acut este formată din blocant SRA plus un BCC sau diuretic tiazidic-like. ³³⁸	I	A

AIT = atac ischemic tranzitoriu; CCB = blocant de canale de calciu; i.v. = intravenos; RAS = sistem renină-angiotensină; TA = tensiune arterială; TAS = tensiunea arterială sistolică.
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de dovezi.

oadă de 4 ani a încetinit progresia leziunilor de materie albă și scăderea performanței cognitive globale.⁵³⁵

Sunt necesare urgent studii care să definească cât mai acurat impactul potențial al scăderii TA asupra prevenției declinului cognitiv sau asupra întârzierii demenței atunci când declinul cognitiv este deja prezent.

8.16 Hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și alte aritmii

Hipertensiunea predispozează la apariția aritmiilor cardiace, inclusiv aritmii ventriculare, dar cel mai frecvent fibrilație atrială,⁵³⁶⁻⁵³⁸ care ar trebui considerată o manifestare a cardiopatiei hipertensive.⁵³⁹ Chiar și TA înalt-normală este asociată cu apariția FiA,^{540,541} iar hipertensiunea reprezintă cea mai prevalentă comorbiditate la pacienții cu fibrilație atrială. Fibrilația atrială crește la rândul ei riscul de accident vascular cerebral și de insuficiență cardiacă. FiA necesită prevenția accidentului vascular cerebral cu anticoagulare orală, monitorizând riscurile asociate și prevenind sângerările.⁵⁴²

Majoritatea pacienților prezintă frecvențe ventriculare rapide în prezența FiA,⁵⁴² în aceste cazuri fiind recomandate beta-blocantele și antagoniștii de calciu non-dihidropiridinici (diltiazem și verapamil) ca agenți antihipertensivi. BCC non-dihidropiridinici ar trebui evitați în cazul pacienților cu funcție sistolică VS redusă întrucât pot precipita insuficiența cardiacă în anumite cazuri. Beta-blocantele sunt frecvent indicate la acești pacienți, necesitând uneori asocierea cu digoxin pentru obținerea controlului frecvenței.⁵⁴²

În RCT-uri cu pacienți hipertensivi cu HVS și/sau risc CV,^{543,544} administrarea blocanților SRA s-a asociat cu reducerea frecvenței de apariție a primelor episoade de FiA, comparativ cu beta-blocantele sau BCC, în concordanță cu efectele lor similare în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă.⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷ Blocantele SRA nu previn recurența AF paroxistice sau persistente.⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰ La pacienții cu insuficiență cardiacă, beta-blocantele⁵⁵¹ și MRA⁵⁵² pot, de asemenea, să prevină FiA. Efectul preventiv al blocanților SRA împotriva dezvoltării FiA este în mod indirect susținut de informațiile furnizate de baza de date de medicină primară din UK, formată din datele a aproximativ 5 milioane de pacienți, prin care a fost raportat faptul că IECA, BRA și beta-blocantele sunt asociate cu un risc mai mic de FiA comparativ cu BCC.⁵⁵³ Drept urmare, blocantele SRA ar trebui considerate ca parte a strategiei terapeutice antihipertensive în cazul pacienților cu risc crescut de FiA (ex. HVS), în vederea prevenirii acesteia.

8.16.1 Anticoagulantele orale și hipertensiunea arterială

Un număr mare de pacienți care necesită anticoagulante orale (ex. cu FiA) sunt hipertensivi. Hipertensiunea nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea anticoagulanților orali. Totuși, deși în majoritatea studiilor mai vechi și în RCT mai recente rolul acesteia a fost subestimat,⁵³⁷ hipertensiunea crește în mod substanțial riscul de hemoragie intracerebrală în condițiile asocierii unui tratament anticoagulant, fiind necesare eforturi direcționate către obținerea unei TA <130/80 mmHg la pacienții aflați pe tratament anticoagulant. Informații detaliate despre hipertensiune și anticoagulante au fost publicate recent.^{526,536} Anticoagulantele ar trebui utilizate pentru reducerea riscului de accident vascular cerebral la majoritatea pacienților cu FiA și hipertensiune, inclusiv în cazul aceluia la care hipertensiunea este singurul factor de risc pentru accident vascular cerebral.^{554,555} Este important controlul TA pentru minimizarea riscului de accident vascular cerebral asociat FiA și al hemoragiilor. Până devin disponibile mai multe date pe această temă, TA la pacienții cu FiA și tratament anticoagulant ar trebui să fie redus sub cel mult 140 mmHg pentru TAS și 90 mmHg pentru TAD. Anticoagulantele orale ar trebui utilizate cu precauție la pacienții cu hipertensiune persistentă și necontrolată (TAS ≥180 mmHg și/sau TAD ≥100 mmHg), iar acțiuni urgente ar trebui întreprinse pentru controlul TA.

8.17 Hipertensiunea arterială și boala vasculară

8.17.1 Ateroscleroza carotidiană

Puține studii au raportat efectele diferitelor clase de antihipertensive asupra GIM carotidiene, și foarte puține au studiat efectele asupra plăcilor carotidiene. Scăderea TA determină regresia GIM carotidiene și ar putea determina întârzierea procesului de ateroscleroză intimală. Se pare că există efecte diferite ale medicamentelor asupra regresiei GIM, BCC având eficacitate mai mare față de diuretice și față de beta-blocante,¹⁴⁶ iar inhibitorii ECA o eficacitate mai mare decât diureticele.⁵⁵⁷ Totuși, relevanța acestor diferențe este neclară întrucât majoritatea pacienților primesc combinații de clase medicamentoase, iar progresia sau schimbările induse de tratament asupra GIM carotidiene sunt predictorii slabi ai evenimentelor CV viitoare.^{184,558} Pacienții cu plăci carotidiene prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral atero-embolic și de evenimente CV, iar scăderea TA ar trebui să fie complementară schimbării stilului de viață și tra-

tamentului cu statine și antiagregant plachetar. Una dintre dificultățile întâlnite frecvent în practica clinică apare la pacienții hipertensivi cu stenoză carotidiană strânsă, în special dacă aceasta este prezentă bilateral. Nu există studii care au să fi investigat acest scenariu, iar sfatul, în aceste situații, este în mod necesar unul pragmatic, astfel că recomandăm o abordare mai precaută a scăderii TA, inițial prin monoterapie și cu monitorizarea atentă a efectelor adverse.

8.17.2 Arterioscleroza și creșterea rigidității arteriale

Creșterea rigidității arterelor mari este un factor care contribuie major la creșterea TAS și la scăderea TAD odată cu înaintarea în vârstă. Rigiditatea arterială este de obicei măsurată în studii ca și PWV. Rigiditatea arterială apare ca rezultat al modificărilor structurale de tip arteriosclerotic la nivelul arterelor mari, conducând la o pierdere a elasticității arteriale, și a capacității de distensie rezultate din presiunea exercitată asupra peretelui arterial. Deci, toate medicamentele antihipertensive, prin reducerea TA, reduc rigiditatea arterială prin faptul că determină o reducere a componentelor rigide din peretele arterial, conducând la o scădere pasivă a PWV. RCT farmacodinamice⁵⁵⁹ și meta-analize^{560,561} sugerează că efectul inhibitorilor ECA și BRA de reducere a PWV este dincolo de scăderea TA pe termen lung. Nu s-a demonstrat până în prezent dacă blocantele SRA sunt mai eficiente din acest punct de vedere față de alte antihipertensive. În plus, nu a fost demonstrat dacă o reducere pe termen lung a rigidității arteriale⁵⁶² poate conduce la o reducere a evenimentelor CV dincolo de impactul pe care îl are prin scăderea TA.⁵⁶³

8.17.3 Boala arterială periferică a membrelor inferioare

BAP a membrelor inferioare este deseori o manifestare a unei ateroscleroze extinse, în special la nivelul arterelor renale,⁵⁶⁴ iar acești pacienți prezintă un risc CV foarte mare.¹⁹⁰ Controlul TA este o parte importantă din strategia de reducere a riscului CV la acești pacienți. În două meta-analize, beta-blocantele nu s-au asociat cu agravarea simptomelor de claudicație.^{565,566} În consecință, beta-blocantele rămân opțiuni de tratament la pacienții cu BAP a membrelor inferioare și hipertensiune când există o indicație specifică pentru utilitatea lor. În prezența ischemiei critice de membru, reducerea TA ar trebui inițiată încet întrucât poate agrava ischemia. La pacienții cu BAP a membrelor inferioare, tratamentul antihipertensiv trebuie completat atât de schimbarea stilului de viață, în special, de oprirea fumatului, cât și de terapia cu statine și antiagregant plachetar.¹⁹⁰

Strategii terapeutice pentru pacienții cu hipertensiune și BAP a membrelor inferioare

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Tratament de scădere a TA este recomandat pentru reducerea riscului CV. ^{2,190,503}	I	A
O combinație dintre un blocant SRA, BCC, sau diuretic ar trebui luată în considerare ca terapie inițială. ²	IIa	B
Beta-blocantele pot fi considerate. ⁵⁶⁶	IIb	C

BAP= boală arterială a membrelor inferioare; BCC = blocant de canale de calciu; CV = cardiovascular; SRA = sistem renină-angiotensină; TA = tensiune arterială.
^a Clasa de recomandare;
^b Nivelul de dovezi.

