Vol. 23, 2013
Supplement C

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Revista Română de Cardiologie

Journal of the Romanian Society of Cardiology
Revista Societății Române de Cardiologie

MEDIA MED PUBLICIS
www.mediamed.ro

Ghidul ESH/ESC
Managementul hipertensiunii arteriale 2013

Sprijinul financiar pentru acest supliment a fost oferit de către AstraZeneca Pharma SRL.

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Revista Română de Cardiologie

Vol. 23,
Supplement C, 2013

Cuprins

Introducere	**C5**
Aspecte epidemiologice	**C7**
Evaluarea diagnostică	**C10**
Abordarea terapeutică	**C24**
Strategii terapeutice	**C31**
Strategii de tratament în cazuri particulare	**C42**
Tratamentul factorilor de risc asociați	**C58**
Urmărirea pacienților	**C60**
Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi	**C62**
Managementul bolii hipertensive	**C63**
Arii cu dovezi insuficiente și necesitatea unor studii viitoare	**C64**
Appendix	**C65**
Bibliografie	**C66**

THE ROMANIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY BOARD

President:	Ioan M. Coman
President elect:	Gabriel Tatu-Chițoiu
Former president:	Dan E. Deleanu
Vice-presidents:	Dragoş Vinereanu
	Radu Ciudin
Secretary:	Bogdan A. Popescu
Treasurer:	Ovidiu Chioncel
Members:	Eduard Apetrei
	Şerban Bălănescu
	Mircea Cinteză
	Marian Croitoru
	Dan Gaiță
	Daniel Gherasim
	Ioana Ghiorghiu
	Carmen Ginghină
	Adriana Ilieşiu
	Daniel Lighezan
	Florin Mitu
	Călin Pop
	Radu Vătășescu
	Dragoş Vinereanu

ISSN: 1583-2996

EDITORIAL STAFF

Editor-in chief
Eduard Apetrei

Deputy Editor
Carmen Ginghină

Editors
Radu Căpâlneanu
Cezar Macarie

Associate editors
Mihaela Rugină
Ruxandra Jurcuț
Bogdan A. Popescu
Costel Matei

Founding editor
Costin Carp

EDITORIAL BOARD

Şerban Bălănescu - *Bucureşti*
Luigi Paolo Badano - *Italia*
Ion V. Bruckner - *Bucureşti*
Alexandru Câmpeanu - *Bucureşti*
Gheorghe Cerin - *Italia*
Mircea Cinteză - *Bucureşti*
Radu Ciudin - *Bucureşti*
D. V. Cokkinos - *Grecia*
Ioan Mircea Coman - *Bucureşti*
G. Andrei Dan - *Bucureşti*
Dan Deleanu - *Bucureşti*
Genevieve Derumeaux - *Franța*
Doina Dimulescu - *Bucureşti*
Maria Dorobanțu - *Bucureşti*
Ştefan Iosif Drăgulescu - *Timişoara*
Guy Fontaine - *Franța*
Alan Fraser - *Anglia*
Cătălina Arsenescu-Georgescu - *Iaşi*
Mihai Gheorghiade - *USA*
Leonida Gherasim - *Bucureşti*
Aurel Grosu - *Chişinău, R. Moldova*
Assen R. Goudev - *Bulgaria*
Anthony Heagerty - *Marea Britanie*
Alexandru Ioan - *Bucureşti*
Dan Dominic Ionescu - *Craiova*
Gabriel Kamensky - *Slovacia*
Andre Keren - *Israel*
Michel Komajda, *Franța*
Giuseppe Mancia - *Italia*
Ioan Manițiu - *Sibiu*
Athanasios Manolis - *Grecia*
Martin S. Martin - *SUA*
Gerald A. Maurer - *Austria*
Şerban Mihăileanu - *Franța*
Tiberiu Nanea, *Bucureşti*
Gian Luigi Nicolosi - *Italia*
Peter Nilsson - *Suedia*
Nour Olinic - *Cluj-Napoca*
Fausto Pinto - *Portugalia*
Călin Pop - *Baia Mare*
Josep Redon - *Spania*
Willem J. Remme - *Olanda*
Michal Tendera - *Polonia*
Ion Țintoiu - *Bucureşti*
Panagiotis Vardas - *Grecia*
Margus Viigimaa - *Estonia*
Dragoş Vinereanu - *Bucureşti*
Marius Vintilă - *Bucureşti*
Dumitru Zdrenghea - *Cluj-Napoca*

Secretary
Mihaela Sălăgean

Responsibility for the contents of the published articles falls entirely on the authors. Opinions, ideas, results of studies published in the Romanian Journal of Cardiology are those of the authors and do not reflect the position and politics of the Romanian Society of Cardiology. No part of this publication can be reproduced, registered, transmitted under any form or means (electronic, mechanic, photocopied, recorded) without the previous written permission of the editor.
All rights reserved to the Romanian Society of Cardiology

Contact: Societatea Română de Cardiologie
Str. Avrig nr. 63, Sector 2, București
Tel./Fax: +40.21.250 01 00, +40.21.250 50 86, +40.21.250 50 87;
E-mail: office@cardioportal.ro

Ghidul ESH/ESC
Managementul hipertensiunii arteriale 2013

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

Autorii/Membrii Task Force: Giuseppe Mancia (Președinte) (Italia)*, Robert Fagard (Președinte) (Belgia)*, Krzysztof Narkiewicz (Coordonator al Secțiunilor) (Polonia), Josep Redon (Coordonator al Secțiunilor) (Spania), Alberto Zanchetti (Coordonator al Secțiunilor) (Italia), Michael Bohm (Germania), Thierry Christiaens (Belgia), Renata Cifkova (Cehia), Guy De Backer (Belgia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Maurizio Galderisi (Italia), Diederick E. Grobbee (Olanda), Tiny Jaarsma (Suedia), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stephane Laurent (Franța), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suedia), Luis Miguel Ruilope (Spania), Roland E. Schmieder (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Peter Sleight (Marea Britanie), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Elveția), Faiez Zannad (Franța)

Consiliul Științific al Societății Europene de Hipertensiune: Josep Redon (Președinte) (Spania), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Peter M. Nilsson (Suedia), Michel Burnier (Elveția), Margus Viigimaa (Estonia), Ettore Ambrosioni (Italia), Mark Caufield (Marea Britanie), Antonio Coca (Spania), Michael Hecht Olsen (Danemarca), Roland E. Schmieder (Germania), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Belgia).

Comitetul pentru ghiduri al Societății Europene de Cardiologie: Jose Luis Zamorano (Președinte) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Cetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), ArnoW. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/Marea Britanie), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Cehia), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia),William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

Au revizuit documentului: Denis L. Clement (Supervizor Coordonator ESH) (Belgia), Antonio Coca (Supervizor Coordonator ESH) (Spania), Thierry C. Gillebert (Supervizor Coordonator ESH) (Belgia), Michal Tendera (Supervizor Coordonator ESH) (Polonia), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Stefan D. Anker (Germania), Johann Bauersachs (Germania), Jana Brguljan Hitij (Slovenia), Mark Caulfield (Marea Britanie), Marc De Buyzere (Belgia), Sabina De Geest (Elveția), Genevieve Anne Derumeaux (Franța), Serap Erdine (Turcia), Csaba Farsang (Ungaria), Christian Funck-Brentano (Franța), Vjekoslav Gerc (Bosnia & Herțegovina), Giuseppe Germano (Italia), Stephan Gielen (Germania), Herman Haller (Germania), ArnoW. Hoes (Olanda), Jens Jordan (Germania), Thomas Kahan (Suedia), Michel Komajda (Franța), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahrholdt (Germania), Michael Hecht Olsen (Danemarca), Jan Ostergren (Suedia), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Suedia), Jorge Polonia (Portugalia), Bogdan A. Popescu (România), Zeljko Reiner (Croația), Lars Ryden (Suedia), Yuriy Sirenko (Ucraina), Alice Stanton (Irlanda), Harry Struijker-Boudier (Olanda), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Belgia), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), Massimo Volpe (Italia), David A.Wood (Marea Britanie).

Traducere efectuată de către Cristina Grigore, Ana Maria Daraban, Sabina Frunză, Nicoleta Dumitru, Miruna Iancu, Emma Țintea, Cristian Nedelcu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială, Președinte: Prof. Dr. Mircea Cinteză, Secretar: Dr. Elisabeta Bădilă.

Cuvinte cheie: Hipertensiune • Ghid • Tratament antihipertensiv • Tensiune arterială • Măsurarea tensiunii arteriale • Risc cardiovascular • Complicații cardiovasculare • Implantare device-uri • Follow-up • Stil de viață • Afectare de organ țintă.

CUPRINS

Abrevieri și Acronime C3

1. Introducere C5
   1.1 Principii C5
   1.2 Aspecte noi C6
2. Aspecte epidemiologice C7
   2.1 Relația dintre tensiunea arterială și afectarea cardiovasculară și renală C7
   2.2 Definiția și clasificarea hipertensiunii C7
   2.3 Prevalența hipertensiunii C7
   2.4 Hipertensiunea și riscul cardiovascular total C8
      2.4.1 Evaluarea riscului cardiovascular total C8
      2.4.2 Limite C9
      2.4.3 Rezumatul recomandărilor privind evaluarea riscului cardiovascular total C10
3. Evaluarea diagnostică C10
   3.1 Măsurarea tensiunii arteriale C10
      3.1.1 Tensiunea arterială în cabinet sau clinică C10
      3.1.2 Măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului C11
      3.1.3 HTA de halat alb (sau izolată de cabinet) și HTA mascată (ambulatorie izolată) C14
      3.1.4 Indicații clinice de evaluare a tensiunii arteriale în afara cabinetului C15
      3.1.5 Tensiunea arterială în timpul efortului și stress-ului indus în laborator C15
      3.1.6 Tensiunea arterială centrală C16
   3.2 Istoricul medical C17
   3.3 Examenul fizic C17
   3.4 Rezumatul recomandărilor privind măsurarea TA, istoricul medical și examenul fizic C18
   3.5 Investigațiile de laborator C18
   3.6 Genetica C18
   3.7 Screening-ul pentru afectarea de organ asimptomatică C18
      3.7.1 Cordul C19
      3.7.2 Vasele sanguine C21
      3.7.3 Rinichiul C22
      3.7.4 Examenul fundului de ochi C22
      3.7.5 Creierul C23
      3.7.6 Valoare clinică și limite C23
      3.7.7 Rezumatul recomandărilor pentru screening-ul afectării asimptomatice de organ, a bolii cardiovasculare și a bolii cronice de rinichi C24
   3.8 Screening-ul pentru formele secundare de hipertensiune C24
4. Abordarea terapeutică C24
   4.1 Dovezi în favoarea reducerii terapeutice a valorilor crescute ale TA C24
   4.2 Momentul inițierii terapiei antihipertensive C25
      4.2.1 Recomandările ghidurilor precedente C25
      4.2.2 Hipertensiunea grad 2 și 3 și hipertensiunea grad 1 cu risc înalt C26
      4.2.3 Hipertensiunea arterială gradul 1 cu risc scăzut până la moderat C26
      4.2.4 Hipertensiunea sistolică izolată la tineri C26
      4.2.5 Hipertensiunea gradul 1 la pacienții vârstnici C26
      4.2.6 Tensiunea arterială normal înaltă C26
      4.2.7 Rezumatul recomandărilor privind inițierea tratamentului antihipertensiv C27
   4.3 Țintele tratamentului antihipertensiv C27
      4.3.1 Recomandările ghidurilor precedente C27
      4.3.2 Pacienții hipertensivi cu risc scăzut-moderat C27
      4.3.3 Hipertensiunea la vârstnici C28
      4.3.4 Pacienții cu risc crescut C28
      4.3.5 Cu „cât mai jos cu atât mai bine“ versus ipoteza curbei J C29
      4.3.6 Dovezi ale TA țintă din studiile privind afectarea de organ C30
      4.3.7 Tensiunea arterială țintă în clinică vs. ambulatorie C31
      4.3.8 Rezumatul recomandărilor privind valorile țintă ale TA la pacienții hipertensivi C31
5. Strategii terapeutice C31
   5.1 Modificarea stilului de viață C31
      5.1.1 Restricția de sare C31
      5.1.2 Limitarea consumului de alcool C32
      5.1.3 Alte modificări legate de dietă C32
      5.1.4 Scăderea în greutate C32
      5.1.5 Exercițiul fizic regulat C33
      5.1.6 Renunțarea la fumat C33
      5.1.7 Rezumatul recomandărilor privind schimbarea stilului de viață C34
   5.2 Terapia farmacologică C34
      5.2.1 Alegerea medicației antihipertensive C34
      5.2.2 Monoterapia și terapia combinată C37
      5.2.3 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament și alegerea medicamentelor C41
6. Strategii de tratament în cazuri particulare C42
   6.1 Hipertensiunea de halat alb C42
   6.2 Hipertensiunea mascată C42
      6.2.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament în hipertensiunea de halat alb sau mascată C42
   6.3 Vârstnicii C42
      6.3.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament antihipertensiv la vârstnici C43
   6.4 Adulții tineri C43
   6.5 Femeile C43
      6.5.1 Contraceptivele orale C44
      6.5.2 Terapie de substituție hormonală C44
      6.5.3 Sarcina C44
      6.5.4 Consecințe cardiovasculare pe termen lung în hipertensiunea din sarcină C45
      6.5.5 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament la femeile hipertensive C46
   6.6 Diabetul zaharat C46
      6.6.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții diabetici C47

6.7 Sindromul metabolic C47
6.7.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții hipertensivi care asociază sindrom metabolic C47
6.8 Sindromul de apnee în somn C47
6.9 Nefropatia diabetică și non-diabetică C48
6.9.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții hipertensivi care asociază nefropatie C49
6.9.2 Boala cronică de rinichi stadiul 5D C49
6.10 Patologia cerebrovasculară C49
6.10.1 Accidentul vascular cerebral C49
6.10.2 Prezența AVC sau AIT în antecedente C49
6.10.3 Disfuncția cognitivă și leziuni ale substanței albe C50
6.10.4 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu boli cerebrovasculare C50
6.11 Boala cardiacă C50
6.11.1 Boala cardiacă ischemică C50
6.11.2 Insuficiența cardiacă C51
6.11.3 Fibrilația atrială C51
6.11.4 Hipertrofia de ventricul stâng C52
6.11.5 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu boală cardiacă C52
6.12 Ateroscleroza, arterioscleroza și boala arterială periferică C53
6.12.1 Ateroscleroza carotidiană C53
6.12.2 Rigiditatea arterială crescută C53
6.12.3 Boala arterială periferică C53
6.12.4 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu ateroscleroză, arterioscleroză și boală arterială periferică C53
6.13 Disfuncția sexuală C53
6.14 Hipertensiunea rezistentă C54
6.14.1 Stimularea baroreceptorilor carotidieni C55
6.14.2 Denervarea renală C55
6.14.3 Alte metode invazive C55
6.14.4 Urmărirea pacienților cu hipertensiune rezistentă C56
6.14.5 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții cu hipertensiune rezistentă C56
6.15 Hipertensiunea malignă C56
6.16 Urgențe hipertensive (hypertensive ‚emergencies' și ‚urgencies') C57
6.17 Managementul perioperator al hipertensiunii C57
6.18 Hipertensiunea renovasculară C57
6.19 Hiperaldosteronismul primar C58
7. Tratamentul factorilor de risc asociați C58
7.1 Medicația hipolipemiantă C58
7.2 Terapia antiagregantă C59
7.3 Tratamentul hiperglicemiei C59
7.4 Rezumatul recomandărilor privind tratamentul factorilor de risc asociați hipertensiunii arteriale. C60
8. Urmărirea pacienților C60
8.1 Urmărirea pacienților hipertensivi C60
8.2 Urmărirea subiecților cu tensiune arterială normal-înaltă și hipertensiune de halat alb C60
8.3 Valori crescute ale tensiunii arteriale la vizitele de control C60
8.4 Căutarea continuă a afectării asimptomatice de organ țintă C60
8.5 Poate fi redusă sau întreruptă medicația antihipertensivă? C61
9. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi C62
10. Managementul bolii hipertensive C63
10.1 Abordarea în echipă a managementului bolii C63
10.2 Oferirea serviciilor de îngrijire C64
10.3 Rolul tehnologiilor de comunicare și informare C64
11. Arii cu dovezi insuficiente și necesitatea unor studii viitoare C64
Appendix: Afilierea membrilor Task Force C65
Bibliografie C66

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ABCD	Appropriate Blood pressure Control in Diabetes
ABI	indexul gleznă-braț
ACCESS	Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	angiotensin convertaza
ACTIVE I	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AHEAD	Action for HEAlth in Diabetes
AIT	accident ischemic tranzitor
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack
ALTITUDE	ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints
ANTIPAF	ANgioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation
AO	afectare de organ
AOT	afectare de organ țintă

APOLLO	A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular events in Elderly People
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
ARR	raportul aldosteron renină
ASC	aria suprafeței corporale
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial— Lipid Lowering Arm
ASTRAL	Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions
AV	atrioventricular
AVC	accident vascular cerebral
BAP	boală arterială periferică
BB	beta blocant
BCI	boală cardiacă ischemică
BCR	boală cronică de rinichi
BCV	boală cardiovasculară
BCC	antagonist de calciu
BRA	blocant al receptorilor de angiotensină
CABG	by-pass aorto-coronarian
CAPPP	CAPtopril Prevention Project
CAPRAF	CAndesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation
CHHIPS	Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke
CKD-EPI	boală cronică de rinichi - EPIdemiology collaboration
CO	contraceptive orale
CONVINCE	Controlled ONset Verapamil INvestigation of CV Endpoints
CT	computer tomograf
CV	cardiovascular
D	diuretic
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT	Diabetes Control and Complications Study
DIRECT	DIabetic REtinopathy Candesartan Trials
DPP-4	4-dipeptidil peptidaza
DZ	diabet zaharat
EAS	Societatea Europeană de Ateroscleroză
EASD	Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului zaharat
ECA	enzima de conversie a angiotensinei
ECG	electrocardiogramă
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
ESH	Societatea Europeană de Hipertensiune
ESRD	stadiul final al bolii renale
EXPLOR	Amlodipine–Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine–Atenolol Combination
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FiA	fibrilație atrială
FE	fracție de ejecție
FEVER	Felodipine EVent Reduction study
FR	factor de risc
GISSI-AF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation
HbA_{1c}	hemoglobina glicozilată
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HRT	terapia de substituție hormonală
HSI	hipertensiune sistolică izolată
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofie ventriculară stângă
HYVET	HYpertension in the Very Elderly Trial
IECA	inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
IMC	indice de masă corporală
IMT	grosimea intimă-medie
I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function
INTERHEART	Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries
INVEST	INternational VErapamil SR/T Trandolapril ISH hipertensiune sistolică izolată
IRM	investigația prin rezonanță magnetică
JNC	Joint National Committee
JUPITER	Justification for theUse of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives
MATA	monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MTAD	monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale

MVS	masa ventriculului stâng
NORDIL	The Nordic Diltiazem Intervention study
OD	afectare de organ țintă
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OT	organ țintă
PATHS	Prevention And Treatment of Hypertension Study
PCI	angioplastie percutană
PPAR	receptorul proliferator activatal peroxizomilor
PREVEND	Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease
PROFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PWV	velocitatea undei pulsului
QALY	Quality adjusted life years
RAA	renină-angiotensină-aldosteron
RCT	trialuri randomizate controlate
RFGe	rata filtrării glomerulare estimate
ROADMAP	Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention
SAS	sindrom de apnee în somn
SCAST	Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute STroke
SCOPE	Study on COgnition and Prognosis in the Elderly
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SRA	sistemul renină-aldosteron
STOP	Swedish Trials in Old Patients with Hypertension
STOP-2	The second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
SYSTCHINA	SYSTolic Hypertension in the Elderly: Chinese trial
SYSTEUR	SYSTolic Hypertension in Europe
TA	tensiune arterială
TAD	tensiune arterială diastolică
TAS	tensiunea arterială sistolică
TOHP	Trials Of Hypertension Prevention
TRANSCEND	Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans' Affairs Diabetes Trial
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
VASi	volumul atriului stâng indexat
VS	ventricul stâng

1. INTRODUCERE

1.1 Principii

Ghidul 2013 de hipertensiune arterială (HTA) elaborat de Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) și de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) le urmează pe cele publicate de aceleași societăți reunite în 2003 și în 2007[1,2]. Publicarea unui nou ghid la 6 ani după ultimul a fost necesară întrucât, în această perioadă, s-au realizat studii importante și s-au publicat rezultate cu impact atât asupra diagnosticului cât și tratamentului pacienților cu hipertensiune arterială (HTA), toate acestea constituind argumente pentru necesitatea de a rafina, modifica și extinde recomandările anterioare.

Ghidul ESH/ESC 2013 respectă principiile fundamentale care au stat la baza ghidurilor din 2003 și 2007, cum sunt: (i) să își bazeze recomandările pe studii corect realizate identificate din revizuiri extensive ale literaturii, (ii) să acorde prioritate maximă datelor obținute din trialuri randomizate, controlate (RCT-uri) și din meta-analizele acestora, dar luând în considerare – mai ales când este vorba despre aspecte diagnostice – rezultatele studiilor observaționale sau a altor studii de calibru științific adecvat și (iii) să noteze nivelul de evidență științifică și puterea de recomandare pentru aspectele majore legate de diagnostic și tratament, așa cum se recomandă în ghidurile europene ale altor patologii, conform cu recomandările ESC (**Tabelele 1** și **2**). Deși nu s-a realizat în ghidurile din 2003 și 2007, menționarea clasei de recomandare și a nivelului de dovezi acum este considerată importantă, pentru a oferi celor interesați o abordare standard prin care să poată compara nivelul de cunoștințe pe mai multe domenii medicale. S-a considerat, de asemenea, că, pe această cale, se va atrage atenția medicului curant asupra recomandărilor care se bazează mai degrabă pe experiența experților decât pe dovezi. Această situație nu este rar întâlnită în medicină, întrucât, pentru o mare parte din practicile clinice, nu sunt disponibile dovezi științifice puternice și astfel recomandările provin din bunul simț clinic și din experiența clinică personală, ambele fiind supuse greșelii. Odată recunoscută această situație putem să evităm perceperea ghidurilor ca seturi de recomandări bazate pe cutume sau care favorizează studiile

în care domină opiniile în lipsa dovezilor puternice. Un al patrulea principiu, concordant cu scopul său educațional, este acela de a oferi un număr mare de tabele și seturi concise de recomandări care pot fi consultate ușor și rapid de medici în practica lor de rutină.

Membrii europeni ai Task Force-ului care au condus procedurile de realizare a ghidului de hipertensiune 2013 au fost numiți de către ESH și de ESC pe baza experienței lor recunoscute în domeniu și a absenței conflictelor majore de interese [declarațiile de interese ale membrilor se regăsesc pe site-ul ESC (www.escardio.org/guidelines) și pe site-ul ESH (www.eshonline.org)]. Fiecărui membru i-a fost repartizată o temă specifică de lucru, revizuită inițial de trei coordonatori, apoi de doi președinți, unul numit de ESH, celălalt de ESC. Textul a fost rafinat pe perioada a aproximativ 18 luni, timp în care membrii Task Force-ului s-au reunit de mai multe ori și au corespondat intens între aceste întalniri. Anterior publicării, documentul a fost evaluat de două ori de 42 de review-eri europeni, jumătate selectați de ESH și jumătate de ESC. Se poate astfel afirma cu încredere că recomandările ghidului de hipertensiune ESH/ESC 2013 reflectă, în mare, cunoștințele de ultimă oră în domeniul hipertensiunii din punctul de vedere al oamenilor de știință și medicilor din Europa. Cheltuielile cu întâlnirile și restul activităților au fost împărțite între ESH și ESC.