Strategii terapeutice pentru pacienții hipertensivi cu FiA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu FiA se recomandă screening pentru hipertensiune. ⁵³⁶	I	C
Un beta-blocant sau un BCC non-dihidropiridinic ar trebui considerate ca parte a tratamentului antihipertensiv dacă este necesar controlul frecvenței. ⁵³⁶	IIa	B
Prevenția accidentului vascular cerebral cu anticoagulare orală este recomandată la pacienții cu FiA și hipertensiune și cu un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 la bărbați și ≥3 la femei. ^{536,556}	I	A
Prevenția accidentului vascular cerebral cu anticoagulate orale ar trebui considerată la pacienții cu FiA și hipertensiune, chiar și atunci când hipertensiunea este singurul factor adițional de risc (scor CHA ₂ DS ₂ -VASc I). ^{536,556}	IIa	B
Anticoagulatele orale trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu creșteri marcate ale TA (TAS ≥180 mmHg și/sau TAD ≥100 mmHg); ținta ar trebui să fie scăderea TAS până la cel mult <140 mmHg, și scăderea TAS la <130 ar trebui considerată. Dacă nu este posibil, atunci pacienții ar trebui să ia o decizie informată cu privire la acceptarea protecției împotriva accidentelor vasculare cerebrale prin intermediul anticoagulantelor asociată însă cu un risc mai mare de hemoragie. ⁵³⁶	IIa	B

BCC= blocant de canale de calciu; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 ani, Diabet zaharat, Accident vascular cerebral, Boală vasculară, Vârsta 65-74, Sex (femei) [eng. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female)]; FiA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; TAD=tensiunea arterială diastolică TAS= tensiunea arterială sistolică.

^a Clasa de recomandare;

^b Nivelul de dovezi.

8.18 Hipertensiunea arterială la pacientul cu valvulopatii și boli ale aortei

8.18.1 Coarctarea de aortă

Atunci când este fezabil, tratamentul coarctăției de aortă este unul chirurgical și de obicei efectuat în copilărie. Chiar și după corectarea chirurgicală, acești pacienți pot dezvolta hipertensiune sistolică la o vârstă tânără și necesită urmărire pe termen lung. Un număr redus de pacienți rămân nedignificați până în perioada adultă, iar până la acel moment dezvoltă adesea hipertensiune severă, AOTMH (în special HVS și disfuncție VS), și o circulație colaterală foarte dezvoltată sub nivelul coarctăției. Acești pacienți ar trebui evaluați în centre specializate. Terapia farmacologică a hipertensiunii în cazul pacienților cu coarctăție de aortă ar trebui să urmeze algoritmul de tratament expus în secțiunea 7, întrucât nu există RCT-uri care să definească strategia optimă de tratament.⁵⁶⁷

8.18.2 Prevenția dilatației și disecției de aortă la pacienții cu risc crescut

Hipertensiunea cronică poate fi asociată cu dilatație moderată a rădăcinii aortice. Când există o dilatare mai mare a rădăcinii aortice sau când dilatarea se extinde dicolo de rădăcină, ar trebui luată în considerare o cauză adițională pentru aortopatie. Toți pacienții hipertensivi cu dilatație aortică, indiferent dacă asociază sau nu sindrom Marfan sau bicuspidie aortică, ar trebui să aibă TA controlată la valori $\leq 130/80$ mmHg.⁵⁶⁸ La pacienții cu sindrom Marfan, utilizarea profilactică de inhibitori ECA, BRA, sau beta-blocante pare că determină fie o reducere a progresiei dilatației aortice, fie o reducere a ratei de apariție a complicațiilor.⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰ Cu toate acestea, nu există dovezi pentru o eficiență specifică a acestor tratamente în bolile aortice de alte etiologii.

8.18.3 Hipertensiunea arterială la pacientul cu aortopatie asociată bicuspidiei valvei aortice

Bicuspidia aortică apare la ~1 din 100 persoane, mai frecvent la bărbați și poate fi asociată cu coarctăția aortică coexistentă, care ar trebui exclusă la toți pacienții diagnosticați cu bicuspidie aortică. Aceasta din urmă este asociată cu aortopatie, iar riscul de dilatare aortică este mai mare la acești pacienți decât în populația normală⁵⁷¹ și este probabil exacerbat de hipertensiune. Dincolo de dilatarea aortică și formarea de aneurisme, bicuspidia aortică este factor de risc și pentru disecție și ruptură.⁵⁷² Drept urmare, TA trebuie strict controlată la pacienții cu bicuspidie, iar ținta

este $\leq 130/80$ mmHg, dacă poate fi tolerată. Există o neînțelegere, frecvent întâlnită în practica clinică, cu privire la efectele deleterii pe care le-ar avea terapia hipotensoare la pacienții cu stenoză aortică. În realitate, scăderea TA este bine tolerată chiar și în prezența stenozei aortice severe. Mai mult, moleculele vasodilatatoare (inclusiv blocantele SRA) par de asemenea bine tolerate. Deci, tratamentul hipertensiunii trebuie luat în considerare la acești pacienți.⁵⁷³

8.19 Hipertensiunea și disfuncția sexuală

Disfuncția sexuală poate avea importante efecte negative asupra calității vieții atât la bărbați, cât și la femei. În comparație cu populația normotensivă, prevalența disfuncției sexuale este mai mare la indivizii hipertensivi, la care reprezintă și o cauză importantă de scădere a aderenței la tratamentul hipertensiv sau de stopare a acestuia.⁵⁷⁴ O mare meta-analiză a unor studii prospective de cohortă a demonstrat faptul că la bărbați, disfuncția erectilă (ex. erecție peniană inadecvată) este un factor independent de risc pentru mortalitate și evenimente CV,⁵⁷⁵ ceea ce înseamnă că poate fi văzută ca un marker timpuriu al afectării vasculare.⁵⁷⁶ Disfuncția sexuală poate fi declanșată sau agravată de tratamentul cu diuretice tiazidice sau tiazidic-like, beta-blocante convenționale, sau agenți cu acțiune centrală (ex. clonidina), în timp ce inhibitorii ECA, BRA, BCC, sau beta-blocantele vasodilatatoare pot avea efecte neutre sau chiar benefice.^{574,577} Inhibitorii de 5-fosfodiesterază sunt eficienți împotriva disfuncției erectile la pacienții cu hipertensiune. Aceștia trebuie administrați numai în absența administrării de nitrați, iar prescrierea acestora pare să fie sigură și în cazul pacienților aflați sub tratament antihipertensiv polimedicamentos,⁵⁷⁸ cu precauții dacă acesta include alfa-blocante.⁵⁷⁷ Totuși, în cazul pacienților instabili, cu risc CV înalt sau cu hipertensiune severă necontrolată, pare prudent să fie evitată activitatea sexuală până la stabilizarea clinică și posibilitatea inițierii tratamentului pentru disfuncția erectilă.⁵⁷⁵ În general, numărul de studii care au investigat efectul hipertensiunii și al tratamentului acesteia asupra disfuncției sexuale la femei este limitat, drept urmare aceste situații sunt mai puțin înțelese decât în cazul bărbaților.^{577,579} Cu toate acestea, într-o analiză transversală recentă care a inclus femei de vârstă medie și mai în vârstă tratate pentru hipertensiune în trialul SPRINT, nu s-au identificat asocieri ale disfuncției sexuale nici cu valorile TA și nici cu medicația antihipertensivă.⁵⁷⁹

Se recomandă colectarea de date cu privire la disfuncția sexuală la toți pacienții cu hipertensiune atât la

diagnostic, cât și la urmărirea periodică, cu acordarea unei atenții sporite posibilei relații dintre această disfuncție cu reticența la inițierea tratamentului sau continuarea acestuia. La bărbații care raportează prezența disfuncției sexuale, ar trebui evitate medicamentele care pot contribui la acest efect (ex. beta-blocantele și diuretice tiazidice), dacă utilizarea lor nu este impusă de alte condiții clinice particulare.

8.20 Hipertensiunea și terapia antineoplazică

Hipertensiunea reprezintă cea mai frecvent raportată comorbiditate CV în registrele oncologice, în care o creștere a TA este observată la peste o treime dintre pacienți.⁵⁸⁰ Acest fapt se poate datora prevalenței crescute a hipertensiunii la grupurile de vârstă la care cancerul este de asemenea frecvent întâlnit. Totuși, se datorează și efectului vasopresor exercitat de către două dintre clasele de medicamente antineoplazice frecvent utilizate – inhibitorii căii de semnalizare mediată prin factorul de creștere al endoteliului vascular (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, și pazopanib) și inhibitorii de proteazomi (carfilzomib). În timp ce prima clasă de medicamente inhibă producția de oxid nitric la nivelul peretelui arterial, a doua reduce răspunsul vasodilatator la acetilcolină, favorizând vasoconstricția și vasospasmul.⁵⁸¹

La pacienții aflați sub tratament cu clasele antineoplazice anterior menționate, au fost raportate creșteri presionale în proporții variabile, dar ridicate ($\leq 30\%$). Creșterea apare frecvent în primele luni de la inițierea terapiei antineoplazice, asocierea temporală fiind dovada rolului fiziopatologic al antineoplazicelor. În consecință, în partea inițială a primului ciclu de terapie TA ar trebui măsurată săptămânal, și cel puțin la 2-3 săptămâni ulterior.⁵⁸² Odată ce primul ciclu a fost finalizat și valorile tensionale sunt stabile, TA poate fi măsurată cu ocazia evaluărilor clinice de rutină sau prin intermediul MATA. La pacienții care dezvoltă hipertensiune ($\geq 140/90$ mmHg), sau care prezintă o creștere a TAD ≥ 20 mmHg comparativ cu valorile anterioare tratamentului, ar trebui inițiată sau optimizată terapia antihipertensivă. Blocantele SRA și BCC sunt considerate medicamente de elecție, iar combinația între cele două devine frecvent o strategie necesară. BCC ar trebui să fie doar din clasa dihidropiridinelor, deoarece diltiazemul și verapamilul blochează izoenzima CYP3A4, implicată în calea metabolică a sorafenibului, crescând nivelurile plasmatice ale acestuia cu potențial toxic.⁵⁸³ Deși terapia antineoplazică prezintă o prioritate evidentă, întreruperea temporară a acesteia poate fi luată în considerare când va-

lorile TA sunt extrem de mari în ciuda tratamentului multimodal, în prezența simptomelor determinate de o hipertensiune severă, sau când există un eveniment CV care necesită un control imediat al TA.⁵⁸⁴