1.2 Aspecte noi

Datorită dovezilor noi legate de diagnosticul și tratamentul hipertensiunii, ghidul de față diferă din multe puncte de vedere de cele anterioare[2]. Unele din cele mai importante diferențe sunt:

1. Date epidemiologice despre hipertensiune și controlul acesteia în Europa.
2. Sublinierea valorii prognostice a monitorizării tensiunii arteriale la domiciliu (MDTA) și a rolului sau pentru diagnosticul și managementul hipertensiunii, alături de monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA).
3. Actualizarea semnificației prognostice a TA nocturne, a hipertensiunii de halat alb și hipertensiunii mascate.
4. Sublinierea necesității integrării valorilor tensionale, a factorilor de risc cardiovascular (CV), a afectării asimptomatice de organ țintă (OT) și a complicațiilor clinice pentru evaluarea riscului CV total.
5. Actualizarea semnificației prognostice a afectării asimptomatice de OT și anume afectarea cordului, vaselor de sânge, rinichilor, ochilor și creierului.
6. Reconsiderarea riscului adăugat de supraponderalitate și ținta pentru indexul de masă corporală (IMC) în HTA.
7. Hipertensiunea la tineri.
8. Inițierea tratamentului antihipertensiv. Mai multe criterii bazate pe dovezi și neinițierea tratamentului pentru TA normal înaltă.
9. Ținta TA pentru tratament. Mai multe criterii bazate pe dovezi și tensiunea arterială sistolică (TAS) unificată ca țintă (<140 mmHg) atât la pacienții cu risc CV înalt cât și cu risc scăzut.
10. Abordare mai liberă a monoterapiei inițiale, fără scopul unei sortări exhaustive.
11. Schema revizuită pentru combinațiile prioritare de două medicamente.
12. Noi algoritmi terapeutici pentru atingerea TA țintă.
13. Secțiune extinsă asupra strategiilor terapeutice în condiții speciale.
14. Recomandări revizuite pentru tratamentul hipertensiunii la vârstnici.
15. Tratament farmacologic al octogenarilor.
16. Atenție specială acordată hipertensiunii rezistente și noi abordări terapeutice.
17. Atenție sporită la terapia ghidată de afectarea de organe țintă.
18. Noi abordări pentru managementul cronic al bolii hipertensive.

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Recomandări
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 divergente 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 bine 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. Nivele de dovezi

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.

2. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

2.1 Relația dintre tensiunea arterială și afectarea cardiovasculară și renală

Relația dintre valorile tensiunii arteriale (TA) și evenimentele cu morbiditate crescută și fatale cardiovasculare și renale a fost analizată într-un număr mare de studii observaționale.3 Rezultatele, raportate în detaliu în ghidurile ESH/ESC din 2003 și 2007[1,2] pot fi rezumate după cum urmează:

1. TA măsurată la cabinet se află într-o relație continuă independentă cu incidența evenimentelor CV [AVC, infarct miocardic, moarte subită, insuficiența cardiacă și boala arterială periferică (BAP)] și cu boala renală stadiul final (ESRD)[3-5]. Această relație se regăsește la toate vârstele și în toate grupurile etnice[6,7].
2. Relația evenimentelor cu TA se observă de la valori crescute ale acesteia până la valori relativ scăzute de 110-115 mmHg ale TA sistolice (TAS) și 70-75 mmHg ale TA diastolice (TAD). TAS pare sa fie un predictor mai bun pentru evenimente decât TAD după vârsta de 50 de ani[8,9], iar la vârstnici presiunea pulsului (diferența dintre TAS și TAD) a fost raportată ca având un posibil rol prognostic adițional[10]. Acest lucru se poate observa și din riscul CV înalt al pacienților cu TAS crescută și TAD normală sau mică [hipertensiune sistolică izolată (HSI)][11].
3. O relație continuă cu evenimentele se regăsește și între valorile TA din afara cabinetului, cum sunt cele obținute la MATA sau MDTA (vezi Secțiunea 3.1.2).
4. Relația dintre TA și morbiditatea și mortalitatea CV este influențată de prezența concomitentă a altor factori de risc cardiovascular. Factorii de risc metabolici sunt mai frecvenți când TA este crescută[12,13].

2.2 Definiția și clasificarea hipertensiunii

Relația continuă dintre TA și evenimentele CV și renale este cea care face dificilă diferența între normotensiune și hipertensiune atunci când ne bazăm pe valorile prag (cut-off) ale TA. Acest lucru este și mai evident dacă considerăm populația generală, în care TAS și TAD au o distribuție unimodală[14]. În practică totuși sunt universal utilizate valorile limită ale TA, atât pentru a simplifica abordul diagnostic cât și pentru a facilita decizia terapeutică. Clasificarea recomandată este neschimbată față de ghidurile anterioare din 2003 și 2007 (**Tabelul 3**). Hipertensiunea este definită ca valori ale TAS ≥ 140 mmHg și/sau ale TAD ≥90 mmHg, având ca bază dovezile din trialurile controlate randomizate în care pacienții cu aceste valori tensionale obținute sub tratament au beneficii (vezi Secțiunile 4.1 și 4.2). Aceeași clasificare este utilizată pentru persoane tinere, adulți de vârstă medie și vârstnici, în timp ce pentru copii și adolescenți se folosesc criterii bazate pe percentile, date din trialuri intervenționale nefiind disponibile la acest moment. Detaliile clasificării TA la fete și băieți conform vârstei și înălțimii pot fi studiate în raportul ESH asupra diagnosticului, evaluării și tratamentului HTA la copii și adolescenți[15].

Tabelul 3. Definiția și clasificarea tensiunii arteriale de cabinet (mmHg[a])

Categorie	Sistolică		Diastolică
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

[a] Categoriile TA sunt definite de cele mai mari valori ale TA, indiferent că sunt sistolice sau diastolice. Hipertensiunea sistolică izolată trebuie clasificată în gradul 1, 2 sau 3 în funcție de valorile TA sistolice ale intervalelor menționate.

2.3 Prevalența hipertensiunii

Sunt disponibile numai date limitate comparabile privind prevalența hipertensiunii și tendințelor evolutive ale valorilor TA în diferite țări europene[16]. Prevalența generală a HTA pare să fie în jurul a 30-45% din populația generală, cu o creștere bruscă înregistrată odată cu îmbătrânirea. Par să existe, de asemenea, diferențe notabile între nivelele tensionale medii ale diferitelor țări, fără a se înregistra însă o tendință de modificare a TA în ultimul deceniu[17-37].

Datorită dificultății obținerii unor rezultate comparabile între țări și de-a lungul unei perioade de timp, s-a sugerat utilizarea unui surogat pentru statusul de hipertensiv[38]. Mortalitatea prin accident vascular cerebral (AVC) este un candidat bun în acest sens, întrucât HTA este de departe cea mai importantă cauză a acestui eveniment. Există o relație strânsă dovedită între prevalența hipertensiunii arteriale și mortalitatea prin accident vascular cerebral[39]. Incidența și tendințele mortalității prin AVC în Europa au fost analizate în statistici ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Țările vest europene prezintă un trend descrescător, în contrast cu țările estice unde se înregistrează o creștere evidentă a ratelor de deces prin AVC[40].

2.4 Hipertensiunea și riscul cardiovascular total

Pentru o lungă perioadă de timp, ghidurile de hipertensiune s-au concentrat asupra valorilor TA ca variabilă unică sau principală în determinarea necesității și a tipului de tratament. În 1994, ESC, ESH și Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS) s-au unit și au realizat recomandările de prevenție a bolii coronariene ischemice (BCI) în practica clinică[41], subliniind faptul că prevenția BCI ar trebui corelată cu cuantificarea riscului CV total (sau global). Această abordare este în prezent general acceptată și a fost integrată și în ghidurile anterioare ale ESH/ESC din 2003 și 2007 pentru managementul hipertensiunii arteriale[1,2]. Conceptul se bazează pe faptul că numai o mică parte din populația hipertensivă prezintă doar creșterea valorilor TA, majoritatea prezentând și factori adiționali de risc CV. În plus, când sunt prezenți concomitent, HTA și alți factori de risc CV se pot potența reciproc, conducând la un risc CV total mai mare decât suma componentelor individuale. La pacienții cu risc înalt, strategiile terapiei antihipertensive (inițierea și intensitatea tratamentului, utilizarea combinațiilor de medicamente, etc: vezi Secțiunile 4, 5, 6 și 7), ca și alte tratamente pot fi diferite de cele aplicabile la pacienții cu risc scăzut. Există dovezi că, la pacienții cu risc crescut, controlul TA este mai dificil de realizat, necesitând adesea combinația medicației antihipertensive cu alte terapii, de tipul celor hipolipemiante agresive. Abordarea terapeutică ar trebui să ia în considerare riscul CV total alături de valorile tensionale pentru a maximiza cost-eficiența managementului hipertensiunii.

2.4.1 Evaluarea riscului cardiovascular total

Estimarea riscului CV total este facilă pentru anumite sub-grupuri de pacienți, cum sunt cei cu antecedente de boală cardiovasculară (BCV), diabet zaharat, BCI sau cu modificări severe ale unui singur factor de risc. În toate aceste condiții, riscul CV total este mare sau foarte mare, impunând măsuri intensive de scădere a acestuia. Totuși, un număr mare de pacienți hipertensivi nu aparține niciuneia din categoriile mai sus menționate, iar identificarea acelora care se află la risc mic, moderat, mare sau foarte mare necesită utilizarea unor modele de estimare a riscului CV total, astfel încât abordarea terapeutică să poată fi ajustată corespunzător.

Pentru evaluarea riscului CV au fost dezvoltate mai multe metode computerizate[41-48]. Valoarea și limitele lor au fost revizuite recent[49]. Modelul „*Systematic CORonary Risk Evaluation*" – SCORE a fost dezvoltat pe baza studiilor mari de tip cohortă la nivel european. Modelul estimează riscul de deces prin boală CV (nu numai coronariană) în următorii 10 ani plecând de la vârstă, sexul, statusul de fumător, colesterolul total și TAS a individului[43]. Modelul SCORE permite calibrarea graficelor pentru diferite țări europene. La nivel internațional, sunt puse la dispoziție două seturi de grafice: unul pentru țările cu risc crescut și unul pentru țările cu risc scăzut. Versiunea electronică interactivă a SCORE, cunoscută ca și Heart-Score (disponibilă la www.heartscore.org), este adaptată pentru a permite și ajustarea impactului HDL-colesterolului asupra riscului CV total.

Graficele și versiunile lor electronice pot fi utile în evaluarea riscului și în managementul pacientului, dar trebuie filtrate prin cunoștințele și experiența medicului curant și, mai ales, în conformitate cu condițiile locale. În plus, ipoteza că estimarea riscului CV total se asociază cu prognostic clinic superior comparativ cu alte stategii nu a fost testată adecvat.

Riscul poate fi mai mare decât este indicat de hărțile de risc la:

1. Indivizii sedentari și la cei cu obezitate centrală; riscul relativ crescut asociat cu supraponderalitatea este mai mare la indivizii mai tineri.
2. Indivizii defavorizați social și cei din minorități etnice.
3. Subiecții cu glicemii a jeun crescute sau cu test de toleranță la glucoză anormal care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru diabet.
4. Indivizii cu niveluri crescute ale trigliceridelor, fibrinogenului, apolipoproteinei B, lipoproteinei(a) și proteinei C reactive înalt-sensibile.
5. Indivizii cu istoric familial de BCV prematură (înainte de 55 ani la bărbați și 65 de ani la femei).

În SCORE, riscul CV total este exprimat ca risc absolut de deces prin BCV la 10 ani. Datorită dependenței mari de vârstă, la indivizii tineri, riscul CV total absolut poate fi mic chiar și în prezența unor valori tensionale mari cu factori de risc adiționali prezenți. Dacă nu este tratată corespunzător, această condiție poate totuși să conducă la patologii parțial ireversibile cu risc crescut peste ani. La indivizii tineri, deciziile terapeutice ar trebui mai degrabă ghidate de cuantificarea riscului relativ sau prin estimarea vârstei cordului sau vârstei vasculare. Un grafic al riscului relativ este disponibil în Ghidul Societăților Europene Reunite pentru Prevenția BCV în Practica Clinică[50], fiind util în consilierea persoanelor tinere.

S-a subliniat în plus importanța identificării afectării asimptomatice de organe țintă (AOT), întrucât mo-

dificările asimptomatice legate de HTA la nivelul multor organe indică progresia în continuum-ul BCV, care crește semnificativ riscul dincolo de cel adus de simpla prezență a factorilor de risc. O secțiune separată (Secțiunea 3.7) a fost dedicată investigării AOT asimptomatice[51-53], în cadrul căreia se discută dovezile pentru riscul adițional adus de fiecare modificare subclinică.

Pentru mai mult de un deceniu, ghidurile internaționale de management al hipertensiunii (cele din 1999 și 2003 ale OMS/Societății Internaționale de Hipertensiune și cele din 2003 și 2007 ale ESH/ESC)[1,2,54,55] au stratificat riscul CV în diferite categorii bazate pe valorile TA, factorii de risc CV, afectarea OT asimptomatică și prezența diabetului, a BCV simptomatice sau a bolii cronice de rinichi (BCR), așa cum s-a procedat și în ghidul de prevenție 2012 al ESC[50]. Clasificarea în risc mic, moderat, înalt și foarte înalt se menține și în actualul ghid și se referă la riscul de mortalitate CV la 10 ani, așa cum a fost definit în ghidul 2012 de prevenție al ESC (**Figura 1**)[50]. Factorii pe care se bazează stratificarea sunt rezumați în **Tabelul 4**.

2.4.2 Limite

Toate modelele de evaluare a riscului CV disponibile la acest moment prezintă limite care trebuie recunoscute. Semnificația AOT pentru determinarea calculului riscului global este dependentă de cât de atent este evaluată afectarea, în funcție de facilitățile disponibile. Limitările conceptuale trebuie și ele menționate. Nu trebuie uitat niciodată că motivul pentru care se realizează estimarea riscului CV total este canalizarea și utilizarea cât mai eficient posibil a resurselor limitate pentru a preveni BCV; aceasta înseamnă să aplicăm gradat măsuri de prevenție în relație cu riscul crescut. Totuși, stratificarea riscului absolut este deseori utilizată de furnizori publici sau privați de servicii medicale pentru a stabili o barieră, dincolo de care tratamentul este descurajat. Trebuie să reținem că alegerea oricărui prag utilizat pentru a defini riscul CV total înalt este arbitrară, la fel și utilizarea unei valori limită care odată depășită să impună intervenții intensive și să nu necesite nicio intervenție sub ea. Mai există și influența puternică pe care o are vârsta asupra modelelor de risc CV total. Este un efect atât de puternic încât este improbabil ca adulții tineri (în special femeile) să atingă niveluri de risc foarte înalt, chiar dacă au mai mult de un factor major de risc și o creștere clară a riscului relativ. Dimpotrivă, mulți bărbați adulți (de exemplu >70 ani) ating un nivel de risc total de risc înalt, chiar dacă se regăsesc la un risc relativ foarte puțin crescut față de alți indivizi de aceeași vârstă. Consecințele sunt că

Alți factori de risc, afectare asimptomatică de organ țintă sau boală	Tensiune arterială (mmHg)			
	Normal înaltă TAS 130-139 sau TAD 85-99	HTA grad 1 TAS 140-159 sau TAD 90-99	HTA grad 1 TAS 160-179 sau TAD 100-109	HTA grad 3 TAS ≥ 180 sau TAD ≥ 110
Fără alți FR		Risc scăzut	Risc moderat	Risc înalt
1-2 FR	Risc scăzut	Risc moderat	Risc moderat spre înalt	Risc înalt
≥ 3 FR	Risc mic spre moderat	Risc moderat spre înalt	Risc înalt	Risc înalt
AO, BCR stadiul 3 sau diabet	Risc moderat spre înalt	Risc înalt	Risc înalt	Risc înalt spre foarte înalt
BCV simptomatică, BCR stadiul ≥ 4 sau diabet cu AOT/FR	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt

Figura 1. Stratificarea riscului CV total în următoarele categorii: mic, moderat, înalt și foarte înalt în funcție de TAS, TAD și prevalența factorilor de risc, a afectării de OT asimptomatice, a diabetului, a stadiilor BCR și a bolii CV simptomatice. Subiecții cu TA normal-înaltă la cabinet dar cu o TA crescută în afara acestuia (HTA mascată) au un risc CV conferit de valorile TA. Subiecții cu TA de cabinet crescută, dar cu cea din afara acestuia normală (HTA de halat alb), în special în absența diabetului, a AO, a BCV și a BCR prezintă un risc mai mic decât cei cu HTA susținută pentru aceeași TA de cabinet.

majoritatea resurselor se concentrează pe indivizii mai vârstnici, a căror speranță de viață este relativ scurtă cu toată intervenția, timp în care indivizii tineri la risc relativ înalt primesc mai puțină atenție, în ciuda faptului că, în lipsa unei intervenții, expunerea lor pe termen lung la risc crescut poate conduce la o situație clinică cu risc mare și parțial ireversibil la vârstă medie, cu potențial de scădere a unei speranțe de viață altfel crescute.

Tabelul 4. Factorii – alții decât TA măsurată la cabinet – care influențează prognosticul, utilizați pentru stratificarea riscului CV total în Figura 1

Factorii de risc
Sexul masculin
Vârsta (bărbați ≥55 ani, femei ≥65 ani)
Fumatul
Dislipidemia
Colesterol total >4,9 mmol/L (190 mg/dL) și/sau
LDL colesterol >3,0 mmol/L (115 mg/dL) și/sau
HDL colesterol: bărbați <1 mmol/L (40 mg/dL) și femei <1,2 mmol/L (46 mg/dL) și/sau
Trigliceride >1,7 mmol/L (150 mg/dL)
Glucoza plasmatică 5,6-6,9 mmol/L (102-125 mg/dL)
Testul de toleranță la glucoză anormal
Obezitate (IMC ≥30 kg/m^2)
Obezitate abdominală (circumferința taliei: bărbați ≥102 cm, femei ≥88 cm) (pentru caucazieni)
Istoric familial de BCV la vârstă tânără (bărbați <55 ani, femei <65 ani)
Afectare asimptomatică de organ țintă
Presiunea pulsului la vârstnici ≥60 mmHg
HVS electrocardiografic (indice Sokolov-Lyon >3,5 mV; RaVL >1,1 mV, produsul Cornell voltaj >244 mV*ms) sau
HVS ecocardiografic (index MVS: bărbați >115g/m^2, femei >95g/m^2) (BSA)a
Îngroșări ale pereților carotidieni (indice intimă-medie IMT >0,9 mm) sau placă
PWV carotido-femural >10 m/s
Indicele gleznă-braț >0,9
Boala cronică de rinichi cu RFGe 30-60 ml/min/1,73 m^2 (BSA)
Microalbuminurie 30-300 mg/24 ore sau raportul albumină-creatinină (30-300 mg/g, 3,4-34 mg/mmol) (preferabil din proba de urină de dimineață)
Diabet zaharat
Glucoza plasmatică a jeun ≥7,0 mmol/L (126 mg/dL) din două recoltări diferite și/sau
HbA1c >7% (53 mmol/mol) și/sau
Glucoza plasmatică post-prandială >11,0 mmol/L (198 mg/dL)
Boli CV sau renale cunoscute
Boli cerebrovasculare: AVC ischemic, hemoragie cerebrală, accident ischemic tranzitor
BCI: infarct miocardic, angină, revascularizare miocardică cu PCI sau CABG
Insuficiență cardiacă, inclusiv cea cu FE prezervată
Boala arterială periferică a membrelor inferioare simptomatică
BCR cu RFGe <30 ml/min/1,73 m^2 (BSA), proteinurie (>300 mg/24 ore)
Retinopatie stadiu avansat: hemoragii sau exudate, edem papilar

IMC = index de masă corporală; TA = tensiunea arterială; BSA = aria suprafeței corporale; CABG = by-pass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; BCR = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; BCV= boală cardiovasculară; FE = fracție de ejecție; RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată; HbA1c = hemoglobina glicată; IMT = indice intimă-medie; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; MVS = masa ventriculului stâng; PCI = angioplastie percutană; PWV = velocitatea undei pulsului.

[a] Risc maxim pentru HVS concentrică: creșterea indexului MVS cu un raport al grosimii peretelui/rază >0,42.

2.4.3 Rezumatul recomandărilor privind evaluarea riscului cardiovascular total

Evaluarea riscului cardiovascular total			
Recomandări	**Clasa[a]**	**Nivel[b]**	**Ref.[c]**
La subiecții hipertensivi asimptomatici și în absența BCV, BCR și a diabetului, stratificarea riscului CV total conform modelului SCORE este o cerință minim necesară.	I	B	43
Existând dovezi că AOT prezice mortalitatea CV independent de SCORE, evaluarea pentru afectarea OT trebuie considerată în special la subiecții cu risc moderat.	IIa	B	51,53
Se recomandă ca deciziile terapeutice să fie luate în funcție de riscul CV total inițial.	I	B	41,42,50

CV = cardiovascular; BCV = boala cardiovasculară; BCR = boala cronică de rinichi; OT = organ țintă; AOT = afectare organ țintă; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințele care susțin recomandările.

3. EVALUAREA DIAGNOSTICĂ

Evaluarea inițială a pacientului hipertensiv ar trebui: (i) să confirme diagnosticul de HTA, (ii) să depisteze cauzele de HTA secundară și (iii) să evalueze riscul cardiovascular, afectarea de organe țintă și condițiile clinice asociate. Aceasta presupune măsurarea TA, evaluarea antecedentelor personale patologice și a celor heredocolaterale, examen fizic obiectiv, investigații de laborator și teste diagnostice ulterioare. Unele dintre investigații sunt necesare tuturor pacienților; altele sunt efectuate numai anumitor grupuri de pacienți.