8.21 Managementul perioperator al hipertensiunii

Odată cu creșterea numărului de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale, managementul hipertensiunii în perioada perioperatorie (termen care include și faza intraoperatorie) a devenit o problemă importantă în practica clinică.⁵⁸⁵ Există o publicație anterioară a ghidurilor ESC pentru evaluarea variabilelor CV, a riscului, și a managementului patologiilor pacienților supuși intervențiilor chirurgicale non-cardiovasculare.⁵⁸⁶ Deși o valoare crescută a TA la un moment dat nu reprezintă per se un factor de risc crescut pentru complicații CV în chirurgia non-cardiacă, evaluarea globală a riscului CV, inclusiv investigarea AOTMH, este importantă atât la pacienții tratați pentru hipertensiune, cât și la cei fără tratament antihipertensiv, și este obligatorie când creșterea TA este recent detectată.^{537,586} Amânarea unei intervenții chirurgicale necesare nu este de obicei obligatorie în cazul pacienților cu hipertensiune grad I sau 2, în timp ce în cazul celor cu TAS ≥ 180 mmHg și/sau TAD > 110 mmHg, se recomandă amânarea intervenției până când TA este redusă sau controlată, cu excepția situațiilor de urgență. De asemenea, pare să fie importantă și evitarea fluctuațiilor mari de tensiune în perioada perioperatorie.^{537,586} Această abordare este susținută de rezultatele unui RCT recent. Acesta a arătat că la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale abdominale, o strategie individualizată de tratament intraoperator care a menținut valorile TA la o diferență sub 10% față de valorile preoperatorii, a determinat o scădere a riscului de apariție a disfuncției de organ în perioada postoperatorie.⁵⁸⁷ Nu există dovezi clare în favoarea sau împotriva unei anumite strategii terapeutice la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace, deci algoritmi generali de tratament se aplică și în cazul acestor pacienți.^{588,589} Cu toate acestea, utilizarea perioperatorie a beta-blocantelor a reprezentat pentru mulți ani un subiect de controversă, iar îngrijorările au revenit recent, odată cu apariția meta-analizelor care au arătat o oarecare creștere a riscului de hipotensiune, accident vascular cerebral și mortalitate la pacienții tratați cu beta-blocante perioperator vs. placebo.^{586,588,589} Continuarea beta-blocantelor este indubitabil recomandată la pacienții hipertensivi aflați pe tratament cronic cu beta-

Managementul perioperator al hipertensiunii		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Este recomandat ca pacienții nou diagnosticați cu hipertensiune, care sunt programați pentru o intervenție chirurgicală electivă, să fie supuși unui screening preoperator care să evalueze AOTMH și riscul CV.	I	C
Este recomandată evitarea fluctuațiilor mari ale TA în perioada perioperatorie. ⁵⁸⁷	I	C
Nu este necesară amânarea chirurgiei non-cardiace la pacienții cu hipertensiune grad 1 sau 2 (TAS <180 mmHg; TAD <110 mmHg).	IIb	C
Este recomandată continuarea perioperatorie a beta-blocantelor la pacienții hipertensivi aflați sub tratament cronic cu aceeași clasă de medicamente. ^{592,593}	I	B
Întreruperea bruscă a beta-blocantelor sau a agenților cu acțiune centrală (ex. clonidina) poate avea efecte dăunătoare și nu este recomandată. ^{589,594}	III	B
Oprirea tranzitorie a blocantelor SRA în perioada perioperatorie ar trebui luată în considerare la pacienții cu hipertensiune supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace.	IIa	C

CV = cardiovascular; AOTMH = leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune; SRA= sistem renină-angiotensină; TA = tensiune arterială; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică.
^a Clasa de recomandare;
^b Nivel de dovezi.

blocant⁵⁸⁶ la care o întrerupere bruscă poate conduce la un fenomen de rebound în ceea ce privește TA sau frecvența cardiacă.⁵³⁷ Acest fenomen poate fi de asemenea întâlnit și în cazul întreruperii agenților cu acțiune centrală, cum este cazul clonidinei. Mai recent, a fost pusă problema necesității opririi blocantelor SRA înainte de intervenție pentru reducerea riscului de hipotensiune intraoperatorie.^{586,590} Întreruperea preoperatorie a acestor medicamente a fost susținută de rezultatele unui studiu prospectiv de cohortă efectuat recent la nivel internațional, pe un grup heterogen de pacienți, la care întreruperea IEC sau a BRA cu 24h înaintea intervenției chirurgicale non-cardiace a fost asociată cu o reducere semnificativă a evenimentelor CV și a mortalității la 30 de zile după intervenție.⁵⁹¹

9. ABORDAREA RISCULUI CONCOMITENT DE BOALĂ CARDIOVASCULARĂ

9.1 Statinele și alte medicamente hipolipemice

Pacienții cu hipertensiune, și în special cei cu diabet zaharat tip 2 sau sindrom metabolic, asociază frecvent dislipidemie aterogenă caracterizată de niveluri crescute de trigliceride și LDL colesterol (LDL-C), cu niveluri scăzute de HDL colesterol (HDL-C).⁵⁹⁵ Beneficiile adăugării statinei la tratamentul antihipertensiv au fost bine stabilite în studiul ASCOT-Lipid Lowering Arm⁵⁹⁶ și în studiul ulterioare, după cum a fost rezumat în Ghidurile Europene anterioare.^{16,35} Efectul benefic al administrării statinei la pacienții fără evenimente CV în antecedente [țintind un nivel LDL-C <3,0 mmol/L (115 mg/dl)] a fost subliniat și de rezultatele obținute în trialurile *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*

(JUPITER)⁵⁹⁷ și HOPE-3,^{343,598} care au arătat că scăderea LDL-C la pacienții cu valori de bază <3,4 mmol/L (130 mg/dl) a redus incidența evenimentelor CV cu procente cuprinse între 44 și 24%. Acest aspect justifică utilizarea statinelor la pacienții hipertensivi care au risc CV moderat-înalt.⁵⁹⁹

După cum a fost detaliat în ghidul recent ESC/EAS,⁵⁹⁹ în prezența bolii cardiovasculare manifeste la pacientul cu risc cardiovascular foarte înalt statinele ar trebui administrate pentru obținerea unui nivel LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dl) sau o reducere cu ≥50% dacă nivelul de bază al LDL-C este între 1.8 și 3.5 mmol/L (70-135 mg/dl).⁶⁰⁰⁻⁶⁰² La pacienții cu risc CV înalt, dacă nivelul LDL-C este între 2,6 și 5,2 mmol/L (100 și 200 mg/dl), se recomandă o țintă a nivelului LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dl) sau o reducere de ≥50%.⁶⁰² Efectele benefice ale terapiei cu statină au fost de asemenea demonstrate la pacienții cu accident vascular cerebral în antecedente, țintele pentru LDL-C fiind <2,6 mmol/L (100 mg/dl).⁵²⁵ Rămâne de stabilit prin studii viitoare dacă o scădere a LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dl) este benefică pentru acești pacienți. Rezumatul datelor disponibile până în prezent sugerează că un număr mare de pacienți cu hipertensiune ar putea beneficia de pe urma terapiei cu statine.

9.2 Terapia antiagregantă și terapia anticoagulantă

Cele mai frecvente complicații ale hipertensiunii au la bază un mecanism trombotic.⁶⁰³ Hipertensiunea predispune la apariția unui status protrombotic, și de asemenea predispune la apariția bolii arteriale periferice a membrelor inferioare, insuficienței cardiace, sau fibrilației atriale, patologii frecvent asociate cu tromboembolismul, sistemic sau venos.

Utilizarea terapiei antiagregante și a celei anticoagulante a fost investigată într-un review sistematic Cochrane,⁶⁰⁴ care a inclus patru trialuri randomizate cu un total de 44 012 pacienți. Autorii au concluzionat că acidul acetilsalicilic (aspirina) nu a determinat o reducere a accidentelor vasculare cerebrale sau a evenimentelor CV comparativ cu placebo în prevenție primară la pacienții cu TA crescută și fără BCV în antecedente.⁶⁰⁴ În cazul prevenției secundare, terapia antiagregantă la pacienții cu TA crescută a determinat o reducere absolută a evenimentelor vasculare de 4,1% comparativ cu placebo.⁶⁰⁴

Nu s-au identificat beneficii ale utilizării terapiei anticoagulante, în monoterapie sau în combinație cu aspirina, la pacienții cu hipertensiune și fără altă indicație de anticoagulare, cum ar fi în prezența FIA sau a tromboembolismului venos.⁶⁰⁴ La pacienții aflați sub tratament anticoagulant, hipertensiunea necontrolată este un factor de risc independent pentru hemoragie intracraniană și pentru hemoragii majore.⁶⁰⁵ În cazul acestor pacienți, este necesară acordarea unei atenții sporite factorilor modificabili de risc hemoragic. Evaluarea riscului de sângerare, prin utilizarea scorurilor clinice de risc, cum este scorul HAS-BLED [hiperten-

sione, funcție renală/hepatică anormală (1 punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric sau predispoziție hemoragică, INR labil, vârsta (>65), droguri/alcool concomitent (1 punct fiecare)], include hipertensiunea necontrolată (definită ca TAS >160 mmHg) ca unul dintre factorii de risc pentru hemoragie;⁶⁰⁶ acestea ar trebui utilizate pentru identificarea pacienților cu risc particular crescut pentru hemoragie (ex. HAS-BLED ≥3), în vederea urmării clinice mai frecvente.⁶⁰⁷

Rezumând, aspirina nu este recomandată pentru prevenția primară la pacienții hipertensivi fără BCV.³⁵ În ceea ce privește prevenția secundară, beneficiul terapiei antiagregante ar putea fi mai mare decât efectele adverse.^{35,604} Ticlopidina, clopidogrelul, și antiagregantele mai noi, cum sunt prasugrel și ticagrelor, nu au fost investigate suficient la pacienții cu hipertensiune.

9.3 Medicația antidiabetică și tensiunea arterială

Impactul determinat de noile medicamente hipoglicemizante asupra TA și asupra reducerii riscului CV și renal, dincolo de efectul exercitat asupra glicemiei, a obținut o atenție sporită în urma publicării de către Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente a recomandărilor pentru evaluarea riscului CV la recomandarea uneia din noile terapii hipoglicemizante în tratamentul diabetului zaharat tip 2. Noile generații de medicamente antidiabetice, cum sunt inhibitorii de dipeptidil peptidază 4 și agoniștii peptidului I glucagon-like, determină o ușoară scădere a TA, și, de asemenea, a greutateii corporale în cazul agoniștilor peptidului I glucagon-like. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, doi dintre agoniștii peptidului I glucagon-like (liraglutide și semaglutide) au redus mortalitatea CV și generală, dar nu și riscul de insuficiență cardiacă.^{608,609} Sunt necesare mai multe date cu privire la capacitatea agoniștilor peptidului I glucagon-like și a inhibitorilor dipeptidil peptidazei 4 de a preveni dezvoltarea insuficienței cardiace.

Inhibitorii co-transportorului-2 sodiu-glucoză reprezintă singura clasă de medicamente hipoglicemizante care determină o reducere a TA dincolo de cea estimată a fi determinată de scăderea ponderală. Empaglifozin⁴⁷⁵ și canagliflozin⁴⁷⁶ au demonstrat o reducere a insuficienței cardiace, a mortalității generale și CV, și un efect protectiv asupra funcției renale. Aceste efecte pot fi puse pe seama câtorva mecanisme, protecția CV și renală fiind probabil secundare excreției sporite de sodiu și îmbunătățirii echilibrului tubuloglomerular care reduc hiperfiltrarea.

Tratamentul factorilor de risc asociați cu hipertensiunea		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Este recomandată evaluarea riscului CV prin sistemul SCORE în cazul pacienților hipertensivi care nu se află deja în categoria de risc înalt sau foarte înalt datorita BCV, boala renală, sau diabet manifeste ³³	I	B
Pentru pacienții cu risc CV foarte înalt, statinele sunt recomandate pentru obținerea de niveluri LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL), sau reducerea cu ≥50% dacă LDL-C inițial este 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL). ^{596,599,602}	I	B
Pentru pacienții cu risc CV înalt, statinele sunt recomandate pentru obținerea de niveluri LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL), sau reducerea cu ≥50% dacă LDL-C inițial este 2,6-5,2 mmol/L (100-200 mg/dL). ^{599,602}	I	B
Pentru pacienții cu risc CV moderat, statinele ar trebui luate în considerare pentru obținerea unui nivel LDL-C <3,0 mmol/L (115 mg/dL). ⁵⁹⁸	IIa	C
Terapia antiagregantă, în special aspirina în doză mică, este recomandată pentru prevenția secundară la pacienții hipertensivi. ^{35,604}	I	A
Aspirina nu este recomandată pentru prevenția primară la pacienții hipertensivi fără BCV. ^{35,604}	III	A

BCV = boala cardiovasculară; CV = cardiovascular; LDL-C = LDL colesterol; SCORE = Evaluare sistematică a riscului coronarian (eng. Systematic COronary Risk Evaluation).
^a Clasa de recomandare;
^b Nivel de dovezi.

10. URMĂRIREA PACIENȚILOR

10.1 Urmărirea pacienților hipertensivi

După inițierea terapiei antihipertensive, este importantă reevaluarea pacienților cel puțin o dată în primele 2 luni, pentru a evalua efectelor asupra valorilor presionale și eventuale efecte adverse până la momentul obținerii controlului presional. Frecvența reevaluărilor va depinde de severitatea hipertensiunii, de urgența necesității obținerii controlului TA și de comorbiditățile pacienților. Terapia CTU ar trebui să reducă TA în primele 1-2 săptămâni, dar efectul hipotensor poate continua pe durata următoarelor 2 luni. Odată ce ținta TA este atinsă, este rezonabilă reevaluarea la un interval de câteva luni, dovezile arătând că nu există diferențe în ce privește controlul TA între intervalele de 3 și 6 luni.⁶¹⁰ În funcție de resursele sistemului de sănătate local, un număr mare de reevaluări poate fi efectuat de către personalul de sănătate mediu, cum sunt asistentele medicale.⁶¹¹ În cazul pacienților stabili, MDTA și metodele electronice de comunicare cu medicul pot reprezenta o alternativă acceptabilă pentru a reduce frecvența vizitelor.^{60,612,613} Este însă recomandată evaluarea factorilor de risc și a afectărilor asimptomatice de organ țintă cel puțin o dată la 2 ani.

10.2 Urmărirea pacienților cu tensiune arterială normal-înaltă și hipertensiune de halat alb

Pacienții cu tensiune normal-înaltă sau cu hipertensiune de halat alb prezintă în mod frecvent factori de risc adiționali, inclusiv AOTMH și au un risc crescut de dezvoltare a hipertensiunii susținute (vezi secțiunea 4).^{427,614-618} Astfel, chiar și atunci când acești pacienți rămân netratați necesită reevaluări regulate (cel puțin anuale) în vederea măsurării TA la cabinet și în afara acestuia, și pentru reevaluarea profilului de risc cardiovascular. În cadrul vizitelor anuale, ar trebui accentuate recomandările asupra modificării stilului de viață, care reprezintă de fapt tratamentul optim al majorității acestor pacienți.

10.3 Tensiunea arterială crescută la vizitele de control

Observarea unor valori tensionale ridicate în cadrul vizitelor de control ar trebui să motiveze întotdeauna căutarea unei cauze, pornind de la cele mai frecvente cum sunt aderența redusă la tratament, persistența unui efect de halat alb și consumul ocazional sau regulat de sare, medicamente sau substanțe care fie cresc TA fie reduc efectul medicamentelor anti-

hipertensive (ex. alcoolul sau anti-inflamatoarele nesteroidiene). Identificarea acestor factori presupune o anamneză meticuloasă și bine condusă a pacienților (și a rudelor acestora), fiind necesare și măsurători repetate ale TA în săptămânile ulterioare pentru asigurarea obținerii unei scăderi adecvate a TA. Când controlul presional este inadecvat datorita ineficienței tratamentului titrarea tratamentului trebuie efectuată la momentul oportun (vezi secțiunea 7); astfel se evită inerția clinică, un contributor major la controlul slab al valorilor TA la nivel global.³¹¹

10.4 Îmbunătățirea controlului tensional: aderența la medicație

Există tot mai multe dovezi care arată că aderența slabă la tratament – pe lângă inerția clinică (ex. lipsa intervenției pentru intensificarea terapiei atunci când TA este necontrolată) – este cea mai importantă cauză a controlului slab al TA.^{293,619-621} Non-aderența la terapia antihipertensivă se corelează cu risc mai mare de evenimente CV.^{312,622}

Înreruperea timpurie a tratamentului și utilizarea zilnică a dozelor suboptimale sunt cele mai comune fațete ale aderenței reduse. La 6 luni și la 1 an, mai mult de o treime și, respectiv, aproximativ o jumătate dintre pacienți opresc tratamentul inițial.⁶²³ Studiile care au detectat concentrațiile serice sau urinare ale antihipertensivelor au arătat că aderența slabă la medicamentele prescrise poate afecta ≤50% dintre pacienții cu hipertensiune aparent rezistentă,^{352,624} și că există o corelație puternică inversă între aderența redusă și numărul de medicamente prescrise. Recunoașterea din timp a lipsei de aderență poate reduce numărul investigațiilor costisitoare și a procedurilor (inclusiv tratamentele intervenționale), și permite evitarea prescrierii altor medicamente inutile.⁶²⁵

Un accent major al acestui Ghid a fost pus pe simplificarea strategiei terapeutice în încercarea de a îmbunătăți aderența la tratament și controlul TA, prin prescrierea unei singure pilule pentru majoritatea pacienților cu hipertensiune. Acesta strategie vine ca răspuns la faptul că în ciuda beneficiilor evidente ale terapilor antihipertensive observate în studii, majoritatea pacienților tratați pentru hipertensiune nu ating țintele presionale în practica clinică. Recomandarea din acest ghid pentru obținerea unor ținte TA și mai joase va conduce la rate de control și mai slabe dacă nu este urmată de acțiuni pentru a asigura o aderență mai mare la combinații de tratament logice.

Există câteva metode disponibile pentru a detecta aderența redusă, dar majoritatea sunt indirecte, mai

puțin sensibile și oferă puține informații asupra celei mai importante probleme: istoricul dozajului. În prezent, cele mai exacte metode care pot fi recomandate, în ciuda limitărilor acestora, sunt detectarea medicamentelor în sânge sau în urină. Administrarea tratamentului sub observare directă, urmată de măsurarea TA în orele ulterioare fie prin MDTA fie prin MATA, pot reprezenta, de asemenea, metode utile în confirmarea unui control real slab al TA în ciuda administrării medicației la pacienții cu HTA rezistentă. La polul opus, chestionarele supraestimează frecvent aderența la tratament. Evaluarea aderenței la tratament trebuie îmbunătățită prin dezvoltarea unor metode de detecție mai ieftine și mai sensibile, care pot fi cu ușurință aplicate în practica clinică.^{354,626}

Unele dintre barierele care pot sta în calea unei aderențe optime pot fi corelate cu atitudinea medicului, convingerile și comportamentul pacientului, complexitatea și tolerabilitatea terapilor, sistemul de sănătate și cu alți factori. Deci, evaluarea aderenței ar trebui mereu condusă printr-o abordare care ar trebui să evite blamarea uneia din părți, fiind necesară o discuție deschisă pentru a identifica barierele specifice care limitează posibilitatea pacientului de a urma corect recomandările terapeutice. Ar trebui identificate soluții individualizate. Pacienții trebuie încurajați să își asume responsabilitatea pentru propria sănătate CV.