3.1 Măsurarea tensiunii arteriale

3.1.1 Tensiunea arterială în cabinet sau clinică

În prezent tensiunea arterială nu mai poate fi estimată folosind sfigmomanometrul cu mercur în multe țări europene, deși nu în toate. În locul acestuia sunt folosite sfigmomanometre auscultatorii sau oscilometrice semiautomate. Acestea trebuie să fie validate în concordanță cu protocoale standardizate și acuratețea lor trebuie verificată periodic prin calibrare într-un serviciu tehnic specializat[56]. Este preferată măsurarea TA la nivelul brațului, iar dimensiunile manșetei și ale camerei de presiune trebuie adaptate la circumferința acestuia. Atunci când există o diferență semnificativă (>10 mmHg) și consecventă între valorile tensionale sistolice la nivelul celor două brațe, situație asociată cu un risc cardiovascular crescut[57], trebuie folosit pentru măsurători brațul cu valorile tensionale mai mari. O diferență între valorile tensionale de la nivelul brațelor este semnificativă atunci când măsurătorile sunt realizate simultan; în eventualitatea în care se înregistrează o diferență între valori la nivelul celor două brațe prin măsurători consecutive, aceasta poate fi datorată varia-

bilității TA. La pacienții vârstnici, diabetici sau cu alte afecțiuni în care hipotensiunea ortostatică apare frecvent sau este bănuită, se recomandă ca TA să fie măsurată la 1 min și la 3 min după trecerea din clino în ortostatism. Hipotensiunea ortostatică este definită ca scăderea TAS cu ≥20 mmHg sau a TAD cu ≥10 mmHg dupa 3 minute de la trecerea în poziție ortostatică și se corelează cu un prognostic mai nefavorabil de mortalitate și evenimente cardiovasculare[58,59]. Atunci când este fezabilă, înregistrarea automată a mai multor valori ale TA în cabinet cu pacientul așezat într-o cameră izolată, deși oferă mai puține informații, poate fi considerată o metodă de a îmbunătăți reproductibilitatea și de a aduce valorile tensionale obținute prin măsurare în cabinet mai aproape de cele obținute prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) sau monitorizarea la domiciliu a TA (MDTA)[60,61]. Odată cu măsurarea TA ar trebui măsurată întotdeauna și frecvența cardiacă, întrucât valorile frecvenței cardiace în repaus reprezintă un factor de prognostic independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în anumite afecțiuni incluzând HTA[62,63]. Instrucțiunile pentru măsurarea corectă a TA în cabinet sunt rezumate în **Tabelul 5**.

Tabelul 5. Măsurarea TA în cabinet

Atunci când se măsoară TA în cabinet trebuie respectate următoarele reguli:
• Pacientul trebuie să stea așezat 3-5 minute înainte de începerea măsurării TA.
• TA va fi măsurată de cel puțin două ori, în poziție șezândă, la interval de 1-2 minute între măsurători și vor fi efectuate măsurători suplimentare dacă valorile obținute la primele două determinări sunt semnificativ diferite. Atunci când este necesar poate fi luată în considerare media valorilor TA.
• Efectuarea de măsurători repetate ale TA la pacienți cu aritmii, exp. fibrilația atrială, pentru creșterea acurateții.
• Folosirea unei manșete standard (12-13 cm lățime și 35 cm lungime), dar trebuie să existe și manșete mai mari sau mai mici disponibile pentru brațe mai mari (circumferința brațului >32 cm) sau respectiv, mai mici.
• Așezarea manșetei la nivelul inimii, indiferent de poziția pacientului.
• Atunci când este utilizată metoda auscultatorie este indicat să se folosească zgomotele Korotkoff de fază I și V (dispariția) pentru identificarea TAS și respectiv a TAD.
• Măsurarea TA la ambele brațe la primul consult pentru a decela eventuala diferență între valorile TA obținute la cele două brațe, situație în care trebuie luată drept valoare de referință TA cea mai mare.
• La primul consult este recomandată măsurarea TA la 1 și 3 minute după reluarea ortostatismului la pacienții vârstnici, diabetici sau cu afecțiuni/situații în care hipotensiunea ortostatică poate să apară frecvent sau este suspectată.
• Măsurarea, în cazul măsurării convenționale a TA, a frecvenței cardiace prin palparea pulsului (cel puțin 30 secunde) după cea de-a doua măsurătoare în poziție șezândă.
TA = tensiune arterială, TAS = tensiune arterială sistolică, TAD = tensiune arterială diastolică.

3.1.2 Măsurarea tensiunii arteriale în afara cabinetului

Principalul avantaj al monitorizării ambulatorii a TA este acela că furnizează un număr mare de măsurători ale TA la distanță de mediul medical, reprezentând o metodă de evaluare de mai mare încredere decât măsurarea TA în cabinet. Măsurarea TA în afara cabinetului se realizează în mod obișnuit prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) sau prin monitorizare la domiciliu a TA (MDTA), de obicei prin automăsurare. Sunt de subliniat câteva principii generale și observații pentru cele două tipuri de monitorizare, în plus față de recomandările făcute pentru măsurarea în cabinet a TA[64-67].

- Procedura trebuie explicată în mod adecvat pacientului, cu instrucțiuni scrise și verbale; în plus, automăsurarea TA necesită o pregătire adecvată sub directa supraveghere medicală.
- Interpretarea rezultatelor trebuie să ia în considerare faptul că reproductibilitatea măsurătorilor TA în afara cabinetului este destul de bună pentru mediile obținute pe 24 ore, mediile diurne și nocturne, dar mai puțin bună pentru intervale mai mici de 24 ore sau pentru indici mai complecși sau derivați[68].
- MATA și MDTA furnizează informații întrucâtva diferite în ceea ce privește statusul tensional și riscul pacientului și cele două metode trebuie astfel considerate ca fiind complementare, mai degrabă decât competitive sau alternative. Corespondența între valorile tensionale obținute prin MATA și MDTA este satisfăcătoare spre moderată.
- TA măsurată în cabinet este de obicei mai mare decât TA măsurată ambulator sau la domiciliu și diferența crește pe măsură ce valorile TA măsurată în cabinet cresc. Valorile limită pentru definirea HTA pentru măsurătorile la domiciliu sau ambulatorii, în concordanță cu Grupul de Lucru pentru Monitorizarea TA al ESH, se regăsesc în **Tabelul 6**[64-67].

Tabelul 6. Definiții ale HTA în funcție de valorile măsurate în cabinet sau în afara cabinetului

Categorie	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
TA cabinet	≥140	și/sau	≥90
TA ambulatorie		și/sau	
Ziua (veghe)	≥135	și/sau	≥85
Noaptea (somn)	≥120	și/sau	≥70
24 ore	≥130	și/sau	≥80
TA la domiciliu	≥135	si/sau	≥85
TA = tensiune arterială, TAS = TA sistolică, TAD = TA diastolică			

- Dispozitivele folosite trebuie evaluate și validate în concordanță cu protocoale internaționale standardizate și trebuie întreținute corespunzător și calibrate la intervale regulate de timp, cel puțin

la 6 luni de zile. Validitatea statusului aparatului poate fi obținută pe anumite site-uri dedicate.

3.1.2.1 Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale

3.1.2.1.1 Aspecte metologice

O serie de aspecte metodologice au fost abordate de către Grupul de Lucru pentru Monitorizarea TA al ESH[64,65]. MATA se realizează prin purtarea de către pacient a unui dispozitiv portabil de măsurare a TA, de obicei pe brațul non-dominant, pentru o perioadă de 24-25 ore, astfel încât oferă informații cu privire la valorile TA în timpul desfășurării activităților zilnice sau nocturne, în timpul somnului. La momentul montării dispozitivului portabil, diferența între valorile inițiale și cele obținute prin măsurare de către operator nu trebuie să fie mai mare de 5 mmHg. În cazul unei diferențe mai mari, manșeta monitorului de măsurare a TA trebuie scoasă și reașezată apoi pe braț. Pacientul este instruit să desfășoare activități normale, dar să se abțină de la efort fizic intens și, în timpul umflării manșetei, să nu se miște, să nu vorbească și să păstreze brațul cu manșeta nemișcat la nivelul cordului. Pacientul este rugat să furnizeze într-un jurnal informații cu privire la simptome și evenimente ce ar putea influența valorile TA, orele de administrare a medicamentelor, orele de masă, orele de culcare și trezire. În practica clinică curentă măsurătorile sunt efectuate adesea la intervale de 15 minute pe timpul zilei și la fiecare 30 minute pe timpul nopții. Intervalele excesive între măsurătorile TA trebuie evitate întrucât reduc acuratețea estimărilor TA pe 24 ore[69]. Poate fi recomandată efectuarea măsurătorilor cu aceeași frecvență pe timpul zilei și al nopții, spre exemplu la fiecare 20 min pe toată durata înregistrării. Măsurătorile sunt apoi descărcate într-un calculator și se pot efectua o serie de analize. Pentru o înregistrare validă, minimum 70% dintre măsurătorile pe timp de zi și de noapte trebuie să fie satisfăcătoare, altfel monitorizarea ar trebui repetată. Măsurătorile artefactate și valorile extreme au reprezentat un subiect al dezbaterilor, dar, dacă există suficiente măsurători, editarea înregistrării nu este necesară și numai valorile clar incorecte ar trebui șterse. De notat că măsurătorile pot să nu fie precise atunci când frecvența cardiacă este semnificativ neregulată[70].

3.1.2.1.2 Tensiunea arterială diurnă, nocturnă și pe 24 ore

În plus față de reprezentarea grafică, media tensiunii pe timpul zilei, pe timpul nopții și pe 24 ore sunt variabilele cele mai frecvent folosite în practica clinică. Media diurnă și cea nocturnă pot fi calculate cu ajutorul jurnalului pe baza orelor de culcare și de trezire. O metodă alternativă este folosirea de perioade fixe de timp, în care momentul trezirii și culcării, ce variază de la un pacient la altul, sunt eliminate. S-a demonstrat, spre exemplu, că mediile TAS între 10 am și 8 pm și între miezul nopții și 6 am corespund bine cu TAS obținute în timpul stării de veghe și a somnului[71], dar au fost propuse și alte interval scurte, fixe, cum ar fi 9 am - 9 pm și 1 am - 6 am. Atunci când se aleg intervale diferite de timp pentru măsurătorile de zi și cele de noapte, și, pentru a ține cont și de valorile lipsă, se recomandă ca TA medie pe 24 ore să fie ponderată pentru intervalele dintre măsurători succesive sau să se calculeze mediana mediilor pentru cele 24 ore pentru a evita supraestimarea TA medii pe 24 ore[72].

Raportul TA nocturnă/diurnă reprezintă raportul între media TA pe timp de noapte și media TA pe timp de zi. În mod normal, pe timpul nopții TA scade, fenomen definit ca "dipping". Deși gradul de dipping nocturn are o distribuție normală în populația generală, este general acceptat că o scădere a TA nocturne cu >10% față de valorile diurne (raport TA nocturnă/diurnă <0,9) reprezintă o valoare limită arbitrară pentru a defini pacienții ca "dippers". Recent, au fost propuse mai multe categorii de "dipping": absența dipping-ului (exp. creșterea TA pe timpul nopții, cu un raport >1); dipping-ul ușor (0,9 < raport ≤1); dippin-ul moderat (0,8 < raport ≤0,9); dipping-ul extrem (raport ≤0,8). Trebuie avut în vedere că reproductibilitatea pattern-ului de dipping este limitată[73,74]. Factorii posibili implicați în absența dipping-ului sunt tulburările de somn, sindromul de apnee în somn, obezitatea, consumul crescut de sare la pacienții cu sensibilitate crescută la sare, hipotensiunea ortostatică, disfuncția autonomă, boala cronică de rinichi, neuropatia diabetică și vârsta înaintată.

3.1.2.1.3 Analize suplimentare

Un număr suplimentar de indicatori pot fi calculați din rezultatele MATA[75-81]. Aceștia includ: variabilitatea TA[75], vârful tensional matinal (morning surge)[76,77,81], încărcătura presională[78], indicele de rigiditate arterială ambulator (*ambulatory arterial stiffness index*)[79,80]. Totuși valoarea lor adițională predictivă nu este încă foarte clară și ar trebui priviți în consecință, ca experimentali, fără utilitate în practica clinică. Câțiva dintre acești parametri sunt discutați în detaliu în documentele și ghidurile ESH[64,65], incluzând și informații cu privire la recomandările pentru software de MATA și necesitatea unui raport clinic standardizat, a unui raport interpre-

tativ, a unui raport de tendință care să compare înregistrările obținute de-a lungul timpului și a unui raport de cercetare, care să ofere o serie de parametri adiționali precum cei enumerați mai sus.

3.1.2.1.4 Semnificația prognostică a MATA.

Mai multe studii au arătat că la pacientul hipertensiv hipertrofia ventriculară stângă, creșterea indicelui intimă-medie carotidian și alți markeri de afectare de organe țintă se corelează cu valorile TA ambulatorii mai bine decât cu cele măsurate în cabinet[82,83]. Mai mult, media valorilor tensionale pe 24 ore s-a corelat puternic semnificativ cu morbiditatea și mortalitatea comparativ cu valorile TA obținute prin măsurare la cabinet[84-87]. Există și studii în care TA măsurată cu acuratețe în cabinet a avut o valoare predictivă similară cu TA măsurată ambulator[87]. Date dintr-o meta-analiză a unor studii observaționale publicate și date individuale cumulate[88-90], au arătat totuși, că TA măsurată ambulator este un predictor mai sensibil al riscului de evenimente clinice CV, precum morbiditate sau evenimente fatale coronariene și accident vascular cerebral ischemic, comparativ cu TA măsurată în cabinet. Superioritatea TA măsurată ambulator a fost demonstrată în populația generală, la tineri și vârstnici, bărbați și femei, pacienți hipertensivi tratați și netratați, la pacienți cu risc crescut și pacienți cu boală cardiovasculară sau renală[89-93]. Studiile care au luat în calcul atât valorile diurne cât și pe cele nocturne ale TA în același model statistic au dovedit că TA nocturnă este un predictor mai puternic decât TA diurnă[90-94]. Raportul noapte/zi este un predictor important de evenimente clinice CV, dar aduce puține informații prognostice peste cele aduse de TA pe 24 ore[94,95]. În ceea ce privește pattern-ul de dipping, cel mai important aspect este că incidența evenimentelor CV este mai mare la pacienții cu o scădere mai mică sau absența a TA nocturne comparativ cu pacienții cu o scădere mai mare[89,91,92,95,96], deși reproductibilitatea restrânsă a acestui fenomen limitează gradul de încredere în micile diferențe apărute între grupuri[89,91,92,95]. Pacienții cu profil „extrem dipper" par a avea un risc crescut de AVC ischemic[97]. Totuși, datele cu privire la riscul CV crescut al acestor pacienți sunt inconstante și așadar, semnificația clinică a fenomenului este neclară[89,95].

3.1.2.2 Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu

3.1.2.2.1 Aspecte metodologice

Grupul de Lucru pentru Monitorizarea TA al ESH a propus o serie de recomandări pentru monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale[66,67]. Metoda implică de obicei automăsurarea tensiunii arteriale dar, în cazul unor pacienți poate fi necesar ajutorul oferit de către un cadru medical sau un membru al familiei. Aparatele ce se folosesc la nivelul pumnului nu sunt recomandate în mod curent, dar utilizarea lor ar putea fi justificată în cazul persoanelor obeze cu o circumferință a brațului extrem de mare. Pentru evaluarea diagnostică, tensiunea arterială ar trebui măsurată zilnic, timp de cel puțin 3-4 zile și preferabil 7 zile consecutive, atât dimineața cât și seara. Tensiunea arterială trebuie măsurată într-o cameră liniștită, cu pacientul în poziție șezândă, cu sprijin pentru spate și brațul la care se măsoară TA, după 5 minute de repaus și cu efectuarea a 2 măsurători la un interval de 1-2 minute; rezultatele trebuie notate într-un carnet imediat după fiecare măsurătoare. Se poate întâmpla totuși ca valorile tensionale raportate de pacient să nu fie întotdeauna precise, inconvenient ce poate fi eliminat prin folosirea de aparate cu memorie ce pot stoca valorile. Tensiunea arterială la domiciliu reprezintă media acestor valori, excluzând valorile din prima zi de monitorizare. Utilizarea telemonitorizării și a aplicațiilor de tip smartphone pentru MDTA ar putea aduce un avantaj suplimentar[98,99]. Interpretarea rezultatelor trebuie făcută întotdeauna sub atenta supraveghere a medicului.

Comparativ cu valorile tensionale obținute în cabinet, monitorizarea TA la domiciliu are avantajul unor măsurători multiple pe parcursul a câteva zile sau chiar pe perioade mai lungi de timp, efectuate în mediul de viață obișnuit al pacientului. Comparativ cu monitorizarea ambulatorie a TA, oferă date cu privire la măsurători efectuate pe perioade mai îndelungate de timp, la variabilitatea zilnică a tensiunii arteriale, este mai ieftină[100], mai accesibilă și mai ușor reproductibilă. Totuși, spre deosebire de MATA, nu furnizează date despre valorile tensiunii arteriale din timpul activităților de rutină, a activităților zilnice, din timpul somnului sau despre cuantificarea variabilității TA pe termen scurt[101].

3.1.2.2.2 Semnificația prognostică a tensiunii arteriale măsurate la domiciliu

Tensiunea arterială măsurată la domiciliu este mai strâns corelată cu afectarea de organ țintă determinată de HTA comparativ cu tensiunea măsurată în cabinet, în mod special cu HVS[82,83], iar meta-analize recente ale câtorva studii prospective în populația generală, în servicii de medicină de familie și la pacienți hipertensivi, indică faptul că puterea de predicție a morbidității și mortalității CV este semnificativ mai bună în cazul

MDTA versus TA măsurată în cabinet[102,103]. Studii în care s-au realizat ambele monitorizări (atât MATA cât și MDTA) au relevat că tensiunea măsurată la domiciliu se corelează cel puțin la fel de bine cu AOT ca și tensiunea măsurată ambulator[82,83], și că semnificația prognostică a MDTA este similară cu MATA după ajustările pentru vârstă și sex[104,105].

3.1.3 HTA de halat alb (sau izolată de cabinet) și HTA mascată (ambulatorie izolată)

Tensiunea arterială măsurată în cabinet este de obicei mai mare comparativ cu cea măsurată în afara cabinetului, fapt ce a fost pus pe seama răspunsului de alertă, a anxietății și/sau a unui răspuns condiționat de o situație neobișnuită[106]. Deși pot fi implicați câțiva dintre factorii implicați în modularea tensiunii arteriale atât în cabinet cât și în afara acestuia[107], diferența între cele două este de obicei pusă pe seama, deși întrucâtva impropriu, „efectului de halat alb"[107,108], în timp ce „HTA de halat alb" sau „HTA izolată de cabinet" sau „HTA clinică izolată" se referă la situația în care tensiunea arterială crește în cabinet la consulturi repetate și este normală în afara cabinetului, fie că este măsurată prin MATA, fie prin monitorizarea la domiciliu. Și situația inversă poate fi întâlnită, tensiunea arterială poate fi normală la măsurarea în cabinet și anormal de mare în afara cabinetului, aceasta fiind denumită „HTA mascată" sau „HTA ambulatorie izolată". Termenii de normotensiune „adevărată" sau „consecventă" și de „HTA susținută" sunt folosiți când ambele tipuri de măsurători ale TA sunt normale și respectiv anormale. În timp ce valoarea prag pentru tensiunea arterială măsurată în cabinet este convenționalul 140/90 mmHg, majoritatea studiilor au folosit pentru HTA de halat alb sau HTA mascată valori cut-off de 135/85 mmHg pentru TA diurnă măsurată în afara cabinetului sau la domiciliu și valori de 130/80 mmHg pentru TA pe 24 ore. Este de remarcat că există doar un acord moderat asupra definiției hipertensiunii de halat alb sau mascate diagnosticate prin MATA sau MDTA.101 Se recomandă ca termenii de „HTA de halat alb" și „HTA mascată" să fie rezervați pentru a defini pacienții fără tratament.

3.1.3.1 Hipertensiunea de halat alb

Bazându-se pe patru studii populaționale, prevalența generală a HTA de halat alb este în medie de 13% (cu valori între 9-16%) și a ajuns până la ~32% (interval 25-46%) în rândul pacienților hipertensivi din aceste studii[109]. Factorii legați de creșterea prevalenței HTA de halat alb sunt: vârsta, sexul feminin și statusul de nefumător. Prevalența este mai mică în cazul afectării de organe țintă sau când TA la cabinet se bazează pe măsurători repetate sau când TA este măsurată de către o asistentă sau o altă persoană din sistemul medical[110,111]. Prevalența este de asemenea legată de nivelul tensiunii arteriale din cabinet: de exemplu procentul HTA de halat alb se ridică la ~55% în hipertensiunea de grad 1 și la ~10% cazuri în hipertensiunea grad 3[110]. Afectarea de organe țintă este mai puțin prevalentă la cei cu HTA de halat alb decât la cei cu HTA susținută și studiile prospective au demonstrat în mod constant că aceasta este situația și pentru evenimentele CV[105,109,112,113]. Dacă pacienții cu HTA de halat alb pot fi considerați egali indivizilor normotensivi este o problemă aflată încă în dezbatere, deoarece, în unele studii, riscul CV pe termen lung al acestei condiții a fost intermediar între cel al pacienților cu HTA susținută și cel al subiecților normotensivi[105], în timp ce în meta-analize riscul nu a diferit semnificativ după ajustările pentru vârstă, sex și alte covariabile[109,112,113]. Există posibilitatea ca, din cauză că pacienții cu HTA de halat alb sunt frecvent tratați, reducerea TA să conducă la o scădere a incidenței evenimentelor CV[112]. Alți factori de luat în calcul la pacienții cu HTA de halat alb prin comparație cu adevărații normotensivi sunt: (i) valorile TA în afara cabinetului sunt mai mari[105,109], (ii) AOT asimptomatică precum HVS poate fi mai frecventă[114] și (iii) la fel ca și în cazul factorilor de risc metabolic și a riscului pe termen lung de apariție a diabetului zaharat și aceștia pot progresa către HTA susținută[115,116]. Se recomandă ca diagnosticul de HTA de halat alb să fie confirmat pe parcursul a 3-6 luni și ca acești pacienți să fie investigați și urmăriți îndeaproape, inclusiv prin măsurători repetate ale TA în afara cabinetului medical (Vezi Secțiunea 6.1).

3.1.3.2 Hipertensiunea mascată

Prevalența HTA mascate se ridică în medie la ~13% (interval 10-17%) în studiile populaționale efectuate[109]. Câțiva factori pot conduce la creșterea valorilor TA în afara cabinetului comparativ cu valorile determinate în cabinet, cum ar fi: vârsta tânără, sexul masculin, fumatul, consumul de alcool, activitatea fizică, HTA indusă de efort, anxietatea, stress-ul la locul de muncă, obezitatea, diabetul, boala cronică de rinichi și istoricul familial de HTA, prevalența fiind mai mare atunci când TA măsurată în cabinet se situează la nivelul normal-înalt[117]. Hipertensiunea mascată este frecvent asociată cu alți factori de risc, cu afectarea asimptomatică de organe țintă și cu un risc crescut de diabet și HTA susținută[114-119]. Meta-analize ale unor studii prospective indică faptul că incidența evenimentelor CV este de

~ două ori mai mare decât în cazul subiecților cu adevărat normotensivi și este similară cu cea din HTA susținută[109,112,117]. Faptul că HTA mascată rămâne în general nediagnosticată și netratată poate contribui la aceste rezultate. La pacienții diabetici, HTA mascată se asociază cu un risc crescut de nefropatie, în special atunci când creșterile tensionale apar predominant noaptea[120,121].