Aderența pacienților la tratament poate fi îmbunătățită printr-o serie de intervenții. Cele mai utile dintre aceste intervenții sunt cele care acționează la nivelul legăturii dintre administrarea medicamentului și obiceiurile pacientului,³⁴⁷ cele prin care se oferă în mod continuu informații pacientului cu privire la efectele aderenței, auto-monitorizarea TA,⁶⁴ utilizarea cutiilor de pilule și a altor ambalaje speciale, și discuțiile motivaționale. Creșterea aderenței la tratament poate fi obținută și prin ameliorarea integrării membrilor sistemului de sănătate, cu implicarea farmaciștilor și asistentelor medicale. Efectul fiecăreia dintre aceste intervenții este unul modest, de aceea utilizarea sincronă a mai multor componente ale acestei strategii poate avea un efect mai mare asupra aderenței. Date recente sugerează că aderența la tratament poate fi îmbunătățită și prin telemetrie cu transmiterea valorilor înregistrate la domiciliu, menținând contactul dintre pacienți și medici, o serie de studii pe această temă fiind în desfășurare.⁶²⁷

Prescrierea unui tratament adecvat este crucială.³⁸⁹ Aceasta poate fi obținută prin: (i) luarea în considerare a posibilelor efecte adverse ale medicamentelor,

(ii) utilizarea medicamentelor cu timp de acțiune lung care necesită administrarea unei singure doze pe zi, (iii) evitarea schemelor complexe de administrare a medicamentelor, (iv) utilizarea CTU oricând există această posibilitate, și (v) considerarea efectului pe care tratamentul îl determină asupra bugetului pacientului.

Comparativ cu numărul mare de trialuri efectuate pe medicamente sau tratamente antihipertensive individuale, există un număr mic de trialuri clinice riguroase, efectuate pe intervenții de creștere a aderenței. Așadar, în prezent nivelul de dovezi care indică faptul că se poate obține o creștere a aderenței la tratament prin intermediul resurselor disponibile în practica curentă este redus. Acest fapt se datorează în principal duratei scurte a celor mai multe dintre aceste studii, heterogenității lor și al designurilor discutabile. Rămâne, deci, de demonstrat în trialuri adecvate dacă metodele de intervenție disponibile în prezent pot să amelioreze cu adevărat rezultatele terapilor.

Tabelul 33 prezintă o listă a intervențiilor asociate cu creșterea aderenței pacienților la tratament.

10.5 Supravegherea continuă a afectării de organ țintă asimptomatice mediate de hipertensiune

Importanța și necesitatea de a detecta AOTMH la evaluarea inițială ajută la stratificarea riscului pacientului și pentru a analiza progresia sau regresia AOTMH pe parcursul monitorizării și au fost descrise în secțiunea 4. Prezența AOTMH arată că TA este ridicată și că pacientul ar beneficia de tratament. Regresia leziunilor asimptomatice sub tratament poate indica adesea o îmbunătățire a prognosticului (vezi secțiunea 5).

10.6 Poate fi medicația antihipertensivă redusă sau întreruptă?

La unii pacienți la care tratamentul este însoțit de un control eficient al TA pentru o perioadă mai lungă de timp, este posibilă reducerea numărului și/sau dozajului medicamentelor. Acest lucru se poate întâmpla în special dacă controlul TA este acompaniat și de modificarea stilului de viață, cum ar fi pierderea în greutate, exercițiu fizic regulat, și o dietă cu conținut redus de grăsimi și sare, modificări care elimină componenta ambientală. Reducerea medicației trebuie efectuată treptat iar pacientul trebuie evaluat frecvent, deoarece reparația hipertensiunii ar putea avea loc în mai multe luni, dar și mai rapid, în săptămâni. La pacienții cu AOTMH anterioară sau hipertensiune accelerată nu ar trebui retras tratamentul.

Tabelul 33. Metode care pot îmbunătăți aderența la tratament
Metode care implică medicul
Furnizarea informațiilor despre riscurile asociate cu hipertensiunea și despre beneficiile tratamentului, precum și despre stabilirea unei strategii de tratament pentru obținerea și menținerea controlului TA utilizând măsuri ale stilului de viață și modalitatea de tratament bazată pe o singură tabletă atunci când este posibil (material informativ, învățare programată și consiliere asistată la calculator)
Încurajarea pacientului pentru implicarea activă în managementul hipertensiunii
Oferirea feedbackului asupra îmbunătățirilor comportamentale și clinice
Evaluarea și soluționarea barierelor individuale în ceea ce privește aderența
Colaborarea cu alți furnizori de asistență medicală, în special asistenți medicali și farmaciști
Metode care implică pacientul
Automonitorizarea TA (inclusiv telemonitorizarea)
Sesiuni de grup
Instruire combinată cu strategii motivaționale
Automanagementul cu sisteme simple ghidate de pacient
Utilizarea memento-urilor
Obținerea sprijinului familial, social sau din partea asistentelor medicale
Furnizarea de medicamente la locul de muncă
Metode centrate pe tratament
Simplificarea schemei de tratament care favorizează utilizarea terapiei de tip CTU
Utilizarea de cutii pentru repartitia dozelor pe zile și ore (ambalaje speciale)
Metode centrate pe sistemul de sănătate
Sprijinirea dezvoltării sistemelor de monitorizare (urmărire telefonică, vizite la domiciliu și telemonitorizarea TA la domiciliu)
Susținerea financiară a colaborării dintre furnizorii de asistență medicală (de ex. farmaciști și asistenți medicali)
Compensarea tabletelor de tip CTU
Dezvoltarea bazelor de date naționale, inclusiv a celor despre prescripțiile medicale, disponibile pentru medici și farmaciști
Accesul la medicamente
TA = tensiune arterială; CTU = combinație doză fixă (intr-o singură tabletă)

II. ARII CU DOVEZI INSUFICIENTE ȘI NECESITATEA UNOR STUDII VIITOARE

Arii cu dovezi insuficiente și necesitatea unor studii viitoare
Care este programul optim de screening al populației pentru depistarea hipertensiunii arteriale?
Care este metoda optimă de măsurare a TA la pacienții cu FiA?
Care este beneficiul incremental de predicție a riscului CV adus în plus de măsurarea TA în afara cabinetului (MATA și MDTA) față de măsurarea la cabinet?
Care este beneficiul incremental, în plus față de sistemul SCORE, al evaluării AOTMH pentru reclassificarea riscului CV la pacienții cu hipertensiune?
Care sunt pragurile și țintele terapeutice ale TA pentru tratamentul medicamentos la pacienții hipertensivi tineri?
Care sunt țintele optime de tratament a TA pentru MATA și MDTA?
Care sunt beneficiile rezultate în urma tratamentului antihipertensiv la pacienții cu hipertensiune rezistentă?
Care sunt beneficiile tratamentului TA la pacienții cu TA în intervalul normal-înalt?
Care este nivelul de bază de risc CV la care se înregistrează beneficii ale tratamentului?
Mai multe date privind beneficiile tratamentului TA la cei foarte vârstnici și influența fragilității
Comparație centrată pe evoluția medicală între terapia ghidată de TA la cabinet și TA în afara cabinetului
Comparație centrată pe evoluția medicală între tratamentul ghidat de controlul TA versus cel ghidat de reducerea AOTMH, în special la pacienții tineri
Mai multe studii centrate pe evoluția medicală (outcome-based) pentru definirea țintei terapeutice optime a TAS pentru pacienții cu diferite niveluri de risc CV și cu diferite comorbidități, inclusiv diabet și BRC
Mai multe studii centrate pe evoluția medicală (outcome-based) pentru definirea țintei terapeutice optime a TAD
Impactul strategiilor de tratament cu o singură tabletă versus cu mai multe tablete asupra aderenței la tratament, a controlului TA, și al evoluției clinice
Comparație centrată pe evoluția medicală (outcome-based) între strategiile bazate pe inițierea terapiei antihipertensive cu monoterapie versus terapie combinată
Care este aportul optim de sare pentru a reduce riscul CV și mortalitatea?
Care sunt beneficiile pe termen lung care rezultă din modificarea stilului de viață?
Comparație centrată pe evoluția medicală (outcome-based) între tratamentul bazat pe diuretice tiazidice versus tiazidice-like
Valoarea incrementală a utilizării TA centrale versus celei periferice în estimarea riscului și reducerea lui prin tratament
Comparație centrată pe evoluția medicală (outcome-based) între tratamentul antihipertensiv cu beta-blocante clasice versus cele vasodilatatoare
Țintele terapeutice optime în condiții clinice specifice (de ex. diabet, BRC și post-accident vascular cerebral)
Efectul protectiv al tratamentului antihipertensiv la pacienții cu disfuncție cognitivă sau demență
Rolul tratamentului antihipertensiv în hipertensiunea de halat alb
Rolul tratamentului antihipertensiv în hipertensiunea mascată
Tratamentul antihipertensiv optim în diferite grupuri etnice
MATA=monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale; FiA = fibrilație atrială; TA =tensiune arterială; BRC =boală renală cronică; CV = cardiovascular; TAD =tensiune arterială diastolică; MDTA=monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu; AOTMH =leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune; TAS =tensiune arterială sistolică; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

12. MESAJE CHEIE

1. **TA, epidemiologie și risc.** La nivel global, peste 1 miliard de persoane au hipertensiune arterială. Pe măsură ce populațiile îmbătrânesc și adoptă un stil de viață mai sedentar, prevalența la nivel mondial a HTA va continua să crească la 1,5 miliarde până în anul 2025. Tensiunea arterială crescută reprezintă liderul mondial ce contribuie la moarte prematură, responsabilă pentru cele aproximativ 10 milioane de decese în 2015, 4,9 milioane datorate bolii cardiace ischemice și 3,5 milioane datorate accidentului vascular cerebral. HTA este de asemenea un factor major de risc pentru insuficiența cardiacă, FiA, BCR, BAP și declinul cognitiv.

2. **Definiția hipertensiunii arteriale.** Clasificarea TA și definiția hipertensiunii arteriale este neschimbată față de ghidul european anterior și este definită ca valoarea TAS ≥ 140 mmHg și/ sau TAD ≥ 90 mmHg la cabinet, echivalentă cu media MATA pe 24 h $\geq 130/80$ mmHg sau media MDTA $\geq 135/85$ mmHg.

3. **Screeningul și diagnosticul HTA.** Hipertensiunea este de obicei asimptomatică (de aici și termenul de „ucigașul tăcut”). Datorită prevalenței crescute, ar trebui stabilite programe de screening care să asigure măsurarea TA la toți adulții cel puțin o dată la cinci ani și mai frecvent la persoanele cu TA normal-înaltă. Când hipertensiunea este suspectată datorită

unui nivel ridicat al TA la screening, diagnosticul de HTA ar trebui să fie confirmat fie prin repetarea măsurătorilor TA la cabinet pe parcursul mai multor vizite sau măsurarea TA în afara cabinetului, utilizând MATA pe 24 ore sau MDTA.

4. **Importanța evaluării riscului cardiovascular și detectarea AOTMH.** Alți factori de risc CV cum ar fi dislipidemia și sindromul metabolic sunt frecvent asociați cu HTA. Astfel, cu excepția cazului în care pacientul se află deja la un risc înalt sau foarte înalt din cauza BCV deja stabilite, se recomandă evaluarea formală a riscului CV folosind sistemul SCORE. Cu toate acestea, este important să recunoaștem că prezența AOTMH, în special HVS, BRC sau retinopatia avansată, crește și mai mult riscul CV de morbiditate și mortalitate și ar trebui să fie examinate ca parte a evaluării riscului la hipertensivi, deoarece sistemul SCORE singur subestimează riscul lor.
5. **Gândiți-vă: ar putea acest pacient să aibă hipertensiune secundară?** Pentru majoritatea persoanelor cu hipertensiune arterială nu va exista o cauză principală detectată. Cauzele secundare și potențial remediabile ale hipertensiunii arteriale sunt mai probabile să fie prezente la persoanele cu debut la vârstă tânără a HTA (<40 ani), persoanele cu HTA severă sau rezistentă la tratament sau la persoane care dezvoltă brusc hipertensiune arterială la vârstă medie pe fondul unei TA normale anterior. Acești pacienți ar trebui să fie trimiși la specialiști pentru evaluare.
6. **Tratamentul HTA: importanța modificărilor stilului de viață.** Tratamentul HTA implică intervenții asupra stilului de viață și terapie medicamentoasă. Mulți pacienți cu hipertensiune vor necesita terapie medicamentoasă, dar intervențiile asupra stilului de viață sunt importante, deoarece pot întârzi necesitatea tratamentului medicamentos sau să completeze efectul de scădere al TA generat de terapie. Mai mult decât atât, intervențiile în stilul de viață, cum ar fi restricția de sodiu, moderarea alcoolului, alimentația sănătoasă, exerciții fizice regulate, controlul greutății și renunțarea la fumat, au beneficii asupra stării de sănătate dincolo de impactul lor asupra TA.
7. **Când să luați în considerare tratamentul medicamentos al HTA.** Pragurile de tratament pentru hipertensiunea arterială sunt

acum mai puțin conservatoare decât în ghidul anterior. Actual considerăm că pacienții cu HTA grad I și risc moderat-scăzut (TA la cabinet 140-159/90-99 mmHg), chiar dacă nu au AOTMH, ar trebui să primească tratament în cazul în care TA nu este controlată după o perioadă doar de schimbare a stilului de viață. La pacienții cu risc înalt și HTA grad I, inclusiv la cei cu AOTMH, sau la pacienții cu grade mai mari de HTA (exp. HTA grad 2, $\geq 160/100$ mmHg), recomandăm inițierea tratamentului medicamentos alături de modificări în stilul de viață. Aceste recomandări se aplică tuturor adulților cu vârsta <80 ani.

8. **Considerații speciale la pacienții fragili și vârstnici.** Este din ce în ce mai mult recunoscut că mai degrabă vârsta biologică decât vârsta cronologică, precum și luarea în considerare a fragilității și a independenței sunt determinanți importanți ai tolerabilității și a beneficiului probabil al medicamentelor antihipertensive. Este important de reținut că și la persoanele foarte vârstnice (de exp. >80 ani), terapia antihipertensivă reduce mortalitatea, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă. Astfel, acestor pacienți nu trebuie să li se refuze tratamentul sau să se întrerupă pur și simplu pe baza vârstei. Pentru persoanele >80 ani care nu au primit încă tratament pentru HTA, acesta este recomandat atunci când valoarea TAS la cabinet este ≥ 160 mmHg, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.
9. **Cât de mult ar trebui să scădem TAS?** Subiectul a fost intens dezbătut. Un punct cheie al discuției este echilibrul dintre beneficiul potențial versus riscul potențial sau efectele adverse. Acest lucru este în special important ori de câte ori țintele TA sunt reduse, deoarece există un potențial crescut pentru ca riscul să depășească beneficiul. Astfel, în ghidul actual, recomandăm intervale țintă. Dovezile sugerează cu tărie că scăderea TAS <140 mmHg la cabinet este benefică pentru toate grupurile de pacienți, inclusiv pacienții vârstnici independenți. Există de asemenea dovezi care susțin ținta pentru TAS la 130 mmHg pentru majoritatea pacienților, dacă este tolerată. Niveluri chiar mai mici ale TAS (<130 mmHg), ar putea fi tolerate și potențial benefice pentru anumiți pacienți, în special pentru a reduce în continuare riscul de accident vascular cerebral. Ținta pentru TAS nu ar tre-

bui sa fie <120 mmHg, deoarece echilibrul dintre beneficiu și risc devine discutabil la aceste niveluri ale TAS tratate.

10. **Țintele TA la pacienții vârstnici și foarte vârstnici.** După cum am discutat mai sus, independența, fragilitatea și comorbidi-tățile vor influența deciziile terapeutice, în special la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și foarte vârstnici (> 80 ani). Nivelul țintă dorit al TAS pentru toți pacienții cu vârsta > 65 ani este cuprins 130-139 mmHg. Acest prag este mai mic decât în ghidul anterior și nu poate fi atins la toți pacienți vârstnici, dar orice scădere a TA spre această țintă este probabil benefică, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat. MDTA sau
11. **Țintele TA la pacienții cu diabet zaharat și/sau BRC.** Țintele de tratament ale TA pentru pacienții cu diabet zaharat sau boală renală au fost în schimbare în ghidul anterior din cauza rezultatelor aparent contradictorii ale unor studii mari și meta-analize. Pentru diabetul zaharat, obținerea unei TAS <140 mmHg și ulterior <130 mmHg, așa cum se recomandă pentru toate celelalte grupe de pacienți, este benefică pe obiectivele majore. În plus, țintirea unei TAS <130 mmHg, pentru cei care tolerează, poate reduce și mai mult riscul de accident vascular cerebral dar nu și alte rezultate majore. TAS nu ar trebui să fie <120 mmHg. Pentru pacienții cu BRC, dovezile sugerează ca intervalul țintă al TA sa fie cuprins 130-139 mmHg.
12. **Cât de mult ar trebui să scădem TAD?** Ținta optimă a TAD a fost mai puțin definită, dar este recomandată o valoare <80 mmHg. Unii pacienți cu artere rigide și hipertensiune sistolică izolată, vor avea deja niveluri ale TAD sub această valoare. Aceștia sunt pacienți cu risc crescut și TAD redusă, la care nu trebuie descurajat tratamentul pentru TAS crescută la ținta recomandată, cu condiția ca acest tratament să fie bine tolerat.
13. **Nevoia de a îmbunătăți controlul TA.** Un mesaj cheie în acest ghid este necesitatea de a îmbunătăți ratel de control ale TA. În pofida dovezilor copleșitoare ale beneficiului tratamentului, în medie <50% dintre pacienții cu HTA tratată ating ținta TAS <140 mmHg. Inerția medicului (titrarea inadecvată a tratamentului, în special de la monoterapie) și aderența slabă a pacientului la tratament (mai ales când se bazează pe multe pastile) sunt recunoscute

acum ca fiind factori majori care contribuie la un control slab al TA.

14. **Începeți tratamentul la majoritatea pacienților cu două medicamente, nu cu unul singur.** Monoterapia este de obicei inadecvată pentru majoritatea persoanelor cu hipertensiune; această afirmație este și mai adevărată acum, când țintele terapeutice pentru TA la majoritatea pacienților sunt mai mici decât în ghidurile anterioare. Ghidul actual a propus normalizarea conceptului ca terapia inițială pentru majoritatea pacienților cu HTA să fie reprezentată de o combinație de două medicamente, nu un singur medicament. Singura excepție ar fi în cazul unui număr limitat de pacienți cu o TA bazală aproape de ținta recomandată, care ar putea atinge acea țintă cu un singur medicament sau unii bătrâni fragili sau foarte bătrâni, la care poate fi de dorit o reducere mai ușoară a TA. Dovezile sugerează că această abordare va îmbunătăți viteza, eficiența și consistența scăderii inițiale a TA și a controlului TA și că este bine tolerată de către pacienți.
15. **Strategia bazată pe o singura tabletă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.** Aderența slabă la tratamentul antihipertensiv pe termen lung este recunoscută acum ca fiind un factor major ce contribuie la scăderea ratelor de control a TA. Cercetările au arătat o corelație directă între numărul de medicamente antihipertensive și aderența slabă la medicație. Mai mult, s-a demonstrat că terapia cu o CTU îmbunătățește aderența la tratament. Combinația în doză fixă este acum strategia preferată pentru inițierea terapiei combinate cu două medicamente antihipertensive și pentru terapia combinată cu trei medicamente când este necesar. Aceasta va controla TA la majoritatea pacienților cu o singura tabletă și ar putea ameliora ratele de control ale TA.
16. **Un algoritm simplificat de tratament medicamentos.** Am simplificat strategia de tratament, astfel încât pacienții cu HTA necomplicată și mulți pacienți cu o varietate de comorbidații (exp. AOTMH, diabet, BAP sau boală cerebrovasculară), să primească medicație similară. Recomandăm o combinație a unui inhibitor al ECA sau un BRA cu un BCC sau un diuretic tiazidic/tiazid-like ca terapie inițială pentru majoritatea pacienților. Pentru cei care necesită trei medicamente, recomandăm o

combinație a unui inhibitor ECA sau un BRA cu un BCC și un diuretic tiazidic/tiazid-like. Recomandăm ca beta-blocantele să fie utilizate dacă există o indicație specifică (exp. angină pectorală, post-infarct miocardic, ICFer sau când este necesar controlul ritmului cardiac).