3.1.4 Indicații clinice de evaluare a tensiunii arteriale în afara cabinetului

Tabelul 7. Indicații clinice ale monitorizării TA în afara cabinetului în scop diagnostic

Indicații clinice pentru MATA sau MDTA
Suspiciune de HTA de halat alb
- HTA grad I în cabinet
- Valori TA mari în cabinet la indivizi fără AOT și cu risc CV total mic
Suspiciune de HTA mascată
- Valori TA normal-înalte la cabinet
- Valori normale ale TA în cabinet la pacienți cu AOT și risc CV total înalt
Identificarea efectului de halat alb la pacienții hipertensivi
Variabilitate semnificativă a TA la cabinet în timpul aceleiași vizite sau la consulturi diferite
Hipotensiunea autonomă, posturală, post-prandială, indusă de siestă sau de medicamente
TA crescută la cabinet la gravide sau suspiciune de pre-eclampsie
Identificarea HTA adevărate sau a HTA fals rezistente
Indicații specifice pentru MATA
Discordanță marcată între valorile TA măsurate în cabinet și cele de la domiciliu
Evaluarea statusului de dipper
Suspiciunea de HTA nocturnă sau de absență a dipping-ului nocturn la pacienții cu sindrom de apnee în somn, BCR sau diabet
Evaluarea variabilității TA

TA = tensiunea arterială; MATA = monitorizarea ambulatorie a TA; MDTA = monitorizarea la domiciliu a TA; HTA = hipertensiune arterială; AOT = afectare asimptomatică de organe țintă; CV = cardiovascular; BCR = boală cronică de rinichi

În prezent este general acceptat faptul că TA măsurată în afara cabinetului medical reprezintă un adjuvant important al măsurării convenționale în cabinet, ultima rămânând însă "standardul de aur" pentru screening-ul, diagnosticul și managementul hipertensiunii. Totuși, valoarea acordată de-a lungul timpului tensiunii arteriale măsurate în cabinet trebuie pusă în balanță cu limitările importante, care au condus la concluzia din ce în ce mai frecventă că măsurătorile TA efectuate în ambulator joacă un rol important în managementul hipertensiunii. Deși există diferențe importante între MATA și MDTA, alegerea uneia dintre cele două metode se va face ținând cont de indicație, disponibilitate, ușurința folosirii, costul metodei și, dacă este cazul, de preferința pacientului. Pentru evaluarea inițială a pacientului, măsurarea TA la domicliu poate fi mai convenabilă la nivel de medic de familie, iar monitorizarea ambulatorie a TA la nivel de asistență de specialitate. Totuși, este recomandabil ca valorile TA de graniță sau valorile anormale la MDTA să fie confirmate prin MATA[122], considerată în prezent metoda de referință pentru măsurarea TA în afara cabinetului, având avantajul suplimentar de a furniza valori tensionale nocturne. În plus, majoritatea, dacă nu toți pacienții, ar trebui familiarizați cu automonitorizarea TA pentru a optimiza urmărirea pe termen mai lung, pentru care MDTA este mai potrivită decât MATA. Totuși, automăsurarea TA la domiciliu poate să nu fie fezabilă datorită declinului cognitiv sau a limitărilor fizice sau poate fi contraindicată datorită anxietății sau a unui comportament obsesiv, situații în care MATA este mai potrivită. Condițiile considerate indicații clinice pentru măsurarea TA în afara cabinetului în scop diagnostic sunt enumerate în **Tabelul 7**.

3.1.5 Tensiunea arterială în timpul efortului și stress-ului indus în laborator

Tensiunea arterială crește în timpul exercițiului dinamic și static, creșterea fiind mai pronunțată pentru TAS comparativ cu TAD[123]. Testele de efort presupun de obicei exerciții dinamice, fie pe bicicleta ergometrică, fie pe banda rulantă. De notat că numai valoarea TAS poate fi măsurată fiabil prin metode non-invazive. În prezent nu există un consens asupra răspunsului tensional normal în timpul testării fizice la efort. O valoare a TAS ≥210 mmHg pentru bărbați și ≥190 mmHg pentru femei este denumită "hipertensiune de efort" în câteva studii, dar au fost folosite și alte definiții pentru răspunsul tensional exagerat la efort[124,125]. Mai mult, creșterea TAS în timpul unui nivel fix submaximal de efort se corelează cu valorile tensionale anterioare efortului, cu vârsta, rigiditatea arterială, obezitatea abdominală și este, într-o oarecare măsură, mai mare la femei decât la bărbați și mai redusă la cei antrenați prin comparație cu cei decondiționați fizic[123-127]. O mare parte dintre studii, dar nu toate, au arătat că o creștere excesivă a TA în timpul efortului fizic prezice dezvoltarea HTA la subiecții normotensivi, independent de valorile TA în repaus[123,124,128]. Totuși, folosirea testului de efort pentru a prezice apariția HTA nu este recomandată datorită unei serii de limitări, cum ar fi lipsa standardizării metodologiei și a definițiilor. Mai mult, nu există o părere unanimă cu privire la asocierea între creșterea TA la efort și afectarea de OT, cum ar fi HVS, după ajustările pentru TA de repaus și alte variabile, atât la normotensivi cât și la pacienții hipertensivi[123,124]. De asemenea, datele asupra valorii prognostice a TA la efort nu sunt consistente[125], ceea ce s-ar putea datora faptului că cele două componente hemodinamice ale TA se modifică în sensuri diferite în timpul efortului fizic dinamic: rezistența vasculară sistemică scade,

în timp ce debitul cardiac crește. Probabil că factorul prognostic decisiv este reprezentat de reducerea marcată a rezistenței vasculare sistemice în timpul efortului, compatibilă cu modificările fiziopatologice de la nivelul arterelor și arteriolelor[123,129]. Dacă afectarea vasodilatației arteriale se traduce sau nu într-o creștere excesivă a TA la efort depinde, cel puțin parțial, de debitul cardiac. La subiecții normotensivi și la cei cu HTA ușoară cu o creștere adecvată a debitului cardiac, un răspuns exagerat al TA la efort prezice un prognostic mai nefavorabil pe termen lung[125,130]. În cazul unei TA normale în repaus, HTA indusă de efort poate fi considerată o indicație pentru MATA datorită asocierii sale cu hipertensiunea arterială mascată[131]. Pe de altă parte, atunci cînd HTA este asociată cu disfuncție cardiacă și debitul cardiac crește marcat la efort, semnificația prognostică a TA la efort se poate pierde[129]. În final, o valoare tensională mai mare în timpul efortului poate fi și un indicator de prognostic mai bun, spre exemplu la pacienți de 75 ani[132], la pacienți cu suspiciune de boală cardiacă[133] sau cu insuficiență cardiacă[134], la care o TA mai mare la efort implică o funcție cardiacă sistolică relativ bine prezervată[125]. În concluzie, rezultatele per ansamblu pun la îndoială utilitatea clinică a măsurării TA în timpul testului de efort în scopuri diagnostice și prognostice la pacienții hipertensivi. Totuși, testul de efort este util ca un indicator prognostic general folosind capacitatea de efort și datele electrocardiografice (ECG) și un răspuns tensional anormal poate justifica necesitatea unei MATA.

O serie de teste de stress mental au fost utilizate pentru a simula stress-ul și pentru a crește tensiunea arterială prin probleme de natură matematică, tehnică sau decizională[123]. Cu toate acestea, testele de stress din laborator nu reflectă stress-ul din viața reală și nu sunt bine standardizate, au reproductibilitate scăzută, iar corelațiile între răspunsul tensional la variați stimuli este limitat. În plus, rezultatele asupra relației independente între răspunsul tensional la factori stresori mentali și apariția HTA în viitor nu sunt unanime și, dacă este semnificativă, variația adițională este de obicei mică[123,135]. O meta-analiză recentă sugerează că o responsivitate mai mare la stress mental are un impact prognostic negativ asupra riscului cardiovascular viitor, într-un indicator compozit care a inclus valorile TA crescute, statusul de HTA, masa ventriculară stângă (MVS), ateroscleroza subclinică și evenimente clinice cardiace[136]. Rezultatele globale sugerează însă că măsurarea TA în timpul stress-ului mental nu este utilă în prezent în practica clinică.

3.1.6 Tensiunea arterială centrală

Măsurarea TA centrale la pacienții hipertensivi prezintă interes din ce în ce mai mare, atât datorită valorii sale predictive pentru evenimente CV cât și datorită efectului diferențiat al anumitor medicamente antihipertensive, comparativ cu TA brahială. Graficul undei presionale arteriale este rezultatul sumării undei de presiune anterogradă determinată de contracția ventriculară și a undei reflectate[137]. Aceasta ar trebui analizată la nivel central, de exp. în aorta ascendentă, din moment ce aceasta reprezintă adevărata încărcătură presională suportată de cord, creier, rinichi și arterele mari. Fenomenul reflecției undei poate fi cuantificat prin indexul de augmentare - definit ca diferența între al doilea și primul vârf sistolic, exprimat ca procent din presiunea pulsului și preferabil corectat pentru frecvența cardiacă. Datorită suprapunerii variabile dintre unda transmisă și unda reflectată la nivelul arborelui arterial, presiunea aortică sistolică și presiunea pulsului pot avea valori diferite de cele obținute prin măsurătorile convenționale realizate la nivel brahial. În ultimii ani, mai multe metode, inclusiv tonometria de aplanație și funcția de transfer, s-au dezvoltat în vederea estimării presiunii sistolice centrale sau a presiunii pulsului din unda de puls brahială. Acestea au fost evaluate într-un document de consens al experților[138].

Studiile epidemiologice inițiale din anii 2000 au arătat că indexul central de augmentare și presiunea pulsului, măsurate direct prin tonometrie carotidiană, au fost factori independenți de prognostic pentru mortalitatea de toate cauzele și de cauză cardiovasculară la pacienții cu boală renală cronică în stadiul final (ESRD)[139]. O meta-analiză recentă a confirmat aceste afirmații la mai multe grupe populaționale[140]. Totuși, valoarea predictivă a TA centrale dincolo de TA brahială a fost fie la limită, fie nesemnificativă statistic în majoritatea studiilor[140].

Așadar ghidul actual, ca și cele precendente[2,141], consideră că, deși măsurarea tensiunii arteriale centrale și a indexului de augmentare este de mare interes pentru analiza mecanicistă în fiziopatologie, farmacologie și terapeutică, sunt necesare mai multe investigații înainte de a recomanda utilizarea de rutină în practica clinică. Singura excepție ar putea fi hipertensiunea sistolică izolată la tineri: la unii dintre acești pacienți creșterea valorii TAS la nivel brahial poate fi datorată unei mai mari amplificări a undei de presiune centrale, în timp ce TA centrală este normală[142].

3.2 Istoricul medical

Tabelul 8. Istoricul medical personal și antecedentele familiale
1. Durata și nivelul valorilor tensionale, incluzând și măsurătorile la domiciliu.
2. Hipertensiunea secundară
a) Istoric familial de boală renală cronică (rinichi polichistic).
b) Istoric de boală renală, infecții de tract urinar, hematurie, abuz de analgezice (boală renoparenchimatoasă).
c) Aport de medicamente/substanțe, exp. contraceptivele orale, licorice, carbenoxolonă, picături nazale vasoconstrictoare, cocaină, amfetamine, gluco- și mineralocorticoizi, anti-inflamatoare nonsteroidiene, eritropoietină, ciclosporină.
d) Episoade repetitive de transpirații, cefalee, anxietate, palpitații (feocromocitom).
e) Episoade de slăbiciune musculară și tetanie (hiperaldosteronism).
f) Simptome sugestive de boală tiroidiană.
3. Factorii de risc
a) Istoric familial și personal de HTA și boală cardiovasculară.
b) Istoric familial sau personal de dislipidemie.
c) Istoric familial și personal de diabet zaharat (medicație, glucoză serică, poliurie).
d) Fumatul.
e) Obiceiurile alimentare.
f) Modificări recente ale greutății, obezitate.
g) Gradul de efort fizic.
h) Sforăitul, apneea în somn (informații obținute și de la partenerul de viață).
i) Greutatea mică la naștere.
4. Istoric și simptome de afectare de organe țintă și de boală cardiovasculară
a) Creier și ochi: cefalee, vertij, tulburări de vedere, AIT, revascularizări.
b) Cord: angină, dispnee, edeme gambiere, infarct miocardic, revascularizări, sincope, istoric de palpitații, aritmii, în special fibrilație atrială.
c) Rinichi: sete, poliurie, nicturie, hematurie.
d) Artere periferice: extremități reci, claudicație intermitentă, distanța de mers până la apariția durerii, revascularizare periferică.
e) Istoric de sforăit / boala pulmonară cronică / apnee în somn.
f) Disfuncție cognitivă.
5. Managementul hipertensiunii
a) Tratamentul antihipertensiv curent.
b) Tratamentul antihipertensiv urmat în trecut.
c) Documentarea complianței sau a lipsei de aderență la tratament.
d) Eficacitatea și efectele adverse ale medicației utilizate.
HTA = hipertensiunea arterială; AIT = accident ischemic tranzitor; BCR = boală cronică de rinichi; BCV = boală cardiovasculară

Istoricul medical trebuie să determine momentul diagnosticării inițiale a HTA, valorile tensionale prezente și mai vechi, precum și tratamentul antihipertensiv urmat în prezent și cel din trecut. O atenție deosebită trebuie acordată elementelor care ar putea indica o HTA secundară. Femeile trebuie chestionate despre hipertensiunea legată de sarcină. Hipertensiunea se traduce într-un risc crescut de complicații renale și CV (boala coronariană ischemică, insuficiență cardiacă, AVC ischemic, boala arterială periferică, deces CV), în special atunci când există și alte afecțiuni concomitente. În consecință, o anamneză atentă pentru boala cardiovasculară trebuie efectuată la toți pacienții pentru a permite evaluarea riscului CV global, inclusiv pentru patologie concomitentă de tipul diabet, semne clinice sau istoric de insuficiență cardiacă, BCI sau BAP, valvulopatii, palpitații, episoade sincopale, afecțiuni neurologice cu accent pus pe istoricul de AVC ischemic sau accident ischemic tranzitor (AIT). Istoricul de boală renală cronică ar trebui să includă tipul și durata bolii renale. Abuzul de nicotină și existența unei dislipidemii trebuie căutate. Un istoric familial de HTA la vârstă tânără și/sau boala cardiovasculară prematură reprezintă un prim indicator important de predispoziție familială (genetică) către HTA și BCV și poate necesita efectuarea unor teste genetice. Detaliile despre istoricul familial și medical sunt rezumate în **Tabelul 8**.

3.3 Examenul fizic

Examenul fizic ajută la stabilirea sau verificarea diagnosticului de HTA, stabilește valoarea curentă a tensiunii arteriale, evaluează cauzele de HTA secundară și ajută la estimarea riscului cardiovascular global. Măsurătorile TA trebuie efectuate conform recomandărilor din secțiunea 3.1.1 și trebuie repetate pentru a confirma diagnosticul de HTA. Cel puțin într-o ocazie, TA trebuie măsurată la ambele brațe, iar existența unei diferențe între cele două brațe de ≥20 mmHg pentru TAS și/sau de ≥10 mmHg pentru TAD, dacă se confirmă, trebuie să declanșeze investigații suplimentare pentru evidențierea unor anormalii vasculare. Toți pacienții trebuie să fie evaluați prin auscultarea arterelor carotide, a cordului și a arterelor renale. Existența sufluri-lor trebuie să fie urmată de investigații suplimentare (Doppler carotidian, ecocardiografie, Doppler vascular renal, în funcție de localizarea suflului).

Tabelul 9. Examenul fizic pentru HTA secundară, afectarea de organe țintă și obezitate
Semne sugestive pentru hipertensiune secundară
Caracteristici ale sindromului Cushing.
Stigmate cutanate de neurofibromatoză (feocromocitom).
Palparea unor rinichi de mari dimensiuni (rinichi polichistici).
Auscultarea de sufluri abdominale (HTA renovasculară).
Auscultarea de sufluri precordiale sau toracice (coarctație de aortă, boală aortică, boala arterială a membrelor superioare).
Diminuarea și întârzierea pulsului femural și reducerea TA femurale comparativ cu TA brahială (coarctație de aortă, boală aortică, boala arterială a membrelor inferioare).
Diferența TA dintre cele două brațe (coarctație de aortă, stenoză de arteră subclavie).
Semne pentru afectare de organ țintă
Creier: deficite senzitive și motorii.
Retina: modificări ale fundului de ochi.
Cord: frecvența cardiacă, zgomotele 3 sau 4, sufluri cardiace, aritmii, localizarea șocului apexian, raluri pulmonare, edeme periferice.
Artere periferice: absența, reducerea și asimetria pulsului, extremități reci, leziuni ischemice cutanate.
Artere carotide: sufluri sistolice.
Semne ale obezității
Greutatea și înălțimea.
Calculul IMC: greutatea corporală / înălțimea2 (kg/m2).
Circumferința taliei măsurată în ortostatism la jumătatea distanței dintre rebordul costal inferior (marginea inferioară a celei mai joase coaste) și marginea superioară a crestei iliace.
HTA = hipertensiune arterială; TA=tensiune arterială, IMC=indice de masă corporală.

Înălțimea, greutatea și circumferința abdominală trebuie măsurate cu pacientul în ortostatism și trebuie calculat și indicele de masă corporală (IMC). Palparea pulsului și auscultația cardiacă pot releva existența aritmiilor cardiace. La toți pacienții trebuie evaluată frecvența cardiacă de repaus. O frecvență cardiacă crescută indică un risc crescut de boală cardiacă. Un puls neregulat trebuie să ridice suspiciunea de fibrilație atrială, inclusiv de fibrilație atrială asimptomatică. Detaliile despre examenul fizic sunt rezumate în **Tabelul 9**.

3.4 Rezumatul recomandărilor privind măsurarea TA, istoricul medical și examenul fizic

Măsurarea tensiunii arteriale, istoricul și examenul fizic

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Se recomandă obținerea unui istoric medical complet și examinarea fizică a tuturor pacienților cu HTA pentru verificarea diagnosticului, detectarea cauzelor de HTA secundară, înregistrarea factorilor de risc CV, identificarea afectării de OT și a altor boli CV.	I	C	-
Obținerea unui istoric familial este recomandată pentru a investiga predispoziția familială către HTA și boala cardiovasculară.	I	B	143, 144
Măsurarea TA la cabinet se recomandă pentru screeningul și diagnosticul HTA.	I	B	3
Se recomandă ca diagnosticul de HTA să se bazeze pe cel puțin două măsurători ale TA pe consult, la cel puțin două consulturi.	I	C	-
Se recomandă ca tuturor pacienților hipertensivi să le fie măsurată frecvența cardiacă de repaus prin palparea pulsului și să fie evaluați pentru aritmii, în special fibrilație atrială.	I	B	62, 63
Valorile TA măsurate în afara cabinetului trebuie luate în calcul pentru confirmarea diagnosticului de HTA, identificarea tipului de HTA, detectarea episoadelor hipotensive, maximizarea predicției riscului cardiovascular.	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Pentru măsurătorile în afara cabinetului, MATA sau MDTA trebuie luate în considerare, în funcție de indicație, disponibilitate, usurința folosirii, cost și, dacă este necesar, de preferința pacientului.	IIb	C	-

HTA = hipertensiune arterială; CV = cardiovascular; OT = organ țintă; TA = tensiune arterială; MATA = monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; MDTA = monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințele care susțin recomandările.

3.5 Investigațiile de laborator

Investigațiile de laborator sunt direcționate către furnizarea de date care să ateste prezența factorilor de risc adiționali, evidențierea cauzelor de HTA secundară și absența sau prezența afectării de organe țintă. Investigațiile trebuie efectuate începând cu cele mai simple și progresând către cele mai complexe. Detaliile despre investigațiile de laborator sunt rezumate în **Tabelul 10**.

Tabelul 10. Investigații de laborator
Teste de rutină
• Hemoglobina și/sau hematocritul.
• Glucoza plasmatică a jeun.
• Colesterolul seric total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul.
• Trigliceridele plasmatice a jeun.
• Sodiul și potasiul seric.
• Acidul uric seric.
• Creatinina serică (cu estimarea RFG).
• Sumar de urină: examen microscopic, proteine urinare prin test dipstick, test pentru microalbuminurie.
• ECG 12 derivații.
Teste adiționale, bazate pe istoric, examenul fizic și rezultatele testelor de rutină
• Hemoglobina A1c [dacă glucoza plasmatică este >5,6 mmol/L (102 mg/dL) sau diabet diagnosticat anterior]
• Proteinurie cantitativă (daca testul dipstick este pozitiv); concentrația sodiului și potasiului urinar și raportul lor.
• Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu și ambulatorie pe 24 ore.
• Ecocardiografie.
• Monitorizarea Holter în caz de aritmii.
Test de efort
• Ultrasonografie carotidiană.
• Ultrasonografie artere periferice / abdominală.
• Velocitatea undei pulsului.
• Indexul gleznă-braț.
• Examinarea fundului de ochi.
Evaluare extinsă (mai ales de domeniul specialistului)
• Investigații suplimentare pentru afectare cerebrală, cardiacă, renală și vasculară, obligatorie în HTA rezistentă sau complicată.
• Investigarea cauzelor de HTA secundară atunci când aceasta este sugerată de istoric, examen fizic, testele de rutină sau suplimentare.

LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; RFG = rata de filtrare glomerulară; ECG = electrocardiograma; HTA = hipertensiune arterială.

3.6 Genetica

Istoricul familial pozitiv de HTA se întâlnește frecvent în rândul pacienților hipertensivi[143,144], cu o rată de transmitere estimată ce variază între 35 și 50% în majoritatea studiilor[145], transmitere confirmată pentru TA ambulatorie[146]. Câteva forme rare, monogenice de HTA au fost descrise, cum ar fi hiperaldosteronismul remediabil la glucocorticoizi, sindromul Liddle și altele, în care mutații ale unei singure gene explică pe deplin patogenia HTA și dictează cea mai bună modalitate terapeutică[147]. Hipertensiunea arterială esențială este o afecțiune cu o înaltă heterogenicitate și cu o etiologie multifactorială. Câteva studii genomice și meta-analizele lor indică un total de 29 de polimorfisme nucleotidice asociate cu TAS și/sau TAD[148]. Aceste elemente pot deveni utile în alcătuirea scorurilor de risc pentru afectarea de organ țintă.

3.7 Screening-ul pentru afectarea de organ asimptomatică

Datorită importanței afectării de organe țintă asimptomatice, ca un stadiu intermediar în continuum-ul bo-

lii vasculare, și ca un factor determinant pentru riscul cardiovascular global, semnele de afectare trebuie căutate cu atenție folosind tehnici corespunzătoare dacă este necesar (**Tabelul 10**). Trebuie subliniat că există numeroase dovezi cu privire la rolul crucial al afectării asimptomatice de organ în determinarea riscului cardiovascular al indivizilor cu sau fără valori tensionale mari. Observația că oricare dintre cei patru markeri de afectare de organ (microalbuminuria, creșterea presiunii undei de puls, HVS, prezența plăcilor carotidiene) poate prezice mortalitatea cardiovasculară independent de stratificarea SCORE, este un argument relevant în favoarea folosirii evaluării pentru afectarea de organe țintă în practica clinică[51-53], deși mai multe date din studii mari pe mai multe grupuri populaționale ar fi de dorit. Este de asemenea de notat că riscul crește pe măsură ce numărul organelor afectate crește[51].

3.7.1 Cordul

3.7.1.1 Electrocardiografia

O electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații trebuie să facă parte din evaluarea de rutină a tuturor pacienților hipertensivi. Sensibilitatea sa în detectarea HVS este redusă, dar, cu toate acestea, HVS detectată prin indicele Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 >3,5 mV), indicele Sokolow-Lyon modificat (cea mai mare unda S + cea mai mare unda R ≥3,5 mV), RaVL ≥1,1 mV sau produsul Cornell între voltajul QRS și durata QRS (≥244 mV*ms) s-a evidențiat în studii observaționale și trialuri clinice ca un predictor independent de evenimente cardiovasculare[149]. Astfel, ECG-ul este util cel puțin la pacienții cu vârsta peste 55 ani[150,151]. Electrocardiograma poate fi folosită de asemenea pentru a detecta: pattern de supraîncărcare ventriculară sau „strain" ce indică un risc crescut[149,150,152], ischemie, anomalii de conducere, dilatarea atriului stâng și aritmii, inclusiv fibrilație atrială. Monitorizarea Holter ECG pe 24 ore este indicată când sunt bănuite aritmiile și posibilele episoade ischemice. Fibrilația atrială este foarte frecventă și reprezintă o cauză frecventă de complicații CV[153,154], în special pentru AVC ischemic la pacienții hipertensivi[153]. Detecția precoce a fibrilației atriale ar putea ușura prevenția AVC prin inițierea terapiei anticoagulante corespunzătoare dacă aceasta este indicată.

3.7.1.2 Ecocardiografia

Deși nu este complet lipsită de limitări tehnice, ecocardiografia este mai sensibilă decât electrocardiograma în diagnosticarea HVS și este utilă pentru a evaluarea mai rafinată a riscului cardiovascular și renal[155-157]. Poate fi deci utilă în stratificarea mai precisă a riscului global și în alegerea tratamentului[158]. Evaluarea corespunzătoare a ventriculului stâng (VS) la pacienții hipertensivi include măsurătorile liniare ale grosimii septului interventricular, peretelui posterior al VS și a diametrului telediastolic al VS. În timp ce măsurarea masei ventriculului stâng (MVS) și indexarea sa la dimensiunea corporală identifică HVS, grosimea relativă a peretelui sau raportul perete/rază (2 x grosime perete posterior / diametru telediastolic) caracterizează geometria ventriculară (concentrică sau excentrică). Calcularea masei ventriculului stâng (MVS) este realizată în prezent în concordanță cu formula propusă de Societatea Americană de Ecocardiografie[159]. Cu toate că relația dintre masa VS și riscul CV este continuă, sunt utilizate pe scară largă valori prag pentru estimarea în mod clar a HVS de 95 g/m^2 pentru femei și 115 g/m^2 (aria de suprafață corporală) pentru bărbați[159]. Indexarea MVS cu înălțimea, folosind înălțimea la putere alometrică de 1,7 sau 2,7[160,161], poate fi luată în considerare la pacienții supraponderali și obezi cu scopul de a indexa masa VS la dimensiunea corporală și de a evita astfel subdiagnosticarea HVS[159]. Recent s-a demonstrat că metoda optimă pentru raportarea alometrică la înălțimea corporală este folosirea unei scale exponențiale la puterea 1,7 (g/m^{1,7}) și că trebuie folosite valori prag diferite pentru bărbați și femei[160]. Indexarea MVS la puterea exponențială 2.7 ar putea supraestima HVS la pacienții mai scunzi și să o subestimeze la cei înalți[160]. Hipertrofia ventriculară stângă concentrică (grosimea relativă a peretelui >0,42 cu masa VS crescută), HVS excentrică (grosimea relativă a peretelui ≤0,42 cu masa VS crescută) și remodelarea concentrică (grosimea relativă a peretelui >0,42 cu masa VS normală) prezic toate o incidență crescută a bolii cardiovasculare, dar HVS concentrică este cel mai puternic predictor de risc crescut[162-164].

Hipertensiunea este asociată cu modificări ale relaxării și umplerii VS, global definite ca disfuncție diastolică. Disfuncția distolică indusă de HTA este asociată cu o geometrie concentrică și poate să inducă per se semne și simptome de insuficiență cardiacă, chiar și atunci când FE este încă normală (insuficiența cardiacă cu FE prezervată)[165]. Pattern-ul Doppler de curgere a fluxului transmitral poate cuantifica anomalii de umplere și poate prezice apariția ulterioară a insuficienței cardiace și a mortalității de toate cauzele[166,167], dar nu este suficient pentru a stratifica complet prognosticul și statusul clinic al pacientului hipertensiv. Potrivit recomandărilor ecocardiografice recente[168], acesta trebuie folosit în combinație cu Doppler-ul tisular pulsat la

nivelul inelului mitral. Reducerea velocității diastolice precoce protodiastolice evaluate prin Doppler tisular (e') este tipică pentru afectarea cardică hipertensivă și, frecvent, e' septal este redus mai mult comparativ cu e' lateral. Diagnosticul și stadializarea disfuncției diastolice se bazează pe e' (media celui de la nivelul inelului mitral septal și lateral inelul mitral) și pe măsurători suplimentare incluzând raportul între E transmitral și e' transmitral (raportul E/e') și dimensiunea atriului stâng[168]. Această evaluare reprezintă un predictor important de mortalitate de toate cauzele după cum arată un studiu mare epidemiologic[169]. Valorile velocității undei e' și ale raportului E/e' sunt înalt dependente de vârstă și întrucâtva mai puțin de sexul pacientului[170]. Raportul E/e' este capabil să depisteze creșterea presiunilor de umplere ale VS. Valoarea prognostică a velocității undei e' este recunoscută în cazul pacienților hipertensivi[171] și raportul E/e' ≥13168 este asociat cu un risc cardiac crescut, independent de masa VS și a grosimii relative a peretelui ventricular la pacienții hipertensivi[171]. Evaluarea dilatării atriului stâng poate aduce informații suplimentare și este o condiție pentru diagnosticul de disfuncție diastolică. Mărimea AS este evaluată cel mai bine prin indexarea volumului AS sau VASi (volumul atriului stâng indexat)[159]. Un VASi ≥34 mL/m^2 reprezintă un predictor independent de deces, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială și AVC ischemic[172].

Intervalele normale și valorile prag pentru boala cardiacă hipertensivă pentru parametrii cheie ecocardiografici sunt rezumate în **Tabelul 11**.

Tabelul 11. Valori prag ale parametrilor folosiți în evaluarea remodelării VS și a funcției diastolice la pacienții hipertensivi. Bazat pe Lang et al.[158] și Nagueh et al.[168]

Parametru	Anormal dacă
Indexul de masă al ventriculului stâng (g/m^2)	>95 (femei) >115 (bărbați)
Grosime relativă a peretelui (RWT)	>0,42
Funcția diastolică:	
Velocitatea undei e' septale (cm/sec)	<8
Velocitatea undei e' laterale (cm/sec)	<10
Index de volum al atriului stâng (ml/m^2)	≥34
Presiuni de umplere ale ventriculului stâng:	
Raport E / e'	≥13

Cea mai utilizată indexare pentru evaluarea HVS în hipertensiune este raportul dintre masa ventriculară stângă și suprafața corporală (ASC), în așa fel încât efectul mărimii corporale și al obezității asupra masei ventriculare stângi să fie eliminat în mare parte. Acești parametri, cu toate că sunt elaborați în urma studiilor populaționale controlate cu posibilitatea evidentă de eroare, sunt recomandați de Societatea Americană de Ecocardiografie și de Asociația Europeană de Ecocardiografie și sunt utilizați în majoritatea laboratoarelor de ecocardiografie. În curând vor fi disponibile date statistice din populații generale mari de diferite etnii.

Pentru a evalua disfuncția sistolică subclinică, ecocardiografia speckle tracking poate cuantifica funcția contractilă longitudinală (strain longitudinal) și poate ajuta la depistarea precoce a disfuncției sistolice subclinice la pacienții hipertensivi nou diagnosticați fără HVS[173,174]. Totuși, evaluarea funcției sistolice a VS în boala cardiacă hipertensivă nu aduce informații prognostice suplimentare față de evaluarea masei ventriculare stângi, cel puțin în contextul existenței unei fracții de ejecție normale.

În practica clinică, ecocardiografia trebuie luată în considerare la pacienții cu HTA în diferite contexte clinice și în diferite scopuri: la hipertensivii cu risc CV total moderat, la care prezența HVS nedetectată electrocardiografic ajută la o stratificare mai corectă a riscului; la hipertensivii cu dovezi ECG de HVS la care ecografia poate evalua cantitativ mai precis hipertrofia și poate defini geometria și riscul; la hipertensivii cu simptomatologie cardiacă unde poate ajuta la diagnosticul bolii subiacente. Este evident că ecocardiografia, incluzând evaluarea aortei ascendente și screening-ul vascular, poate fi de o importanță diagnostică semnificativă la majoritatea pacienților cu HTA și ar trebui ideal recomandată tuturor hipertensivilor la evaluarea inițială. Totuși, o folosire mai largă sau mai restrânsă depinde de disponibilitate și cost.

3.7.1.3 Imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică a cordului (IRM) este recomandată pentru evaluarea dimensiunilor și a masei ventriculare stângi atunci când ecocardiografia nu poate fi realizată din motive tehnice și când IRM cu substanță de contrast ar putea avea consecințe în plan terapeutic[175,176].

3.7.1.4 Ischemia miocardică

Procedurile specifice sunt rezervate pentru diagnosticul ischemiei miocardice la pacienții hipertensivi cu HVS[177]. Aceasta reprezintă în mod particular o provocare întrucât HTA scade specificitatea ECG de efort și a scintigrafiei de perfuzie[178]. Un test de efort ce demonstrează o capacitate aerobă normală și fără modificări ECG semnificative are o valoare predictivă negativă acceptabilă la pacienții care nu prezintă simptome

evidente de boală coronariană ischemică obstructivă. Atunci când testul de efort ECG este pozitiv sau neinterpretabil / ambiguu, un test imagistic de inducere a ischemiei, cum ar fi IRM cardiac de stress, scintigrafia de perfuzie sau ecocardiografia de stress sunt indicate pentru a identifica cu un nivel crescut de încredere ischemia miocardică[178-180]. Modificările de cinetică ale pereților induse de stress sunt înalt specifice pentru stenozele arterelor coronariene epicardice evaluate angiografic, în timp ce anomaliile de perfuzie miocardică sunt frecvent descoperite la cei cu artere coronare normale angiografic ce asociază HVS și/sau boală coronariană microvasculară[177]. Folosirea imagisticii duale ecocardiografice cu evaluarea cineticii regionale a peretelui și rezerva de flux coronarian evaluată prin Doppler transtoracic la nivelul arterei interventriculare anterioare a fost sugerată recent ca metodă de diferențiere între BCI obstructivă (rezerva coronariană redusă și anomalii inductibile de cinetică parietală) și afectarea coronariană microvasculară izolată (reducerea rezervei coronariene fără anomalii de cinetică)[180]. O rezervă de flux coronarian ≤1,91 are o valoare prognostică independentă în hipertensiune[181,182].

3.7.2 Vasele sanguine

3.7.2.1 Arterele carotide

Examinarea ultrasonică a arterelor carotide prin măsurarea indicelui intimă/medie (IMT) și/sau prezența plăcilor de aterom are implicații prognostice, fiind corelată atât cu AVC ischemic cât și cu infarctul miocardic, independent de factorii de risc CV tradiționali[51,183-186]. Această afirmație este valabilă atât pentru valoarea IMT la nivelul bifurcației carotidiene (reflectând ateroscleroza primară) cât și pentru valoarea IMT la nivelul arterei carotide comune (reflectând în primul rând hipertrofia vasculară). Relația dintre IMT carotidian și evenimentele CV este una continuă și stabilirea unui prag de risc CV crescut este mai degrabă arbitrară. Cu toate că un IMT carotidian >0,9 mm a fost considerat ca limită în ghidul din 2007[2], valoarea prag pentru risc CV crescut a fost mai mare la pacienții vârstnici din studiul Cardiovascular Health Study și la pacienții de vârstă medie din studiul ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) (1,06 și respectiv 1,16 mm)[184,186]. Prezența unei plăci poate fi identificată printr-un IMT ≥1,5 mm sau prin creșterea focală a grosimii cu 0,5 mm sau cu 50% din IMT de la nivelul segmentelor carotidiene adiacente plăcii[187]. Cu toate că plăcile au o puternică valoare predictivă independentă pentru evenimente CV[51,183-185,188], prezența acestora și a unui IMT carotidian crescut are o valoare destul de mică în apariția evenimentelor CV și în reclasificarea pacienților în altă categorie de risc, așa cum s-a demonstrat în studiul ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*)[185]. O analiză recentă sistematică a concluzionat că valoarea predictivă a screening-ului carotidian adițional se regăsește în special la pacienții asimptomatici aflați la risc CV intermediar[189].

3.7.2.2 Velocitatea undei pulsului

Rigiditatea arterelor mari și fenomenul de reflecție a undei de puls sunt cei mai importanți determinanți fiziopatologici ai hipertensiunii sistolice izolate (HSI) și a creșterii presiunii pulsului odată cu vârsta[190]. Viteza undei de puls carotido-femurală reprezintă "standardul de aur" pentru măsurarea rigidității aortice[138]. Cu toate că relația dintre rigiditatea aortică și evenimente este una continuă, ghidul ESH/ESC din 2007 sugerează o valoare prag de >12m/s ca o modificare semnificativă a funcției aortice la pacienții hipertensivi de vârstă medie[2]. Un consens recent al experților a ajustat această valoare prag la 10 m/s[191], prin folosirea directă a distanței carotido-femurale și luând în calcul că distanța anatomică adevărată parcursă de unda de puls este cu 20% mai scurtă (exp. 0,8 x 12 m/s sau 10 m/s). Rigiditatea aortică are valoare predictivă independentă pentru evenimente CV fatale și nonfatale la pacienții hipertensivi[192,193]. Valoarea adițională a PWV față de factorii de risc CV tradiționali, incluzând SCORE și Framingham a fost cuantificată într-o serie de studii[51,52,194,195]. O mare parte dintre pacienții aflați la risc intermediar pot fi reclasificați într-o clasă de risc CV mai înaltă sau mai joasă atunci când este măsurată rigiditatea arterială[51,195,196].

3.7.2.3 Indexul gleznă-braț

Indexul gleznă braț (ABI) poate fi măsurat fie cu dispozitive automatizate, fie cu un Doppler continuu și un sfigmomanometru de tensiune. Un index gleznă braț scăzut (exp. <0,9) semnifică boală arterială periferică (BAP) și, în general, ateroscleroză avansată[197], are valoare predictivă pentru evenimentele CV[198] și a fost asociat cu dublarea ratei de mortalitate CV la 10 ani și a evenimentelor majore coronariene, comparativ cu rata globală din fiecare categorie Framingham[198]. Mai mult, chiar și boala arterială periferică asimptomatică diagnosticată printr-un index gleznă-braț scăzut s-a corelat prospectiv la sexul masculin cu o incidență crescută a morbidității și mortalității CV ce se apropie de 20% la 10 ani[198,199]. Totuși, indexul gleznă-braț este mai util în depistarea bolii arteriale periferice la indivizii cu o probabilitate crescută de a dezvolta această patologie.

3.7.2.4 Alte metode

Deși măsurarea IMT carotidian, a rigidității aortice sau a indexului gleznă-braț sunt modalități rezonabile pentru depistarea pacienților hipertensivi la risc CV crescut, există și alte câteva metode, folosite în scop de cercetare, pentru depistarea afectării de organ și care nu pot fi încă folosite în practica clinică.

O creștere a raportului perete-lumen la nivelul arterelor mici poate fi măsurată în țesutul subcutanat obținut prin biopsie gluteală. Aceste măsurători pot demonstra modificări precoce în diabet și HTA și au o valoare predictivă pentru morbiditatea și mortalitatea CV[199-202], dar invazivitatea metodei o face nepotrivită pentru uzul general.

Creșterea calciului la nivel coronarian, cuantificat prin tomografie computerizată cardiacă de rezoluție înaltă, a fost și el validat prospectiv ca un predictor de boală CV și este foarte eficient în restratificarea adulților asimptomatici fie în grupul de risc CV moderat fie în grupul cu risc înalt[203,204], dar disponibilitatea limitată și costul ridicat reprezintă probleme serioase.

Disfuncția endotelială se corelează cu prognosticul la pacienți cu o varietate de boli CV[205], deși datele din HTA sunt încă destul de limitate[206]. Mai mult, tehnicile disponibile pentru investigarea reactivității endoteliale la o varietate de stimuli sunt laborioase, consumatoare de timp și invazive cel mai adesea.

3.7.3 Rinichiul

Diagnosticul de afectare renală indusă de hipertensiune se bazează pe reducerea funcției renale și/sau detecția excreției urinare crescute de albumină[207]. Odată depistată, boala renală cronică (BCR) se clasifică în funcție de rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe), calculată prin formula abreviată "*modification of diet in renal disease*" (MDRD)[208], formula Cockcroft-Gault sau, mai recent, prin formula Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration (CKD-EPI)[209], necesitând cunoașterea vârstei, sexului, rasei și a creatininei serice. Când RFGe este scăzută sub 60 mL/min/1,73 m^2 sunt recunoscute trei stadii diferite de boală: stadiul 3 cu valori ale RFGe între 30-60 mL/min/1,73 m^2, stadiile 4 și 5 cu valori sub 30 și respectiv sub 15 mL/min/1,73 m^2 [210]. Aceste formule ne ajută la depistarea afectării ușoare a funcției renale atunci când valorile creatininei serice sunt încă în limite normale[211]. Valori crescute ale nivelelor serice de cystatin C pot orienta către scăderea funcției renale și creșterea riscului CV[212]. O creștere ușoară a creatininei serice (cu până la 20%) poate apărea uneori la inițierea sau creșterea dozei de medicație antihipertensivă, în special când sunt folosiți blocanți ai sistemului renină-angiotensină (SRA), situație care nu trebuie să fie interpretată ca un semn de deteriorare progresivă a funcției renale. Hiperuricemia este frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi netratați (în special în pre-eclampsie) și s-a demonstrat că se corelează cu reducerea fluxului sangvin renal și nefroscleroză[213].

În timp ce concentrația serică crescută a creatininei și scăderea RFGe indică reducerea funcției renale, o rată crescută de excreție urinară a albuminei sau a proteinelor indică, în general, o afectare a barierei de filtrare glomerulară. Există dovezi ca microalbuminuria reprezintă un factor predictiv pentru dezvoltarea nefropatiei diabetice manifeste atât la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, cât și la cei cu tip 2[214], în timp ce prezența proteinuriei indică în general existența unei afectări parenchimatoase deja prezente[215]. Atât la pacienții hipertensivi diabetici cât și la cei non-diabetici, microalbuminuria, chiar sub nivelul prag luat în calcul de obicei[216], prezice evenimente CV[217-225]. Într-o serie de studii a fost raportată o relație continuă între mortalitatea CV și cea non-CV și raportul albumină urinară/creatinină >3,9 mg/g la bărbați și >7,5 mg/g la femei[224,226]. Atât în populația generală cât și la pacienții diabetici, prezența concomitentă a excreției urinare crescute de proteine și reducerea RFGe indică un risc mai mare de evenimente CV și renale, comparativ cu oricare dintre cele două modificări considerate separat, făcând din acestea factori de risc independenți și cumulativi[227,228]. Un prag arbitrar de definire a microalbuminuriei a fost stabilit la nivelul de 30 mg/g de creatinină[228].

În concluzie, identificarea unei funcții renale modificate la pacientul hipertensiv, exprimată prin oricare dintre anomaliile menționate anterior, constituie un predictor important pentru viitoarele evenimente CV și pentru deces[218,229-233]. De aceea, se recomandă ca la toți pacienții hipertensivi să fie estimată RFG și să se realizeze testarea pentru microalbuminurie dintr-o probă de urină.

3.7.4 Examenul fundului de ochi

Sistemul tradițional de clasificare a retinopatiei hipertensive prin examenul fundului de ochi se bazează pe munca de pionerat depusă de Keith, Wagener și Baker în 1939 și semnificația sa prognostică a fost documentată la pacienții hipertensivi[234]. Retinopatia de grad III (hemoragiile retiniene, microanevrismele, exudatele dure, exudatele moi - aspect de pete vătuite) și retinopatia de grad IV (semnele gradului III și edem papilar și/sau macular) indică afectare hipertensivă severă, cu o valoare predictivă ridicată pentru mortalitate[234,235]. Gradul I (îngustarea arteriolară focală sau generalizată)

și gradul II (fenomenul de "*nicking*" arteriovenos) indică stadii precoce ale retinopatiei hipertensive, iar valoarea lor predictivă pentru mortalitatea CV este controversată și, în general, mai puțin strictă[236,237]. Majoritatea investigațiilor au fost efectuate prin foto-grafierea retinei și interpretarea imaginilor de către oftalmologi, metoda mai sensibilă decât oftalmoscopiile / examenele fundoscopice realizate de medicii generaliști[238]. S-au formulat critici cu privire la reproductibilitatea retinopatiei de grad I și II, chiar și între investigatorii experimentați existând o variabilitate crescută inter- și intraobservațională (spre deosebire de retinopatia hipertensivă avansată)[239,240].

Relația între calibrul vaselor retiniene și AVC ischemice viitoare a fost analizată într-o revizuire sistematică și într-o meta-analiză: calibrul mai mare al venulelor retiniene prezice AVC, pe când calibrul arteriolelor retiniene nu s-a asociat cu apariția acestuia[241]. Îngustarea arteriolelor și a venulelor retiniene, similar cu rarefierea capilarelor în alte paturi vasculare[242,243] ar putea fi o anomalie structurală precoce indusă de HTA, dar valoarea sa adițională în identificarea pacienților la risc pentru alte tipuri de afectare de organ urmează a fi evaluată[243,244]. Raportul arterio-venos al arteriolelor și venulelor retiniene are rol în predicția incidenței AVC ischemic și a morbidității CV, dar există critici asupra faptului că modificările concomitente ale diametrului venulelor pot afecta acest raport și că metodologia folosită (fotografii digitale, necesitatea unui centru pentru citire) fac ca această investigație să nu poată fi utilizată în practica clinică curentă[245-248]. În prezent se află în curs de investigare tehnici noi de evaluare a raportului perete-lumen la nivelul arteriolelor retiniene ce măsoară direct remodelarea vasculară atât în stadii precoce cât și în stadii avansate de boală hipertensivă[249].

3.7.5 Creierul

Hipertensiunea arterială, dincolo de relația binecunoscută cu AVC, este asociată de asemenea cu riscul de apariție a leziunilor cerebrale asimptomatice observate prin rezonanta magnetică (IRM), în special la indivizii în vârstă[250,251]. Cele mai comune tipuri de leziuni cerebrale sunt hipersemnalul la nivelul substanței albe cerebrale, vizibil la aproape toți indivizii vârstnici cu HTA[250,] dar cu un grad variabil de severitate și infarctele silențioase, majoritatea mici și profunde (infarctele lacunare), și a căror frecvență variază între 10% și 30%[252]. Un alt tip de leziuni, mai recent identificate, sunt microhemoragiile, întâlnite la ~5% dintre indivizi. Hipersemnalul de la nivelul substanței albe și infarctele silențioase sunt asociate cu un risc crescut de AVC ischemic, declin cognitiv și demență[250,252-254]. La pacienții hipertensivi fără boală CV evidentă clinic, IRM-ul arată că leziunile cerebrovasculare silențioase sunt chiar mai prevalente (44%) decât leziunile subclinice cardiace (21%) și renale (26%) și că apar frecvent în absența altor semne de afectare de organ[255]. Disponibilitatea și considerentele legate de costuri nu permit utilizarea pe scară largă a IRM-ului cerebral în evaluarea hipertensivilor vârstnici, dar hipersemnalele la nivelul substanței albe cerebrale și infarctele silențioase ar trebui căutate la toți pacienții hipertensivi cu tulburări neurologice și, în special, cu pierderi ale memoriei[255-257]. Întrucât tulburările cognitive ale vârstnicilor sunt cel puțin în parte asociate cu HTA[258,259], sunt indicate teste de evaluare cognitivă în evaluarea clinică a pacienților hipertensivi vârstnici.

3.7.6 Valoare clinică și limite

Tabelul 12 rezumă valoarea predictivă CV, disponibilitatea, reproductibilitatea și cost-eficiența procedeelor de evaluare a afectării de organ. Strategiile reco-

Tabelul 12. Valoare predictivă, disponibilitatea, reproductibilitatea și cost-eficiența unora dintre markerii de afectare de organ

Marker	Valoare predictivă CV	Disponibilitate	Reproductibilitate	Raport cost-eficiență
Electrocardiograma	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografie și evaluare Doppler	++++	+++	+++	+++
RFGe	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
IMT carotidian, plăci aterom	+++	+++	+++	+++
Rigiditatea arterială (PWV)	+++	++	+++	+++
Indexul gleznă-braț	+++	+++	+++	+++
Examen fund de ochi	+++	++++	++	+++
Măsurători suplimentare				
Scorul de calciu coronarian	++	+	+++	+
Disfuncție endotelială	++	+	+	+
Lacune cerebrale/leziuni ale substanței albe	++	+	+++	+
IRM cardiac	++	+	+++	++

Scorurile sunt între + și ++++

CV = cardiovascular; RFGe = rata estimată a filtrării glomerulare; IMT = indicele intimă-medie; PWV = velocitatea undei pulsului; IRM = investigația prin rezonanță magnetică

mandate pentru căutarea afectării de organe țintă sunt sumarizate în tabel.

3.7.7 Rezumatul recomandărilor pentru screening-ul afectării asimptomatice de organ, a bolii cardiovasculare și a bolii cronice de rinichi

Vezi tabelul "Screening-ul pentru afectarea asimptomatică de organ, a bolii CV și a bolii cronice de rinichi".

3.8 Screening-ul pentru formele secundare de hipertensiune

La un procent relativ redus dintre pacienții adulți cu HTA putem identifica o cauză specifică, potențial reversibilă a creșterii tensiunii arteriale. Totuși, datorită prevalenței generale crescute a HTA, formele secundare pot afecta milioane de pacienți din întreaga lume. Dacă sunt corect diagnosticați și tratați, pacienții cu o formă secundară de hipertensiune pot fi vindecați sau cel puțin ameliorați în controlul TA și a reducerii riscului CV. În consecință, ca o măsură de precauție, toți pacienții ar trebui supuși unor proceduri simple de screening pentru formele secundare de HTA. Acest screening poate fi bazat pe istoricul clinic, examenul fizic și investigațiile de laborator de rutină (**Tabelele 9, 10, 13**). În plus, o formă secundară de HTA poate fi sugerată de creșterea severă a TA, un debut sau o agravare bruscă a hipertensiunii, de răspunsul slab al HTA la tratamentul farmacologic sau de afectarea de organe țintă disproporționată față de durata HTA. Dacă investigațiile de rutină conduc la suspiciunea de formă secundară de HTA, procedurile specifice de diagnostic devin necesare, așa cum sunt descrise în **Tabelul 13**. Diagnosticul formelor secundare de hipertensiune, în special de HTA endocrină, ar fi de preferat să fie efectuat în centre de referință.

4. ABORDAREA TERAPEUTICĂ

4.1 Dovezi în favoarea reducerii terapeutice a valorilor crescute ale TA

Un număr mare de studii clinice randomizate efectuate între 1965 și 1995 (majoritatea controlate place-

Screening-ul pentru afectarea asimptomatică de organ, a bolii CV și a bolii cronice de rinichi

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Cordul			
ECG este recomandată tuturor pacienților hipertensivi pentru a detecta HVS, dilatare atrială stângă, aritmii sau boli cardiace concomitente.	I	B	149, 150, 151, 154
În cazul tuturor pacienților cu un istoric sau examen fizic sugestiv de aritmii cardiace majore, ar trebui efectuată monitorizarea ECG de lungă durată și, în cazul suspectării aritmiilor induse de efort, trebuie luat în considerare un test de efort ECG.	IIa	C	-
Ecocardiografia trebuie luată în considerare pentru a evalua mai corect riscul CV și pentru a confirma diagnosticul ECG de HVS, dilatarea atrială stângă sau bolile cardiace concomitente, atunci când acestea sunt suspicionate.	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Atunci când istoricul sugerează ischemie miocardică, este recomandat un test de efort ECG și, dacă acesta este pozitiv sau ambiguu se recomandă un test de stress imagistic (ecocardiografie de stress, IRM sau scintigrafie nucleară de stress).	I	C	–
Arterele			
Ultrasonografia carotidiană trebuie luată în considerare pentru a detecta hipertrofia vasculară sau arterioscleroza asimptomatică, în special la vârstnici.	IIa	B	51, 183-185, 188
Velocitatea undei pulsului (PWV) carotido-femural trebuie luată în considerare pentru detectarea rigidității arterelor mari.	IIa	B	51, 138, 192-195
Indexul gleznă – braț trebuie luat în considerare pentru detecția BAP.	IIa	B	198, 199
Rinichii			
Determinarea creatininei serice și estimarea ratei de filtrare glomerulară sunt recomandate tuturor pacienților hipertensivi[d].	I	B	228, 231, 233
Evaluarea proteinelor urinare prin dipstick este recomandată tuturor pacienților hipertensivi .	I	B	203, 210
Evaluarea microalbuminuriei dintr-o probă de urină și raportarea la excreția urinară de creatinină.	I	B	222, 223, 225, 228
Examenul fund de ochi			
Examinarea retinei trebuie luată în considerare în cazurile de HTA dificil de controlat sau rezistente pentru a detecta hemoragii, exudate și edemul papilar, asociate cu risc CV crescut.	IIa	C	–
Examinarea retinei nu este recomandată în HTA ușoară sau moderată fără diabet, cu excepția pacienților tineri.	III	C	–
Creierul			
La hipertensivii cu declin cognitiv se poate lua în considerare imagistica prin IRM cerebral sau tomografia computerizată pentru detectarea infarctelor cerebrale silențioase, a infactelor lacunare, a microhemoragiilor și leziunilor substanței albe.	IIb	C	–

CV = cardiovascular; ECG = electrocardiograma; GFR = rata de filtrare glomerurară; LVH = hipertrofie ventriculară stângă; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; BAP = boala arterială periferică; PWV = velocitatea undei pulsului.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.
[d] Formula MDRD este recomandată în mod curent, dar și alte metode noi, precum CKD-EPI au rolul de a imbunătăți acuratețea măsurătorii.

Tabelul 13. Indicațiile clinice și diagnosticul formelor de HTA secundară

	Indicații clinice			Diagnostic	
Cauze frecvente	**Istoric clinic**	**Examen clinic**	**Investigații de laborator**	**Investigații de primă intenție**	**Investigații suplimentare/ de confirmare**
Boli reno-parenchimatoase	Istoric de infecții de tract urinar sau obstrucție, hematurie, abuz de analgezice; istoric familial de rinichi polichistic	Formațiuni abdominale palpabile (în cazul rinichiului polichistic)	Prezența de proteine, hematii sau leucocite în urină, scăderea ratei de filtrare glomerulară	Ecografie renală	Investigații detaliate pentru boala renală
Stenoza de artera renală	Displazie fibromusculară – debut precoce al HTA (în special la femei). Stenoza ateroscleroticǎ: HTA cu debut brusc, agravată sau tot mai dificil de tratat; edem pulmonar rapid	Sufluri abdominale	Diferența de >1,5 cm în lungimea celor doi rinichi (ecografic), deteriorarea rapidă a funcției renale (spontană sau ca răspuns la blocanții SRA).	Ultrasonografie Doppler Duplex renală	Angio IRM, CT spiral, angiografie cu substracție digitală intraarterială
Aldosteronism primar	Slăbiciune musculară, istoric familial de HTA cu debut precoce si evenimente cerebrovasculare sub vârsta de 40 ani	Aritmii (în caz de hipopotasemie severă)	Hipopotasemie (spontană sau indusă de diuretic; descoperire accidentală a unei tumori adrenale)	Raport aldosteron-renină în condiții standard (corecția hipopotasemiei și renunțarea la medicamente care interferă cu SRA)	Teste de confirmare (încărcare orală cu sodiu, perfuzie salină, supresie la fludrocortizon sau test la captopril); CT de suprarenale; probe sânge din venele adrenale
Cauze rare					
Feocromocitom	HTA paroxistică sau o criză suprapusă peste HTA susținută; cefalee, transpirații, palpitații, paloare; istoric familial de feocromocitom	Stigmate cutanate de neurofibromatoză (pete cafea cu lapte, neurofibroame)	Descoperirea accidentală de tumori adrenale (sau uneori extra-adrenale)	Determinarea metanefrinelor urinare fracționate sau a metanefrinelor plasmatice	CT/IRM de abdomen și pelvis; scanare izotopică cu I 123-meta-iodo-benzilguanidin; screening genetic pentru mutații patogene
Sindrom Cushing	Creștere rapidă în greutate, poliurie, polidipsie, tulburări psihice	Aspect tipic: obezitate centrală, facies în lună plină, ceafa de bizon,vergeturi, hirsutism	Hiperglicemie	Excreția urinară de cortizol pe 24 de ore	Teste de supresie la dexametazonă

HTA = hipertensiune arterială; SRA = sistem renină – angiotensină; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; CT = tomografie computerizată

bo) au demonstrat avantajele administrării medicației antihipertensive, în sensul reducerii riscului de evenimente majore clinice CV (AVC fatal/non-fatal, infarct miocardic, insuficiența cardiacă și alte decese CV) la pacienții hipertensivi. Pe meta-analiza acestor studii[260] s-a bazat ediția 2003 a ghidului ESH/ESC[1]. Argumente suplimentare provin și din observația că reducerea afectării organelor țintă prin tratament antihipertensiv, exp. HVS și proteinuria, poate determina o reducere a evenimentelor fatale și non-fatale[261,262], cu toate că dovezile sunt evident indirecte, derivate din analizele post-hoc.

Studiile randomizate bazate pe evenimente clinice CV importante au totuși limitări care au fost luate în considerare în ghidurile precedente ESH/ESC[2]: (i) limitează numărul de pacienți necesar, studiile selectând de regulă pacienți cu risc înalt (vârsta înaintată, afecțiuni anterioare sau coexistente) și (ii) din considerente practice, durata studiilor este în mod necesar scurtă (în cele mai bune cazuri între 3 și 6 ani, cu un timp mediu pentru un endpoint de doar jumătate din acest interval) – așadar recomandările pentru intervențiile pe termen lung sunt bazate pe extrapolarea datelor obținute într-o perioadă cu mult mai mică decât speranța de viață a majorității pacienților. Convingerea că beneficiile obținute în primii ani se vor menține pentru o perioadă mai îndelungată provine din studii observaționale cu durata a câteva decenii[263].

Recomandările ce urmează sunt bazate pe dovezile rezultate din studii randomizate și se concentrează pe probleme importante ale practicii medicale: (i) când trebuie inițiată terapia farmacologică, (ii) nivelul țintă al TA care trebuie atins prin tratament la hipertensivii cu diferite categorii de risc CV și (iii) strategiile terapeutice, alegerea medicației la pacienții hipertensivi cu diferite caracteristici clinice.

4.2 Momentul inițierii terapiei antihipertensive

4.2.1 Recomandările ghidurilor precedente

Ghidul ESH/ESC 2007[2], ca și multe alte ghiduri științifice[54,55,264], recomandau utilizarea medicamentelor antihipertensive la pacienții cu HTA grad 1 chiar în absența altor factori de risc sau a afectării de organ, în condiția în care tratamentul nefarmacologic s-a dovedit fără success. Această recomandare se adresa inclusiv pacienților hipertensivi vârstnici. Mai mult, ghidul din 2007[2] indica un prag mai redus pentru intervenția farmacologică la pacienții cu diabet, afectare cardiovascu-

lară pre-existentă sau boală cronică de rinichi și sugera tratarea acestor pacienți chiar atunci când valorile TA se încadrau ca normal-înalte (130-139/85-89 mmHg). Aceste recomandări au fost re-evaluate în 2009 în documentul ESH Task Force[141] pe baza unei revizuiri extensive a dovezilor[265]. În cele ce urmează sunt trecute în revistă concluziile ghidului actual.

4.2.2 Hipertensiunea grad 2 și 3 si hipertensiunea grad 1 cu risc înalt

Studiile clinice randomizate care evidențiau beneficiul incontestabil al terapiei antihipertensive[260], amintite la secțiunea 4.1, au fost efectuate la pacienți cu TA sistolică ≥160 mmHg sau TA diastolică ≥100 mmHg, care ar fi acum clasificați ca și hipertensivi de gradul 2 și 3, dar au inclus și pacienți cu HTA grad 1 cu risc înalt. În pofida dificultății de a aplica clasificări noi la studiile vechi, argumentele în favoarea terapiei farmacologice la pacienții cu creșterea marcată a TA sau la hipertensivii cu risc total mare CV sunt copleșitoare. Hipertensiunea arterială reprezintă o componentă semnificativă a riscului global la acești pacienți și merită astfel o intervenție promptă.

4.2.3 Hipertensiunea arterială gradul 1 cu risc scăzut până la moderat

Argumentele în favoarea terapiei medicamentoase la acești pacienți sunt insuficiente pentru că nici un studiu nu s-a adresat specific acestei condiții. Unele din primele studii referitoare la hipertensiunea "ușoară" foloseau o clasificare pe grade a hipertensiunii diferită (bazată numai pe TAD)[266-268] sau includeau pacienți cu risc înalt[268]. Relativ recentul studiu FEVER (Felodipine EVent Reduction) a presupus schimbarea terapiei anterioare și înlocuirea cu un tratament randomizat și astfel nu a putut defini precis gradul de HTA inițial; de asemenea, a cuprins pacienți hipertensivi cu și fără complicații[269]. Analizele ulterioare ale studiului FEVER au confirmat un beneficiu semnificativ ca urmare a reducerii mai marcate a TA la pacienții cu TAS randomizată sub medie (153 mmHg), după excluderea pacienților cu istoric de boală CV sau diabet[270]. Întrucât la randomizare, toți pacienții erau tratați doar cu o doză zilnică mică de 12,5 mg hidroclorotiazida, este probabil ca acești subiecți, netratați, ar fi foarte aproape de valorile TAS care definesc gradul 1 de HTA. Câteva studii au arătat reducerea semnificativă a accidentului vascular cerebral (8-16% evenimente majore CV în 10 ani) la pacienții cu risc CV scăzut spre moderat, ale căror valori de TA se situau aproape, dacă nu chiar în limitele valorilor de HTA grad 1[266,267,270]. O meta-analiză Cochrane Collaboration recentă (2012-CD006742) limitată la pacienții hipertensivi de gradul 1 cu risc scăzut a evidențiat o tendință în reducerea AVC sub terapie activă, dar numărul mic de pacienți încadrați (jumătate față de 266, 267) face dificilă atingerea unui nivel semnificativ statistic.

Ghidurile recente au subliniat sărăcia datelor pentru tratamentul HTA de grad 1[271], recomandând tratament doar după confirmarea hipertensiunii prin MATA și restrângând tratamentul la hipertensivii de grad 1 cu semne de afectare de organ sau cu risc total CV înalt. Avantajul excluderii sistematice a HTA de halat alb de la posibilul beneficiu terapeutic nu a fost dovedit. Alte argumente în favoarea tratării chiar și a hipertensivilor grad 1 cu risc scăzut spre moderat sunt: (i) așteptarea crește riscul total, iar riscul ridicat deseori nu este complet reversibil cu tratament[272], (ii) un număr mare de antihipertensive sigure sunt disponibile în prezent și terapia poate fi personalizată în sensul creșterii eficacității și a tolerabilității și (iii) multe medicamente antihipertensive sunt ieftine, cu un raport bun cost-beneficiu.

4.2.4 Hipertensiunea sistolică izolată la tineri

Unii dintre bărbații tineri sănătoși înregistrează valori ridicate ale TA sistolice brahiale (>140 mmHg) și valori normale ale TA diastolice (<90 mmHg). Așa cum s-a menționat și la secțiunea 3.1, acești subiecți au uneori TA centrală normală. Nu există dovezi cum că acești indivizi ar putea beneficia de pe urma terapiei antihipertensive; din contră există date prospective care arată că situația descrisă nu duce obligatoriu la HTA sistolică/diastolică[142]. Pe baza dovezilor actuale, acești tineri pot primi doar recomandări legate de stilul de viață, dar întrucât evidențele sunt reduse și controversate, ei trebuie urmăriți îndeaproape.

4.2.5 Hipertensiunea gradul 1 la pacienții vârstnici

Cu toate că ghidul ESH/ESC din 2007 și alte ghiduri recomandau tratarea hipertensivilor de grad 1 indiferent de vârstă[2,273], s-a acceptat că toate studiile care arătau beneficiile tratamentului antihipertensiv la vârstnici au fost efectuate la pacienți cu TA sistolică ≥160 mmHg (gradele 2 și 3)[141,265].

4.2.6 Tensiunea arterială normal înaltă

Ghidul ESH/ESC 2007 sugera inițierea terapiei antihipertensive când TA se situa la nivelul normal înalt (130-139/85-89 mmHg) la pacienții cu risc înalt și foarte înalt conferit de asocierea diabetului sau a co-existenței bolii cardiovasculare sau renale[2]. Documentul din 2009 punctează că dovezile în favoarea acestei intervenții terapeutice precoce sunt, în cel mai bun caz, insufici-

ente[141,265]. Pentru diabetici, dovezile sunt limitate la: (i) studiul mic „normotensiv" ABCD (Appropriate Blood Pressure in Diabetes) în care definiția de TA normală era neobișnuită (<160 mmHg pentru TAS) și beneficiul terapeutic a fost observat doar la unul dintre evenimentele CV secundare[274] și (ii) analizele de subgrup a două studii[275,276] în care rezultatele la "normotensivi" (mulți dintre ei fiind sub tratament) erau raportate a nu fi semnificativ diferite de cele de la "hipertensivi" (test de omogenitate). Mai mult, în două studii la pacienți pre-diabetici sau cu sindrom metabolic și cu o TA bazală de nivel normal înalt, administrarea de ramipril sau valsartan nu a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea CV, comparativ cu placebo[277,278].

Din două studii care arătau reducerea evenimentelor CV prin scăderea TA la pacienții cu AVC în antecedente, unul includea numai 16% normotensivi[279], pe când într-o sub-analiză a celuilalt, beneficiile semnificative erau restrânse doar la pacienții cu TAS inițială ≥140 mmHg (majoritatea aflați deja sub terapie antihipertensivă de bază)[280]. O revizuire a studiilor controlate placebo referitoare la terapia antihipertensivă la pacienții coronarieni a arătat rezultate diferite în studii diferite[265]. În majoritatea acestora, medicamentele randomizate erau adăugate unei baze terapeutice antihipertensive, de aceea este impropriu să clasificăm acești pacienți ca normotensivi[265]. Aceste considerații se aplică și unor meta-analize recente care arată beneficiile terapiei antihipertensive la pacienți cu TA sistolică bazală peste și sub 140 mmHg, întrucât marea majoritate erau deja implicați în studii și se aflau sub tratament la baseline[281-284]. Este adevărat că două studii au arătat că administrarea de antihipertensive timp de câțiva ani la pacienți cu TA normal-înaltă poate întârzia tranziția către HTA[285,286] dar cât timp se menține acest beneficiu al intervenției precoce și dacă întârzierea apariției evenimentelor este cost-eficientă rămâne să fie demonstrat.

4.2.7 Rezumatul recomandărilor privind inițierea tratamentului antihipertensiv

Recomandările de inițiere a terapiei farmacologice antihipertensive sunt rezumate mai jos și în **Figura 2**.

4.3 Țintele tratamentului antihipertensiv

4.3.1 Recomandările ghidurilor precedente

Ghidul ESH/ESC 2007[2], asemenea altor ghiduri, recomandă două valori țintă distincte ale TA și anume: <140/90 mmHg la hipertensivii cu risc scăzut-moderat, respectiv <130/80 mmHg la cei cu risc înalt (cu diabet zaharat, boli cerebrovasculare, cardiovasculare sau renale). Mai recent, Ghidul European de prevenție a BCV recomandă o valoare țintă a TA <140/80 mmHg pentru pacienții diabetici[50]. Cu toate acestea, o revizuire atentă a dovezilor existente[265] conduce la o re-evaluare a unora dintre aceste recomandări[141], așa cum este detaliat mai jos.

4.3.2 Pacienții hipertensivi cu risc scăzut-moderat

În trei studii[266,268,269] scăderea TAS sub valoarea de 140 mmHg este asociată cu reducerea semnificativă a evenimentelor CV în comparație cu grupul control cu TAS >140/90 mmHg. Deși în două din aceste trei studii[268,269] riscul CV în cadrul grupului mai puțin intens tratat a fost înalt (>20% morbiditate și mortalitate CV în 10 ani), o sub-analiză recentă a studiului FEVER a demonstrat că, pe parcursul a 10 ani, se înregistrează o scădere a riscului CV la pacienții fără BCV sau diabet, prin reducerea TAS la 137 mmHg mai degrabă decât la 142 mmHg, de aproximativ 11% și 17%[270].

Inițierea tratamentului antihipertensiv

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Inițierea promptă a terapiei este recomandată la pacienții cu HTA de grad 2 și 3 cu orice nivel de risc cardiovascular, la câteva săptămâni după sau simultan cu schimbarea stilului de viață.	I	A	260,265,284
Scăderea terapeutică a TA este recomandată când riscul total CV este mare datorită afectării de organ, diabetului, bolii CV sau bolii renale cronice, chiar și când hipertensiunea este de grad 1.	I	B	260, 284
Inițierea tratamentului antihipertensiv ar trebui luată în considerare și la pacienții hipertensivi de gradul I cu risc mic spre moderat atunci când TA este, la acest nivel, la examinări repetate sau îndeplinește criterii de TA crescută la MATA și rămâne la acest nivel în pofida unei perioade rezonabile de modificare a stilului de viață.	IIa	B	266,267
La pacienții vârstnici tratamentul este recomandat când TA sistolică este ≥160 mmHg.	I	A	141,265
Tratamentul antihipertensiv poate fi luat în considerare la vârstnici (cel puțin la cei sub 80 de ani) când TAS este între 140-159 mmHg, dacă acesta este bine tolerat.	IIb	C	-
În lipsa unor dovezi concrete, nu se recomandă inițierea terapiei antihipertensive la TA normal înaltă.	III	A	265
Lipsa dovezilor nu permite recomandarea terapiei antihipertensive la tinerii cu hipertensiune sistolică izolată brahială; ei ar trebui urmăriți îndeaproape și se recomandă modificarea stilului de viață.	III	A	142

HTA=hipertensiune arterială; TA=tensiunea arterială; CV=cardiovascular ; MATA=monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TAS=tensiune arterială sistolică

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

Alți factori de risc, afectare asimptomatică de organ țintă sau boală	Tensiunea arterială (mmHg)			
	Normal înaltă TAS 130-139 sau TAD 85-89	HTA gradul I TAS 140-159 sau TAD 90-99	HTA gradul II TAS 160-179 sau TAD 100-109	HTA gradul III TAS ≥180 sau TAD≥110
Fără alți factori de risc	• Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva luni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
1-2 factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertesiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
≥3 factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
Afectare de OT, BCR stadiul 3 sau diabet	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
BCV simptomatică, BCR ≥stadiul 4 sau DZ cu AOT / alți factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg

Figura 2. Schimbarea stilului de viață și inițierea tratamentului antihipertensiv.
Valorile țintă ale tratamentului sunt de asemenea indicate. Culorile sunt aceleași cu cele din Figura 1. A se vedea Secțiunea 6.6 pentru dovezi conform cărora, la pacienții diabetici valorile TAD optime sunt cuprinse între 80 și 85 mmHg. În caz de valori normal-înalte se ia în considerare tratamentul antihipertensiv în prezența unei TA crescute în afara cabinetului (HTA mascată). A se vedea Secțiunea 4.2.4 pentru absența dovezilor în ceea ce privește tratamentul antihipertensiv la tinerii cu hipertensiune sistolică izolată.

4.3.3 Hipertensiunea la vârstnici

Într-un număr mare de trialuri randomizate care au evaluat tratamentul antihipertensiv la vârstnici (inclusiv unul la hipertensivii ≥80 ani)[287], s-a demonstrat reducerea evenimentelor CV ca o consecință a scăderii TA, media TAS obținute neatingând însă niciodată valori <140 mmHg[265]. Invers, două studii japoneze recente care compară tratamentul antihipertensiv mai agresiv versus mai puțin agresiv, nu au observat beneficii ale scăderii TAS la 136 sau 137mmHg comparativ cu 145 sau 142 mmHg[288,289]. Pe de altă parte, o analiză de subgrup a pacienților vârstnici din studiul FEVER a arătat o reducere a evenimentelor CV ca urmare a scăderii TAS chiar sub valoarea de 140 mmHg (comparativ cu 145 mmHg)[270].

4.3.4 Pacienții cu risc crescut

Re-evaluarea ghidului ESH/ESC din 2009[141] a luat în considerare rezultatele unor revizuiri extinse ale unor studii randomizate[265] și a arătat că recomandările ghidului anterior[2] de a scădea TA <130/80 mmHg în cazul pacienților cu diabet zaharat, istoric de boli CV sau renale, nu sunt susținute de niște dovezi clare.

4.3.4.1 Diabetul zaharat

Scăderea TA a fost asociată cu reducerea importantă a evenimentelor CV: (i) la pacienții diabetici incluși într-un număr de studii[270,275,290-292], (ii) în două studii dedicate în întregime acestor pacienți[276,293] și (iii) într-o meta-analiză recentă[294]. În două trialuri[290,293], beneficiile s-au observat pentru reducerea TAD între 80 și 85 mmHg, întrucât în nici un alt trial clinic TAS nu a atins valori <130 mmHg. Singurul studiu la pacienți diabetici în care TAS a atins valori <130 mmHg în grupul cu tratament mai intensiv a fost "normotensivul" ABCD, un studiu foarte mic, în care evenimentele CV (endpoint secundar) nu au fost reduse semnificativ[274]. Deși un trial clinic mai mare decât precedentul, dar cu un impact mai mic, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) nu a găsit nici o reducere semnificativă a evenimentelor CV majore la diabeticii la care TAS a atins valoarea medie de 119 mmHg, comparativ cu cei a căror TAS medie a rămas în jurul valorii de 133 mmHg[295].

4.3.4.2 Evenimente cardiovasculare în antecedente

În două studii care au inclus pacienți cu istoric de evenimente cerebrovasculare[279,296], scăderea mai agresivă a TA, deși s-a asociat cu o reducere semnificativă a AVC-urilor și a evenimentelor CV, nu a putut atinge valori ale TAS medii mai mici de 130 mmHg; un al treilea studiu mai amplu nu a găsit diferențe între grupul care a atins o TAS medie de 136 mmHg versus grupul cu TAS medie 140 mmHg[297]. Din mai multe trialuri la pacienți cu antecedente de evenimente coronariene, valori ale TAS mai mici de 130 mmHg s-au obținut doar în cazul a cinci studii, prin tratament antihipertensiv mai agresiv, însă cu rezultate inconsistente (o reducere semnificativă a evenimentelor CV într-unul[298], o reducere semnificativă printr-un agent antihipertensiv, dar nu și prin altul, într-un al doilea studiu[299], și nicio scădere semnificativă a obiectivelor principale CV în celelelte trei studii[300-302]).

4.3.4.3 Boala renală cronică

La pacienții cu BCR – cu sau fără diabet zaharat – există două obiective terapeutice: (i) prevenirea evenimentelor CV (cea mai frecventă complicație a BCR) și (ii) prevenirea și întârzierea deteriorării renale sau a insuficienței renale. Din păcate, dovezile privind valorile țintă ale TA care trebuie atinse la această categorie de pacienți lipsesc sau sunt confuze datorită incertitudinii privind rolul reducerii TA precum și a efectelor specifice ale blocanților SRA[303]. În trei studii care au inclus pacienți cu BCR, majoritatea dintre aceștia fără DZ[304-306], nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește BCR stadiul final (ESRD) sau decesul în cazul randomizării pentru valori tensionale mai mici (125-130 mmHg) comparativ cu cei randomizați la o valoare țintă mai mare (<140 mmHg). Doar în cadrul urmăririi prelungite, în două din cele trei trialuri a existat o tendință către o incidență mai redusă a evenimentelor, mai evidentă în cazul pacienților cu proteinurie[307,308]. Două trialuri mari la pacienți cu nefropatie diabetică nu au descris beneficii ale scăderii TA <130 mmHg[309,310], din moment ce media TAS atinsă în grupurile cu tratament intensiv a fost cuprinsă între 140 și 143 mmHg. Doar un studiu recent a raportat o reducere a evenimentelor renale (a scăderii RFG și a ESRD) la copiii randomizați la o valoare a TA sub – mai degrabă decât peste – percentila 50 a TA[311], însă aceste valori cu greu pot fi comparate cu cele ale adulților. În plus, trebuie luat în considerare că în studiul ACCORD, deși RFGe era la momentul inițial în limite normale, scăderea mai susținută a TA (119/67 versus 134/73 mmHg) a fost asociată cu un procent aproape dublu de cazuri la care RFGe a scăzut <30ml/min/1,73 m^2 [295]. În final, meta-analizele recente ale unor studii care investighează diferite valori țintă ale TA la pacienții cu BCR au eșuat în a demonstra vreun beneficiu al atingerii unor valori tensionale mai mici raportat la evenimentele CV sau renale[312,313].

4.3.5 Cu „cât mai jos cu atât mai bine" versus ipoteza curbei J

Conceptul „cu cât TAS și TAD obținute sunt mai joase, cu atât rezultatele sunt mai bune" se bazează pe relația directă între TA și rezultatele întâmplătoare obținute pentru valori ale TAS de cel puțin 115 mmHg, respectiv TAD de 75 mmHg într-o meta-analiză largă efectuată pe un milion de indivizi fără boală CV la includere, urmăriți timp de 14 ani[3] – situație neobișnuită pentru studiile la hipertensivi. Conceptul presupune faptul că relația TA / rezultat clinic, mergând până la valorile cele mai mici, este întâlnită de asemenea și atunci când diferențele TA apar ca o consecință a tratamentului antihipertensiv, iar relația de la pacienții cu BCV poate fi extrapolată și în cazul indivizilor fără boală CV. În absența trialurilor care să investigheze specific intervalele de TA joase (după cum s-a vorbit anterior), singurele date disponibile în favoarea conceptului „cu cât mai jos, cu atât mai bine" provin dintr-o meta-analiză a unor studii randomizate, arătând că scăderea TAS la o valoare medie de 126 mmHg, comparativ cu 131 mmHg, prezintă aceleași beneficii ca și în cazul scăderii TA la 140 mmHg comparativ cu 145 mmHg[281]. Aceasta

a fost însă o analiză post-hoc, în care randomizarea a eșuat datorită faptului că divizarea pacienților în categorii de TA nu a fost luată în considerare la momentul randomizării. Demonstrarea ipotezei „cu cât mai jos, cu atât mai bine" este dificilă și datorită faptului că acea curbă care leagă TA și evenimentele CV se poate aplatiza la valori mici tensionale și astfel demonstrarea beneficiilor necesită studii mai ample și desfășurate pe o perioadă mai mare de timp decât cele disponibile. Aceast lucru este în concordanță și cu natura semi-logaritmică a relației demonstrată în studiile observaționale[3], dar care ridică, de asemenea, problema unui beneficiu mic în prezența unui efort considerabil.

O alternativă a conceptului „cu cât mai jos, cu atât mai bine" este ipoteza curbei J, conform căreia scăderea marcată a TAS sau a TAD se însoțește de beneficii mai mici decât în cazul scăderii moderate a valorilor tensionale. Această teorie continuă să fie larg răspândită din mai multe motive: (i) bunul simț indică că un prag al TA trebuie să existe, dincolo de care rata de supraviețuire este afectată; (ii) fiziologic s-a demonstrat că există un prag inferior (cât și unul superior) pentru autoreglarea fluxului sanguin la nivelul organelor, acesta putând fi crescut în prezența unei boli vasculare; (iii) există o amenințare permanentă datorată unei vechi ipoteze conform căreia TA crescută reprezintă un mecanism compensator pentru conservarea funcției organelor (natura „esențială" a hipertensiunii)[314]. Investigarea corectă a curbei J necesită comparația randomizată a trei ținte tensionale, evaluate doar în studiul *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), dar pentru pacienți hipertensivi cu risc scăzut și având ca țintă TA diastolică[290]. În lipsa unor dovezi clare directe s-a impus o abordare indirectă, observațională, privind rezultatele tensiunilor arteriale atinse. Au fost analizate o serie de studii, iar rezultatele lor au fost recent revizuite[314]. Unele dintre aceste studii au concluzionat faptul că nu există o curbă J[280,290,315], în timp ce altele au pledat în favoarea existenței acesteia[316-319], deși în anumite trialuri acesta a fost observată și în cazul pacienților tratați placebo[320,321]. În plus, două studii recente cu statine care investigau scăderea nivelului LDL-colesterolului agresiv vs. mai puțin agresiv, au găsit de asemenea o relație de tip curbă J între TA și evenimente adverse CV, deși protocolul nu includea și intervenții de scădere a TA[322,323]. Această abordare utilizată pentru a investiga curba J ridică probleme importante, dar are totodată și limitări: (i) schimbarea unui studiu randomizat într-unul observațional, (ii) numărul de pacienți și de evenimente în grupul cu TA scăzută este de obicei foarte mic, (iii) pacienții din grupurile cu TA scăzută prezintă adeseori risc crescut la includere și, în pofida ajustărilor statistice, cauzalitatea inversă nu poate fi exclusă, (iv) "nadirul" valorilor TAS și TAD (valorile la care riscul începe să crească) diferă foarte mult de la un studiu la altul, chiar și în cazul în care riscul CV la includere este similar[314]. Unele analize ale studiilor au pus problema că fenomenul curbei J există doar pentru evenimentele coronariene, dar nu și pentru AVC, dar această afirmație nu are dovezi consistente în trialuri variate[317,318,324-326]. Dacă riscul crescut este mai important sau nu decât reducerea excesivă a TA este o problemă încă discutabilă. Limitările abordării actuale în investigarea curbei J se aplică evident și în cazul meta-analizelor[327]. Ipoteza curbei J încă reprezintă o problemă importantă: are un raționament fiziopatologic și merită sa fie investigată într-un trial cu design corect.

4.3.6 Dovezi ale TA țintă din studiile privind afectarea de organ

Ar fi interesantă obținerea unor informații despre valorile optime ale TA din studiile privind afectarea de organ, dar acestea trebuie judecate cu prudență. Într-adevăr, trialurile care folosesc afectarea de organ ca obiectiv, de multe ori nu au suficientă putere statistică pentru a măsura cu precizie efectele asupra rezultatelor CV, iar datele furnizate de acestea în ceea ce privește evenimentele CV fatale și non-fatale sunt supuse șansei. De exemplu, un studiu efectuat pe 1100 pacienți hipertensivi non-diabetici urmăriți timp de 2 ani a arătat că incidența electrocardiografică a HVS este redusă printr-un control strict al TA (132/77 mmHg) versus control mai puțin strict (136/79 mmHg) și raportează o reducere în paralel a evenimentelor CV (deși au fost prezente doar 40 evenimente majore)[328]. Pe de altă parte, studiul recent *Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention* (ROADMAP)[329] ce include pacienți diabetici arată o reducere semnificativă a microalbuminuriei nou-instalate la grupul subiecților tratați mai agresiv (olmesartan versus placebo), dar, același grup de pacienți a avut și cea mai mare incidență a evenimentelor CV[329]. Datorită numărului mic de evenimente CV în cele două studii, există probabilitatea ca atât reducerea cât și creșterea acestora să fie întâmplătoare. Mai mult, când analiza afectării de organ și a evenimentelor CV este efectuată în cadrul unor studii mai largi, a fost raportată disocierea celor două tipuri de efecte: în studiul *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives* (LIFE) regresia HVS a fost într-o relație liniară cu reducerea TA sub tratament (cu cât mai jos, cu atât mai bine)[330], în timp ce, în același

studiu, TA obținută și evenimentele fatale și non-fatale CV au fost într-o relație de tip curbă J[319]. În studiul *ONngoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), cea mai mică valoare a TA atinsă prin combinația ramipril-telmisartan a fost asociată cu scăderea proteinuriei, dar și cu un risc mai mare de insuficiență renală acută și risc CV similar[331]. Semnificația clinică a modificărilor la nivelul organelor țintă induse de tratament este discutată pe larg în Secțiunea 8.4.

4.3.7 Tensiunea arterială țintă în clinică vs. ambulatorie

Nu există încă dovezi directe ale studiilor randomizate în ceea ce privește valorile țintă ale TA atunci când se folosesc măsurătorile de la domiciliu sau cele ambulatorii[332], deși există ceva evidențe privind faptul că diferențele cu TA de cabinet nu sunt atât de importante atunci când aceasta este eficient scăzută[333]. Măsurătorile din afara cabinetului trebuie evaluate întotdeauna împreună cu cele din clinică. De notat totuși, faptul că ajustarea tratamentului antihipertensiv pe baza unor ținte similare între TA ambulatorie sau de la domiciliu conduce la un tratament farmacologic mai puțin agresiv, fără o diferență semnificativă în afectarea de organ[334-336]. Costul mai redus al medicației în grupul cu TA din afara cabinetului a fost parțial contrabalansat de alte costuri ale grupului cu TA măsurată la domiciliu[335,336].

4.3.8 Rezumatul recomandărilor privind valorile țintă ale TA la pacienții hipertensivi

Recomandările privind valorile țintă ale TA sunt prezente în **Figura 2** și mai jos.

5. STRATEGII TERAPEUTICE

5.1 Modificarea stilului de viață

Modificarea corespunzătoare a stilului de viață reprezintă piatra de temelie în prevenția hipertensiunii arteriale. Această modificare este importantă și în tratamentul pacientului hipertensiv, dar ea nu trebuie să întârzie niciodată inițierea terapiei medicamentoase la pacienții cu risc crescut. Studiile clinice arată că scăderea valorilor TA indusă de modificarea țintită a stilului de viață poate fi echivalentă cu monoterapia[336], dezavantajul major fiind însă nivelul scăzut de complianță în timp. Modificarea stilului de viață poate întârzia sau preveni eficient apariția HTA la subiecții non-hipertensivi, poate întârzia sau preveni terapia farmacologică la pacienții cu HTA grad 1 și contribuie la reducerea TA la pacienții hipertensivi aflați deja sub tratament, permițând reducerea numărului și a dozelor de antihipertensive[338]. Pe lângă efectul de scădere a tensiunii arteriale, modificarea stilului de viață contribuie și la controlul altor factori de risc CV și al eventualelor comorbidități[50].

Măsurile de stil de viață recomandate care și-au dovedit efectul de scădere a TA sunt: (i) restricția de sare, (ii) consum moderat de alcool, (iii) consum crescut de legume și fructe și sărac în grăsimi, (iv) scăderea în greutate și menținerea acesteia și (v) exercițiul fizic regulat[339]. În plus, renunțarea la fumat este obligatorie pentru ameliorarea riscului CV, fumatul de țigarete având un efect presor acut care poate determina creșterea TA ambulatorii diurne[340-342].

5.1.1 Restricția de sare

Relația cauzală între aportul de sare și valorile TA este demonstrată, iar consumul de sare în exces poate

Țintele TA la pacienții hipertensivi

Recomandări	Clasa[a]	Nivel de dovezi[b]	Ref.[c]
TAS țintă <140 mmHg			
a) se recomandă pacienților cu risc CV scăzut-moderat	I	B	266,269,270
b) se recomandă pacienților cu diabet zaharat	I	A	270,275,276
c) ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu AVC sau AIT în antecedente	IIa	B	296, 297
d) ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu BCI	IIa	B	141, 265
e) ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu BCR diabetici sau non-diabetici	IIa	B	312, 313
La vârstnicii < 80 de ani cu TAS ≥160 mmHg există dovezi solide care recomandă reducerea TAS între 140 și 150 mmHg.	I	A	265
La vârstnicii < 80 de ani într-o stare bună poate fi considerată TAS < 140 mmHg, în timp ce la vârstnicii fragili țintele TAS trebuie adaptate la tolerabilitatea individuală.	IIb	C	-
La vârstnicii > 80 de ani cu TAS inițială ≥160 mmHg se recomandă reducerea TAS între 150 și 140 mmHg, însă în prezența unei condiții fizice și mentale bune.	I	B	287
TAD țintă < 90 mmHg este recomandă întotdeauna, cu excepția pacienților cu diabet, la care sunt recomandate valori < 85 mmHg. Ar trebui considerat totuși că valorile TAD între 80 și 85 mmHg sunt sigure și bine tolerate.	I	A	269, 290, 293

CV = cardiovascular; AVC = accident vascular cerebral; AIT = accident ischemic tranzitor; BCI = boală cardiacă ischemică; BCR = boală cronică de rinichi; TAS = tensiune arterială sistolică; TAD = tensiune arterială diastolică.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

contribui la rezistența la tratament. Mecanismele care leagă aportul de sare de HTA includ creșterea volumului extracelular, dar și a rezistenței vasculare periferice, datorate în parte activării simpatice[343]. În multe țări, aportul obișnuit de sare este între 9 și 12 g/zi; s-a dovedit că o reducere la aproximativ 5 g/zi are un efect modest (1-2 mmHg) de reducere a TAS la subiecții normotensivi și un efect mai pronunțat (4-5 mmHg) la pacienții hipertensivi[339,344,345]. Așadar, pentru populația generală este recomandat un consum zilnic de 5-6 g de sare. Efectul restricției de sare este mai pronunțat la populația de culoare, la vârstnici și la pacienții diabetici, sindrom metabolic sau boală renală cronică; regimul hiposodat poate reduce numărul și dozele de antihipertensive[345,346]. Efectul reducerii aportului de sare în dietă asupra evenimentelor cardiovasculare rămâne neclar[347-350], deși urmărirea pe termen lung în cadrul studiului TOHP (*Trials of Hypertension Prevention*) a arătat că reducerea sării s-a asociat cu un risc mai mic de evenimente CV[351]. În general, nu există nicio dovadă că reducerea aportului de sare de la un consum înalt la unul moderat are efecte negative asupra sănătății[352].

La nivel individual, reducerea eficientă a consumului de sare nu este un obiectiv ușor de atins. Se recomandă evitarea adăugării de sare și a mâncării cu conținut ridicat de sare. Scăderea aportului de sare la nivel populațional rămâne o prioritate de sănătate publică, dar necesită un efort combinat din partea industriei alimentare, a guvernului și a populației în general, 80% din sarea consumată găsindu-se sub formă de „sare ascunsă". S-a calculat că reducerea conținutului de sare în procesul de fabricare a pâinii, brânzei, a cărnii procesate, margarinei și a cerealelor determină o creștere a speranței de viață[353].

5.1.2 Limitarea consumului de alcool

Relația între consumul de alcool, nivelul TA și prevalența hipertensiunii este liniară. Consumul regulat de alcool crește valorile TA la subiecții hipertensivi tratați[354]. Deși consumul moderat nu poate dăuna, consumul excesiv este asociat atât cu valori mari ale TA cât și cu creșterea riscului de AVC. Studiul PATHS (*The Prevention And Treatment of Hypertension Study*) a investigat efectele reducerii consumului de alcool asupra TA. Grupul la care s-a intervenit a avut o reducere mai mare cu 1,2/0,7 mmHg a TA în comparație cu grupul control la încheierea celor 6 luni de studiu[355]. Nu există studii care să fi urmărit impactul reducerii consumului de alcool asupra evenimentelor CV. Bărbații hipertensivi consumatori de alcool ar trebui sfătuiți să-și limiteze consumul la maxim 20-30 g, iar femeile la 10-20 g etanol pe zi. Consumul total de alcool trebuie să nu depășească 140 g pe săptămână pentru bărbați și 80 g pe săptămână pentru femei.

5.1.3 Alte modificări legate de dietă

Pacienții hipertensivi ar trebui sfătuiți să mănânce legume, lactate degresate, fibre, cereale integrale, proteine din surse vegetale, alimente cu conținut redus de grăsimi saturate și colesterol. Sunt recomandate fructele proaspete, dar cu prudență la supraponderali datorită conținutului mare în carbohidrați ce poate determina creștere ponderală[339,356]. O dietă recomandată în ultimii ani este cea de tip mediteraneean, utilizată într-un număr de studii și meta-analize care au raportat efecte de protecție cardiovasculară ale acesteia[357,358]. Pacienților hipertensivi li se recomandă consumul de pește de cel puțin două ori pe săptămână și zilnic 300-400 g fructe și legume. Consumul de lapte de soia reduce mai mult TA comparativ cu laptele de vacă degresat[359]. Aceste schimbări în dietă trebuie asociate și cu alte modificări ale stilului de viață. La pacienții hipertensivi, dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) combinată cu exercițiul fizic și scăderea în greutate a determinat o reducerea mai mare a TA și a masei ventriculului stâng[360]. În ceea ce privește consumul de cafea, o revizuire sistematică recentă a studiilor disponibile (10 trialuri clinice randomizate și 5 studii de cohortă) nu a avut o calitate corespunzătoare pentru a permite o recomandare fermă pentru sau împotriva consumului de cafea la pacienții hipertensivi[361].

5.1.4 Scăderea în greutate

Hipertensiunea este strâns corelată cu excesul ponderal[362], și scăderea în greutate este urmată de reducerea valorilor tensionale. Într-o meta-analiză, valorile TAS și TAD medii s-au redus cu 4,4 și respectiv 3,6 mmHg pentru o scădere ponderală medie de 5,1 kg[363]. Scăderea în greutate este recomandată pacienților hipertensivi supraponderali și obezi pentru controlul factorilor de risc, dar un obiectiv rezonabil îl poate reprezenta și menținerea greutății. La pacienții cu boală CV manifestă, și aparent și la bătrâni, datele observaționale indică o înrăutățire a prognosticului după scăderea ponderală. Pentru a preveni HTA la subiecții normotensivi și pentru a reduce TA la pacienții hipertensivi se recomandă menținerea unui indice de masă corporală (IMC) de ~25 kg/m^2 și a unei circumferințe a taliei <102 cm la bărbați și <88 cm la femei. De remarcat că indicele de masă corporală optim nu este clar definit pe baza a două meta-analize mari ale unor studii prospective observaționale. În "*The Prospective Studies Collaboration*" s-a concluzionat că mortalitatea a fost cea mai mică

pentru un IMC de ~22,5-25 kg/m^2 [364], în timp ce, într-o meta-analiză mai recentă mortalitatea cea mai scăzută s-a înregistrat la pacienții supraponderali[365]. Scăderea ponderală poate îmbunătăți și eficacitatea medicației antihipertensive și profilul de risc cardiovascular.

Scăderea în greutate presupune o abordare multidisciplinară care include măsuri dietetice și exercițiu fizic regulat. Programele de slăbire nu au așa de mult succes și influențele asupra TA pot fi supraestimate. Mai mult, rezultatele rapide deseori nu sunt menținute pe termen lung. Într-o revizuire sistematică la pacienți diabetici[366], scăderea ponderală medie după 1-5 ani a fost de 1,7 kg. La pacienții pre-diabetici, modificările de dietă combinate cu efortul fizic au avut ca rezultat o scădere ponderală suplimentară de 2,8 kg după 1 an și încă 2,6 kg după 2 ani; deși nu a fost impresionantă, reducerea greutății a fost suficientă pentru a avea un efect protector față de apariția diabetului[367]. În diabetul zaharat tip 2, scăderea ponderală voluntară (potrivit studiului AHEAD – *Action for HEalth in Diabetes*) nu a redus evenimentele cardiovasculare, așa că un control general al factorilor de risc este probabil mai important decât pierderea greutății per se. Reducerea în greutate poate fi recomandată și prin medicamente antiobezitate, exp. orlistatul, și într-o măsură mai mare, prin chirurgie bariatrică care pare să reducă riscul cardiovascular la pacienții cu obezitate severă[368]. Detaliile sunt disponibile într-un document recent al Societății Europene de Hipertensiune și al Asociației Europene de Studiu al Obezității[368].

5.1.5 Exercițiul fizic regulat

Studiile epidemiologice sugerează că exercițiul aerobic regulat poate fi benefic atât pentru prevenția cât și pentru tratamentul HTA, pentru scăderea riscului cardiovascular și al mortalității. O meta-analiză a trialurilor clinice randomizate a arătat că antrenamentul aerobic reduce TA sistolică și diastolică de repaus cu 3,0/2,4 mmHg în general și chiar cu 6,9/4,9 mmHg la pacienții hipertensivi[369]. Chiar și activitatea fizică regulată de intensitate și durată mică s-a demonstrat că este asociată cu o scădere cu 20% a mortalității în studii de cohortă[370,371], același lucru fiind valabil pentru și pentru fitness[372]. Pacienții hipertensivi trebuie încurajați să efectueze cel puțin 30 de minute de efort aerobic dinamic de intensitate moderată (mers pe jos, jogging, mers cu bicicleta sau înot) 5-7 zile pe săptămână[373]. Antrenamentul tip aerobic reduce de asemenea TA[374]. Impactul altor forme de efort asupra TA, exp. antrenamentul de rezistență izometric (dezvoltarea forței musculare fără mișcare) și exercițiile de rezistență dinamice, izotonice (forță asociată cu mișcare) a fost recent revizuit[375,376]. Antrenamentul de rezistență dinamic determină reducerea semnificativă a TA și îmbunătățirea altor parametri metabolici, fiind recomandat 2-3 zile pe săptămână. Exercițiile izometrice nu sunt recomandate, întrucât nu există suficiente studii.

5.1.6 Renunțarea la fumat

Fumatul reprezintă un factor de risc major pentru boala CV aterosclerotică. Cu toate că rata acestuia este în declin în majoritatea țărilor europene (unde este interzis prin lege), fumatul este încă frecvent în multe regiuni și la diferite grupe de vârstă, parțial și din cauza inegalităților legate de educația în ceea ce privește renunțarea la fumat[377]. Există de asemenea dovezi asupra efectelor dăunătoare ale fumatului pasiv[378]. Fumatul determină o creștere acută a TA și a frecvenței cardiace, care persistă mai mult de 15 minute după consumarea unei țigarete[340], ca o consecință a stimulării sistemului nervos simpatic atât la nivel central cât și la nivelul terminațiilor nervoase[379]. Fumatul implică o modificare paralelă a catecolaminelor plasmatice și a TA, ca și o alterare a baroreflexelor[379-381]. Studii care au folosit monitorizarea ambulatorie a TA au arătat că fumătorii, atât normotensivi cât și hipertensivii netratați, prezintă valori zilnice ale TA mai mari decât nefumătorii[341,342,382]. Nu s-a raportat un efect cronic al fumatului pentru TA măsurată la cabinet[383], care nu e redusă prin renunțarea la fumat. Dincolo de impactul asupra valorilor TA, fumatul este un factor de risc CV puternic și renunțarea la fumat este probabil cea mai eficientă măsură de schimbare a stilului de viață pentru prevenirea bolii CV, incluzând accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic și boala vasculară periferică[384-386]. Prin urmare, statusul de fumător trebuie discutat cu pacientul la fiecare vizită, iar hipertensivii fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat.

Chiar și la pacienții motivați, programele de renunțare la fumat au un succes (la 1 an) de numai 20-30%[387]. Dacă se consideră necesar, trebuie luată în considerare medicația de întrerupere a fumatului: terapia de substituție nicotinică, bupropionul sau vareniclina. O meta-analiză a 36 de studii care au comparat rata de renunțare la fumat pe termen lung folosind bupropion vs. control a arătat o rată relativă de succes de 1,69 (1,53-1,85)[388], în timp ce dovezile efectelor suplimentare ale adăugării de bupropionă la terapia de substituție nicotinică nu a fost satisfăcătoare[389]. Agonistul parțial de receptor nicotinic – vareniclina – și-a demonstrat un beneficiu modest față de terapia de substituție nicotinică și bupropion[388], iar recent FDA (*U.S. Food and Drug*

Administration) a emis un avertisment privind profilul de siguranță al vareniclinei http://www. fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm). Cu toate că aceste medicamente și-au demonstrat eficacitatea în studii clinice, ele sunt puțin folosite datorită efectelor adverse, contraindicațiilor, acceptării reduse, costului ridicat, lipsei de compensare în multe țări. Prevenirea reluării fumatului este piatra de temelie în lupta contra dependenței de nicotină, dar problema este insuficient studiată și studiile existente sunt dezamăgitoare[388]. Nu există suficiente dovezi în sprijinul unei anumite intervenții comportamentale; unele rezultate pozitive s-au obținut prin îndepărtarea situațiilor tentante, schimbări comportamentale, interviuri motivante. Tratamentul prelungit cu vareniclină poate preveni recăderea, dar nu există studii comparative referitoare la terapia de substituție nicotinică[390].

5.1.7 Rezumatul recomandărilor privind schimbarea stilului de viață

Următoarele măsuri sunt recomandate tuturor pacienților cu HTA în vederea reducerii TA și/sau a numărului factorilor de risc cardiovasculari:

5.2 Terapia farmacologică

5.2.1 Alegerea medicației antihipertensive

În versiunile din 2003 și 2007[1,2] ghidurile ESH/ESC au revizuit numeroasele studii randomizate legate de terapia antihipertensivă și au concluzionat că principalele beneficiile ale tratamentului sunt datorate scăderii TA per se și că sunt în mare parte independente de medicamentele utilizate. Cu toate că ocazional apar meta-analize care susțin superioritatea unei anumite clase de agenți farmacologici pentru unele rezultate[391-393], acestea depind în mare măsură de modalitatea de selecție a studiilor și cele mai mari meta-analize disponibile nu arată diferențe clinic semnificative între clasele terapeutice[284,394,395]. În consecință, ghidul actual reconfirmă că diureticele (incluzând tiazidicele, clortalidona și indapamida), beta-blocantele, antagoniștii de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) sunt toate clase potrivite pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv, fie ca monoterapie, fie în combinații. Cu toate acestea, unele aspecte terapeutice care au fost recent ridicate sunt discutate mai jos.

5.2.1.1 Beta-blocantele

Motivele pentru care, în contradicție cu unele ghiduri[271], beta-blocantele au fost menținute ca alegere posibilă pentru tratamentul antihipertensiv au fost rezumate în ghidul ESH/ESC 2007 și discutate în continuare în re-evaluarea din 2009[2,141]. Deși recunoscând dovezile reduse, o meta-analiză Cochrane (care reproducea substanțial o meta-analiză din 2006 a aceluiași grup)[396,397] a arătat că beta-blocantele pot fi inferioare unor - dar nu tuturor - alte clase medicamentoase pentru anumite rezultate. Specific, ele par a fi inferioare antagoniștilor de calciu (dar nu și diureticelor și blocanților SRA) în ceea ce privește mortalitatea totală și evenimentele CV, inferioare antagoniștilor de calciu și blocanților SRA în relație cu accidentul vascular cerebral și egale antagoniștilor de calciu, blocanților SRA și diureticelor pentru boala coronariană ischemică. Pe de altă parte, o meta-analiză largă efectuată de Law și colab. a demonstrat că terapia inițiată cu beta-blocante este (i) la fel de eficientă ca și alte clase majore de antihipertensive în prevenția evenimentelor coronariene și (ii) foarte eficientă în prevenția evenimentelor CV la pacienții cu infarct miocardic recent și la cei cu insuficiență cardiacă[284]. O incidență similară a rezultatelor CV în urma terapiei cu beta-blocante și/sau diuretice sau combinații ale acestora comparativ cu alte clase a fost raportată în meta-analiza "*BP-lowering Treatment Trialists' Collaboration*"[394].

Eficacitatea ușor inferioară a beta-blocantelor în prevenția accidentului vascular cerebral[284] a fost atribuită abilității mai mici de a reduce TA sistolică centrală și presiunea pulsului[398,399]. Oricum, un efect mai redus

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b,d]	Nivel[b,e]	Ref.[c]
Restricția de sare la 5-6 g/zi	I	A	B	339,344-346,351
Consum moderat de alcool (max 20-30 g etanol/zi/bărbați, max 10-20 g etanol/zi/femei)	I	A	B	339,354,355
Creșterea consumului de legume, fructe, lactate degresate	I	A	B	339, 356-358
Scăderea în greutate până la un IMC ~25kg/m² și circumferința taliei <102 cm la bărbați <88 cm la femei, în absența contraindicațiilor	I	A	B	339,363-365
Exercițiu fizic regulat, exp. min 30 min de efort dinamic moderat, 5-7 zile/săptămână)	I	A	B	339,369,373,376
Renunțarea la fumat și oferirea asistenței	I	A	B	384-386

IMC=indice de masă corporală.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.
[d] Bazat pe efectul asupra TA și/sau a profilului de risc CV.
[e] Bazat pe rezultatele studiilor.

în prevenția AVC a fost atribuit și IECA[284], cu toate că aceștia reduc TA centrală mai mult ca beta-blocantele[398]. Beta-blocantele par (i) să aibă mai multe efecte secundare (cu toate că diferența față de alte medicamente este mai puțin evidentă în studiile dublu orb)[400] și (ii) să fie mai puțin eficiente față de blocanții SRA și antagoniștii de calciu în regresia sau întârzierea leziunii de organ, exp. HVS, IMT carotidian, rigiditatea aortică și remodelarea arterelor mici[141]. De asemenea, ele tind să crească greutatea corporală[401] și, în mod particular când sunt utilizate în combinație cu diureticele, să faciliteze debutul diabetului la pacienții predispuși[402]. Acest fenomen poate fi supraestimat de faptul că toate analizele din trialuri au fost limitate la pacienți fără diabet sau cu glicemie <7 mmol/L, ignorând faptul că un număr notabil de subiecți cu diagnosticul de diabet la debutul studiului nu au avut acest diagnostic reconfirmat și la sfârșit, ceea ce reduce evident greutatea pentru diabetul indus de tratament și ridică suspiciuni legate de precizia de definire a diabetului din analizele menționate[403]. Unele din limitările beta-blocantelor tradiționale nu par împărtășite și de către unele dintre beta-blocantele vasodilatatoare, de exp. celiprolol, carvedilol și nebivolol - mult mai larg folosite în prezent - care reduc presiunea pulsului centrală și rigiditatea aortică mai mult decât atenololul sau metoprololul[404-406] și afectează sensibilitatea la insulină mai puțin ca metoprololul[407,408]. S-a demonstrat recent că nebivololul nu înrăutățește toleranța la glucoză comparativ cu placebo și când este asociat hidroclorotiazidei[409]. Atât carvedilolul cât și nebivololul au fost testate cu efect favorabil în studii clinice randomizate, deși în insuficiența cardiacă mai degrabă decât în hipertensiunea arterială[410]. În cele din urmă, s-a demonstrat recent că beta-blocantele nu cresc, ci chiar reduc riscul de exacerbări și mortalitatea la pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă[411].

5.2.1.2 Diureticele

Diureticele au rămas piatra de temelie a tratamentului antihipertensiv încă de la primul raport *Joint National Committee* (JNC) din 1977[412] și de la primul raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 1978[413], iar în 2003 erau încă clasificate ca singura primă alternativă de inițiere a tratamentului atât în JNC-7264 cât și în ghidurile OMS / Societății Internaționale de Hipertensiune[55]. Utilizarea largă a diureticelor tiazidice ar trebui să ia în considerare observațiile studiului ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)[414] în care asocierea diuretic cu un IECA a fost mai puțin eficientă în reducerea evenimentelor CV decât asocierea aceluiași IECA cu un antagonist de calciu. Concluziile interesante ale studiului ACCOMPLISH vor fi discutate în secțiunea 5.2.2, dar au nevoie de repetare, deoarece nici un alt studiu randomizat nu a arătat o superioritate semnificativă a unui antagonist de calciu față de un diuretic. De aceea, dovezile oferite de studiul ACCOMPLISH nu au suficientă greutate pentru a exclude diureticele ca terapie de primă intenție.

S-a susținut, de asemenea, ideea că diureticele ca indapamida sau clortalidona să fie folosite preferențial în locul diureticelor tiazidice convenționale, ca hidroclorotiazida[271]. Afirmația că "Există dovezi limitate care confirmă beneficiile terapiei inițiale cu doze mici de hidroclorotiazida asupra rezultatelor clinice"[271] nu este susținută de o revizuire mai largă a dovezilor existente[332,415]. Meta-analizele care susțin că hidroclorotiazida are o capacitate mai mică de a reduce TA ambulatorie față de alți agenți sau că reduce evenimentele mai puțin decât clortalidona[416,417], se rezumă la un număr limitat de studii și nu includ comparații cap-la-cap ale diferitelor diuretice (nu există studii clinice randomizate). De pildă, în studiul MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), clortalidona și hidroclorotiazida nu au fost comparate prin administrare randomizată și, în general, clortalidona a fost utilizată la doze mai mari decât hidroclorotiazida[418]. Așadar nu se poate face o recomandare particulară în favoarea unui anumit agent diuretic.

Spironolactona s-a dovedit că are efecte benefice în insuficiența cardiacă[419] și, cu toate că nu a fost testată niciodată în studii clinice randomizate dedicate hipertensiunii, poate fi folosită ca a treia sau a patra linie terapeutică (vezi secțiunea 6.14) și ajută eficient în tratamentul cazurilor nedetectate de aldosteronism primar. Eplerenona și-a demonstrat și ea un efect protector în insuficiența cardiacă și poate fi folosită ca alternativă la spironolactonă[420].

5.2.1.3 Antagoniștii de calciu

Antagoniștii de calciu au fost eliberați de suspiciunea conform căreia ar fi cauzat un exces relativ de evenimente coronariene de către aceiași autori care au ridicat și întrebarea. Unele meta-analize sugerează că acești agenți terapeutici ar putea fi ceva mai eficienți în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale[284,394,421], cu toate că nu este clar dacă aceasta se datorează unui efect protector specific pe circulația cerebrală sau unui control al TA mai bun sau mai uniform[141]. Rămâne

deschisă întrebarea dacă antagoniștii de calciu sunt mai puțin eficienți decât diureticele, beta-blocantele și IECA în prevenirea insuficienței cardiace incipiente. În cea mai mare meta-analiză disponibilă[284], antagoniștii de calciu au determinat reducerea numărului de cazuri de insuficiență cardiacă nou instalată cu ~20% comparativ cu placebo, dar, în comparație cu diureticele, beta-blocantele și IECA, efectul lor a fost inferior cu ~20% (care înseamnă o reducere de 19% mai degrabă decât de 24%). Eficacitatea mai redusă a antagoniștilor de calciu asupra debutului insuficienței cardiace poate fi, de asemenea, o consecință a designului studiilor ce au condus la această concluzie, care a necesitat prevenirea sau retragerea unor medicamente esențiale în terapia insuficienței cardiace ca diureticele, beta-blocantele și IECA la pacienții randomizați să primească antagoniști de calciu[422]. De fapt, în toate studiile în care designul permitea sau prescria utilizarea simultană de diuretice, beta-blocante sau inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei[269,299,301,423], antagoniștii de calciu nu au fost inferiori comparativ cu alte terapii în prevenirea insuficienței cardiace. Antagoniștii de calciu și-au demonstrat o eficacitate mai mare decât beta-blocantele în încetinirea progresiei aterosclerozei carotidiene și în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi în mai multe studii controlate (vezi secțiunile 6.11.4 și 6.12.1).

5.2.1.4 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină

Ambele clase sunt printre cele mai larg folosite în terapia antihipertensivă. Unele meta-analize au sugerat că IECA ar fi oarecum inferiori altor clase în prevenția AVC[284,395,421] și că blocanții receptorilor de angiotensină ar fi inferiori IECA în prevenția infarctului miocardic[424] sau în scăderea mortalității de orice cauză[393]. Ipoteza ridicată de aceste meta-analize a fost subminată de rezultatele studiului ONTARGET, care a comparat direct efectele tratamentului cu un inhibitor al enzimei de conversie - ramipril și cu un blocant al receptorilor de angiotensină – telmisartan (secțiunea 5.2.2.2). Studiul ONTARGET a demonstrat că telmisartanul nu este statistic inferior ramiprilului în ceea ce privește incidența evenimentelor cardiace majore, a AVC și a mortalității de orice cauză. ONTARGET a respins de asemenea ipoteza că activitatea telmisartanului de receptor activat al proliferării peroxizomilor (PPAR) poate face acest preparat mai eficient în prevenirea sau întârzierea debutului diabetului, incidența cazurilor noi de diabet nefiind diferită semnificativ statistic între telmisartan și ramipril.

Mai recent s-a ridicat ipoteza asocierii între blocanții de receptori de angiotensină cu debutul unei neoplazii[425]. O meta-analiză mult mai mare, incluzând toate trialurile majore randomizate referitoare la reprezentanții clasei nu a găsit nicio dovadă de incidență crescută a cancerului[426], pentru care nu există de asemenea o bază din punct de vedere mecanic[427]. Printre proprietățile binecunoscute ale inhibitorilor de enzimă și ale blocanților de receptori de angiotensină se numără și eficacitatea lor aparte în reducerea proteinuriei (vezi secțiunea 6.9) și îmbunătățirea prognosticului în insuficiența cardiacă cronică (secțiuea 6.11.2).

5.2.1.5 Inhibitorii de renină

Aliskiren, un inhibitor direct al reninei la locul de activare, este disponibil pentru tratamentul pacienților hipertensivi atât ca monoterapie cât și în combinații cu alți agenți antihipertensivi. În prezent există dovezi că, în monoterapie, aliskirenul scade TAS și TAD atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici[428]; are însă un efect antihipertensiv superior când este folosit în combinație cu un diuretic tiazidic, un blocant al sistemului renină-angiotensină la un alt nivel sau un antagonist de calciu[429,430]. Administrarea prelungită în combinații terapeutice poate avea un efect favorabil (i) pe disfuncția asimptomatică de organ, ca de exemplu proteinuria[431] sau (ii) pe biomarkerii cu rol prognostic în insuficiența cardiacă, de exp. peptidul natriuretic de tip B[432].

Nu există studii privind efectul aliskirenului asupra morbidității/mortalității CV sau renale în HTA. Un studiu pe scară largă la pacienți diabetici, ALTITUDE (*Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints*), în care aliskirenul a fost administrat peste un blocant al SRA, a fost oprit recent pentru că la acești pacienți aflați la risc înalt de evenimente CV și renale, s-a înregistrat o incidență crescută a reacțiilor adverse, a complicațiilor renale (ESRD și deces de cauză renală), a hiperpotasemiei și a hipotensiunii[433]. De aceea, această strategie terapeutică este contraindicată în astfel de condiții specifice, similar cu contraindicațiile asocierii de IECA - blocant de receptori al angiotensinei rezultată din studiul ONTARGET (vezi secțiunea 5.2.2)[331]. Un alt studiu mare, APOLLO (*A Randomized Controlled Trial of Aliskirenin the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People*), în care aliskirenul a fost administrat singur sau în combinație cu un diuretic tiazidic sau cu un antagonist de calciu, a fost oprit de asemenea în pofida absenței efectelor adverse în grupul tratat cu aliskiren. Nu s-au demonstrat efecte benefice asupra mortalitatății sau spitalizării prin adăugarea de aliskiren la terapia standard din insuficiența cardiacă[434].

5.2.1.6 Alți agenți antihipertensivi

Antihipertensivele cu acțiune centrală și alfa-blocantele sunt de asemenea agenți terapeutici eficienți. În prezent, aceștia sunt folosiți cel mai frecvent în combinații terapeutice multiple. Alfa-blocantul doxazosin a fost folosit în mod eficient ca terapie de linia a treia în studiul ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Acest lucru va fi discutat în continuare la secțiunea despre hipertensiunea rezistentă (6.14).

5.2.1.7 Agenții antihipertensivi și variabilitatea TA intervizite

Recent s-a atras atenția asupra asocierii între variabilitatea intraindividuală a TA de la o vizită la alta (variabilitatea intervizite) în timpul tratamentului antihipertensiv și incidența evenimentelor cardiovasculare (în special a accidentului vascular cerebral) la pacienții cu risc înalt[435]. La pacienții coronarieni hipertensivi, controlul constant al TA între vizite este însoțit de scăderea morbidității și mortalității CV, independent de nivelul mediu al TA[436]. Cu toate acestea, la pacienții cu HTA ușoară, pacienți la risc mic în studiul ELSA, media TA sub tratament, mai degrabă decât variațiile TA intervizite, a reprezentat un factor de prognostic al progresiei aterosclerozei carotidiene și al incidenței evenimentelor CV[437]. Astfel, importanța clinică a variabilității TA de la o vizită la alta la indivizii tratați nu este încă dovedită indiscutabil vis-a-vis de nivelul mediu al TA atins pe termen lung.

O analiză a studiului ASCOT a sugerat că variabilitatea intervizite a TA poate fi scăzută folosind combinația între un antagonist de calciu și un IECA, mai degrabă decât prin combinația dintre un beta-blocant și un diuretic[438]. În plus, din meta-analiza mai multor studii, a rezultat că variabilitatea TA de la o vizită la alta este mai pronunțată la pacienții tratați cu beta-blocante decât cu alte antihipertensive[439,440]. Cu toate acestea, cauza variabilității TA intervizite nu este cunoscută - dacă este într-adevăr indusă farmacologic sau, mai curând, un marker al aderenței la tratament. De asemenea, meta-analizele menționate mai sus au rezultatele bazate pe variabilitatea inter-individuală a TA (exp. nivelul efectelor tratamentului asupra TA în întregul grup de pacienți) mai degrabă decât pe variabilitatea intraindividuală. Utilizarea variabilității interindividuale a TA ca surogat al variabilității intraindividuale pentru clasificarea antihipertensivelor este asociată cu o variație