17. Hipertensiunea arterială la femeii și în sarcină. La femeile cu HTA care își planifică o sarcină, inhibitorii ECA sau BRA și diureticele ar trebui evitate, iar medicamentele preferate antihipertensive, dacă este necesar, includ alfa-metil dopa, labetalol sau BCC. Aceleași medicamente sunt potrivite dacă este necesară scăderea TA la femeile însărcinate. Inhibitorii ECA sau BRA nu trebuie utilizați la femeile însărcinate.

18. Există vreun rol al terapiei bazate pe dispozitive pentru tratamentul HTA? Un număr de intervenții bazate pe dispozitive au fost dezvoltate și studiate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. La acest moment, rezultatele acestor studii nu au adus dovezi suficiente pentru recomandarea utilizării lor de rutină. În consecință, utilizarea de terapii bazate pe dispozitive nu este recomandată de rutină în tratamentul HTA, cu excepția situațiilor în care este vorba despre studii clinice și RCT-uri, cel

puțin până când noi dovezi privind siguranța și eficacitatea devin disponibile.

19. Managementul riscului bolilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi dincolo de TA: statine. Pentru pacienții hipertensivi cu risc moderat sau înalt de BCV sau cei cu diagnosticul stabilit de BCV, reducerea singulară a TA nu va reduce optim riscul. De aceea, acești pacienți ar beneficia de terapia cu statine, care reduce în continuare riscul de apariție a unui infarct miocardic cu aproximativ o treime și a accidentului vascular cerebral cu aproximativ un sfert, chiar și atunci când TA este controlată. Beneficii similare au fost observate la pacienții hipertensivi aflați la granița între risc scăzut și moderat. Prin urmare, mult mai mulți pacienți hipertensivi ar beneficia de terapie cu statine decât cei care primesc acest tratament în prezent.

20. Managementul riscului bolilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi dincolo de TA: terapia antiplachetară. Terapia antiplachetară, în special aspirina în doză mică, este recomandată pentru prevenția secundară la pacienții hipertensivi, dar nu este recomandată pentru prevenția primară (de exp. la pacienții fără BCV).

13. MESAJE “CE E DE FĂCUT” ȘI “CE NU E DE FĂCUT” CONFORM

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Clasificarea TA		
Se recomandă ca TA să fie clasificată ca optimă, normală, normal-înaltă sau gradele 1-3 de hipertensiune, conform TA măsurată la cabinet.	I	C
Screening pentru hipertensiune		
Sunt recomandate programe de screening pentru hipertensiunea arterială. Toți adulții (≥18 ani) ar trebui să aibă măsurată TA la cabinet și înregistrată în dosarul medical și să fie conștienți de TA.	I	B
Diagnosticul hipertensiunii		
Se recomandă stabilirea diagnosticului de hipertensiune arterială pe:		
• Măsurători repetate ale TA la cabinet la mai mult de o vizită, excluzând cazul în care hipertensiunea este severă (de ex. gradul 3 și în special la pacienții cu risc înalt). La fiecare vizită, trebuie înregistrate trei măsurători ale TA, la distanță de 1-2 minute și efectuarea de măsurători suplimentare dacă primele două înregistrări diferă cu >10 mmHg. Tensiunea arterială a pacientului este media ultimelor două înregistrări a TA.	I	C
SAU		
• Măsurarea TA în afara cabinetului cu MATA și/sau MDTA, cu condiția ca aceste măsurători să fie logistice și realizabile economic.	I	C
Pragurile TA la cabinet pentru inițierea tratamentului medicamentos antihipertensiv		
Inițierea promptă a tratamentului medicamentos de scădere a TA este recomandată pacienților cu hipertensiune grad 2 sau 3 cu orice nivel de risc cardiovascular, simultan cu inițierea schimbării stilului de viață.	I	A

Continuare

La pacienții cu hipertensiune grad I:	I	B
• Modificările stilului de viață sunt recomandate pentru a determina dacă acest lucru va normaliza TA.	I	A
• La pacienții cu hipertensiune grad I cu risc moderat-scăzut și fără dovezi de AOTMH, tratamentul de scădere a TA este recomandat dacă pacientul rămâne hipertensiv după o perioadă de intervenție asupra stilului de viață.	I	A
• La pacienții cu hipertensiune grad I și risc înalt sau cu dovezi de AOTMH, se recomandă inițierea promptă a tratamentului medicamentos simultan cu modificarea stilului de viață.	I	A
La pacienții vârstnici hipertensivi (chiar dacă au vârsta >80 ani), tratamentul antihipertensiv și modificarea stilului de viață se recomandă când TAS este ≥ 160 mmHg.	I	A
Tratamentul antihipertensiv și modificarea stilului de viață sunt recomandate la pacienții vârstnici aflați într-o condiție fizică bună (cu vârsta >65 ani, dar nu >80 ani), când TAS se încadrează în gradul I (140-159 mmHg), cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.	I	A
La pacienții cu TA normal-înaltă (130-139/85-89 mmHg), se recomandă modificări ale stilului de viață.	I	A
Întreruperea tratamentului antihipertensiv pe baza vârstei, chiar și atunci când pacienții ating o vârstă ≥ 80 ani, nu este recomandată, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.	III	A
Ținte terapeutice pentru TA măsurată la cabinet		
Se recomandă ca primul obiectiv al tratamentului să fie reducerea TA <140/90 mmHg la toți pacienții și, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat, valorile TA tratate ar trebui să țină seama de 130/80 mmHg sau mai jos la majoritatea pacienților.	I	A
La pacienții <65 ani cărora li se administrează medicamente antihipertensive, se recomandă reducerea TAS până la un interval de 120-129 mmHg la majoritatea pacienților.	I	A
La pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani) cărora li se administrează medicație antihipertensivă, se recomandă ca TAS să fie scăzută în intervalul 130-139 mmHg.	I	A
Tratamentul hipertensiunii: intervenții în stilul de viață		
Este recomandată restricția consumului de sare la <5 g/zi.	I	A
Se recomandă limitarea consumului de alcool la <14 unități pe săptămână pentru bărbați și <8 unități pe săptămână pentru femei.	I	A
Creșterea consumului de legume, fructe proaspete, pește, nuci, acizi grași nesaturați (ulei de măsline); consum redus de carne roșie, se recomandă consumul de produse lactate cu conținut scăzut în grăsimi.	I	A
Controlul greutateii corporale este indicat pentru a evita obezitatea (IMC >30 kg/m ² sau circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei); menținerea unui IMC sănătos (aproximativ 20-25 kg/m ²) și valorile circumferinței taliei (<94 cm la bărbați și <80 cm la femei) pentru a reduce TA și riscul CV.	I	A
Se recomandă exercițiul fizic aerob regulat (de exp. ≥ 30 min de exercițiu dinamic moderat, 5-7 zile pe săptămână)	I	A
Se recomandă renunțarea la fumat, măsuri de susținere și îndrumarea către programele de renunțare la fumat.	I	B
Se recomandă evitarea consumului de alcool în cantitate mare în tip scurt.	III	A
Tratamentul hipertensiunii: tratamentul medicamentos		
Tratamentul combinat este recomandat pentru majoritatea pacienților hipertensivi ca terapie inițială. Combinațiile preferate trebuie să cuprindă un blocant al SRA (fie un inhibitor ECA, fie un BRA) cu un BCC sau diuretic. Alte combinații ale celor cinci clase majore poate fi utilizată. Se recomandă ca beta-blocantele să fie combinate cu oricare dintre celelalte clase majore de medicamente, în cazul unor situații clinice specifice (de ex. angina, post-infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau controlul frecvenței cardiace).	I	A
Se recomandă inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație de două medicamente, de preferat tipul CTU. Excepție fac pacienții vârstnici fragili și cei cu risc scăzut și cu hipertensiune grad I (în special dacă TAS <150 mmHg). ^{342,346,351}	I	B
Este recomandat, că, dacă TA nu este controlată cu o combinație de două medicamente ^e , tratamentul trebuie crescut la o combinație de trei medicamente, de obicei un blocant SRA cu un BCC și un diuretic tiazidic/tiazid-like, de preferat sub formă de CTU.	I	A
Este recomandat că dacă TA nu este controlată cu o combinație de trei medicamente ^e , tratamentul trebuie să fie suplimentat prin adăugare de spironolactonă sau, dacă nu este tolerată, se pot utiliza alte diuretice cum ar fi amilorid sau doze mari de alte diuretice, beta-blocante sau alfa-blocante.	I	B
Nu este recomandată combinația dintre două blocante ale SRA.	III	A
Tratamentul hipertensiunii: terapii bazate pe dispozitive medicale		
Utilizarea terapiilor bazate pe dispozitive nu este recomandată pentru tratamentul de rutină al hipertensiunii arteriale, cu excepția cazului în care este vorba despre studii clinice și RCT-uri, până când vor deveni disponibile dovezi suplimentare privind siguranța și eficacitatea acestora.	III	B
Managementul riscului de BCV la pacienții hipertensivi		
Evaluarea riscului CV cu sistemul SCORE este recomandată pacienților hipertensivi care nu sunt deja la risc înalt sau foarte înalt datorită prezenței BCV, a bolii renale sau a diabetului.	I	B
Pentru pacienții cu risc CV înalt sau foarte înalt sunt recomandate statinele.	I	B
Terapia antiplachetară, în special aspirină în doză scăzută, este recomandată pentru prevenția secundară la pacienții hipertensivi.	I	A
Aspirina nu este recomandată pentru prevenția primară la pacienții hipertensivi fără BCV.	III	A
Nu este recomandată testarea genetică de rutină la pacienții hipertensivi.	III	C

MATA = monitorizarea ambulatorie a TA; ECA = enzima de conversie a angiotensinei; BRA = blocanți ai receptorilor pentru angiotensină; IMC = indice de masă corporală; BCC = blocant de canale de calciu; CV = cardiovasculară; BCV = boală cardiovasculară; MATA = monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu; AOTMH = leziuni de organ țintă mediate de hipertensiune; SAR = sistemul renină-angiotensină; RCT = studiu controlat randomizat; TAS = tensiune arterială sistolică; SCORE = sistem de evaluare a riscului coronarian; CTU = combinație doză fixă (intr-o singură tabletă)

^a Clasa de recomandare;

^b Nivel de dovezi;

^c În cazul pacienților cu hipertensiune grad I și risc moderat-scăzut, tratamentul medicamentos poate fi precedat de o perioadă prelungită de intervenție asupra stilului de viață pentru a determina dacă acest lucru va normaliza TA. Durata intervenției în stilul de viață ca unică modalitate, va depinde de nivelul TA din clasa I (de ex. adică posibilitatea de a obține controlul TA doar cu intervenția asupra stilului de viață) și oportunitățile de schimbare semnificativă a stilului de viață la pacienți individual.

^d Sunt mai puține dovezi disponibile pentru acest obiectiv la pacienții cu risc moderat-scăzut;

^e Aderența la tratament trebuie verificată.

GHIDULUI

14. ANEXE

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Stefan Agewall (Norway), Emanuele Barbato (Italy), Héctor Bueno (Spain), Antonio Coca (Spain), Jean-Philippe Collet (France), Ioan Mircea Coman (Romania), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (The Netherlands), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Jung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Patrizio Lancellotti (Belgium), Christophe Leclercq (France), Theresa A. McDonagh (UK), Massimo Francesco Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russia), Iain A. Simpson (UK), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Jose Luis Zamorano (Spain).

ESH Council: Costas Tsioufis (President) (Greece), Empar Lurbe (Spain), Reinhold Kreutz (Germany), Murielle Bochud (Switzerland), Enrico Agabiti Rosei (Italy), Bojan Jelakovic (Croatia), Michel Azizi (France), Andrzej Januszewicz (Poland), Thomas Kahan (Sweden), Jorge Polonia (Portugal), Philippe van de Borne (Belgium), Bryan Williams (UK), Claudio Borghi (Italy), Giuseppe Mancina (Italy), Gianfranco Parati (Italy), Denis L. Clement (Belgium), Antonio Coca (Spain), Athanasios Manolis (Greece), Dragan Lovic (Serbia)

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: Algeria: Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; Austria: Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; Azerbaijan: Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; Belarus: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; Belgium: Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; Bosnia and Herzegovina: Association of Cardiologists

of Bosnia and Herzegovina, Larisa Dizdarevic-Hudic; Bulgaria: Bulgarian Society of Cardiology, Dimitar Raev; Cyprus: Cyprus Society of Cardiology, Nikos Karpettas; Czech Republic: Czech Society of Cardiology, Alês Linhart; Denmark: Danish Society of Cardiology, Michael Hecht Olsen; Egypt: Egyptian Society of Cardiology, Amin Fouad Shaker; Estonia: Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; Finland: Finnish Cardiac Society, Kaj Metsäkarinne; The Former Yugoslav Republic of Macedonia: Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; France: French Society of Cardiology, Jean-Michel Halimi; Georgia: Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; Germany: German Cardiac Society, Heribert Schunkert; Greece: Hellenic Society of Cardiology, Costas Thomopoulos; Hungary: Hungarian Society of Cardiology, Dénes P'all; Iceland: Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersén; Israel: Israel Heart Society, Michael Shechter; Italy: Italian Federation of Cardiology, Giuseppe Mercurio; Kosovo: Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; Kyrgyzstan: Kyrgyz Society of Cardiology, Tatiana Romanova; Latvia: Latvian Society of Cardiology, Karlis Trūsinis; Lebanon: Lebanese Society of Cardiology, Georges A. Saade; Lithuania: Lithuanian Society of Cardiology, Gintare Sakalyte; Luxembourg: Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; Malta: Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar DeMarco; Moldova: Moldavian Society of Cardiology, Alexandru Caraus; The Netherlands: Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; Norway: Norwegian Society of Cardiology, Tonje Amb Aksnes; Poland: Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; Portugal: Portuguese Society of Cardiology, Jorge Polonia; Romania: Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; Russian Federation: Russian Society of Cardiology, Elena I. Baranova; San Marino: San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; Serbia: Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; Slovakia: Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; Slovenia: Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; Spain: Spanish Society of Cardiology, Vicente Bertomeu-Martinez; Sweden: Swedish Society of Car-

diology, Bo Carlberg; Switzerland: Swiss Society of Cardiology, Thilo Burkard; Tunisia: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Wissem Sdiri; Turkey: Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; Ukraine: Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; United Kingdom: British Cardiovascular Society, Adrian Brady.

ESH National Hypertension Societies actively involved in the review process of the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: Austria: Austrian Society of Hypertension, Thomas Weber; Belarus: Belarussian Hypertension League, Irina Lazareva; Belgium: Belgian Hypertension Committee, Tine De Backer; Bosnia and Herzegovina: Bosnia and Herzegovina Society of Hypertension, Sekib Sokolovic; Croatia: Croatian Society of Hypertension, Bojan Jelakovic; Czech Republic: Czech Society of Hypertension, Jiri Widimsky; Estonia: Estonian Society of Hypertension, Margus Viigimaa; Finland: Finnish Hypertension Society, Ilkka Pörsti; France: French Society of Hypertension, Thierry Denolle; Germany: German Hypertension Society, Bernhard K. Kramer; Greece: Hellenic Society of Hypertension, George S. Stergiou; Italy: Italian Society of Hypertension, Gianfranco Parati; Latvia: Latvian Society of Hypertension and Atherosclerosis, Karlis Trusinskis; Lithuania: Lithuanian Hypertension Society, Marius Miglinas; Norway: Norwegian Society of Hypertension, Eva Gerds; Poland: Polish Society of Hypertension, Andrzej Tykarski; Portugal: Portuguese Society of Hypertension, Manuel de Carvalho Rodrigues; Romania: Romanian Society of Hypertension, Maria Dorobantu; Russian Federation: Russian Society of Hypertension, Irina Chazova; Serbia: Serbian Society of Hypertension, Dragan Lovic; Slovakia: Slovak Society of Hypertension, Slavomira Filipova; Slovenia: Slovenian Hypertension Society, Jana Brguljan; Spain: Spanish Society of Hypertension, Julian Segura; Sweden: Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine, Anders Gottsater; Switzerland: Swiss Society of Hypertension, Antoinette Pechère-Bertschi; Turkey: Turkish Society of Hypertension and Atherosclerosis, Serap Erdine; Ukraine: Ukrainian Anti-hypertensive Society, Yuriy Sirenko; United Kingdom: British and Irish Hypertension Society, Adrian Brady.

15. Bibliografie

1. 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.
2. 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.
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akiyemiju 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. I. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
9. 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.
10. 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.
11. Banegas JR, Lopez-Garcia 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.
12. 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.

13. Falaschetti 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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, Filippatos 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, Knutti 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, Hitič 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 Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (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, Pfeffer 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, Gianfranceschi G, 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 cardio-vascular 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 sub-clinical 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 atherosclerotic 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, Boubouchairopoulou 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 selfmanagement 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 TASMINSR 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, Hoshida 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, Muiesan 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, Hoshida 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, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–1406.
 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, Ploquin 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, Maluytina 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, Batlle 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, Ieroncurti 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, Sehested 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, Girifoglio 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, Cancelliello G, Giugliano G, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Left ventricular hypertrophy regression 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, Manciga 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, Girifoglio 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, Mancia 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, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
 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. Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311–316.
 129. Muiresan 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, Kochhar 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, Mancia 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, Canciello G, Rapacciuolo 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-Skrzypczek K, Thijs L, Schnitger 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, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, 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, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084–1090.
 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, Chowienczyk 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 JC, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JH, 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, Rashkoff 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. Muiesan ML, Salvetti M, Di Castelnuovo A, Paini 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, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study hypertension 2005;45:198–202.
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 anti-hypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933–1940.
185. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lonnebakken MT, Cenciello 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, Cohenert 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, Boukroun 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, Lussey-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 DI, 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 \geq 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
216. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping anti-hypertensive 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 metaanalysis 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, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
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, Holzhauser 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, Holzhauser 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. *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, Czurgiga 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. Highsodium 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, Yusoff 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, Ilow 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, Cavadino 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, Vikhireva O, Sluijs I, 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, Doevedans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaidis AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen 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, Tjonneland 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’Keeffe 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, Holtenbeck 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, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozozlu L, Vucic 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, Degenhardt L, 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, Marcenes 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, Weiderpass 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. Reboldi 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. Metaanalysis: 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, Salisbury 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 JT Jr, 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. Mensah 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 (NOR-DIL): an outcome study in hypertensive patients. *Blood Press* 1999;8:296–299.
321. Elgendy 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.
323. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive 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, Ekblom 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 anti-hypertensive 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, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity 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, Bjorck 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, Salisbury 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-lsenberg 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, Ruppar 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, Wawerczak 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, Goudevenos 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 polypill 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, Banslal 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 polypill 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, Salisbury 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, Vermissen 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, Mancía 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 L, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M, Spyral 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, Kaltoft 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 multicentre, 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 treatment-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, Mancía 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, Lutjens 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, Durand 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, Jazwiec 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 randomized 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/pyy032.
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 hypertensio-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, Carmosino 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 diagnostic 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, Mancina 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, Mancina 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, Mancina 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, Llorba 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:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
445. Rolnik 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, Gizurason 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, Drogtróp 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, Cappuccio 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 nonpharmacologic 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, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–1608.
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, Meeks 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-Y-Grobusch K, Adeyemo A, van Straalen J, Commodore-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, Metsarinn 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, Erondu 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 Investigación 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, Girerd 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. JCurve 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, Reboli G, CardioSis 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, Pagona 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, Shiohara Y, Nakagawa 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 JL, 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, Demerschalk 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, Salamero 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. *Alzheimers 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. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931.
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-antagonist 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 anti-hypertensive 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, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris J, 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, Dufouil 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, Bossone 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 AV, 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, Doumas 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, Hoelt A, Huber K, Jung B, Kjeldsen SE, Longo 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 I 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 DI, 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 non-cardiac 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 noncardiac 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 non-cardiac 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, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Za-

- morano 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, Amarengo 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. Brugts 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 randomised 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*
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, Hoiweggen 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: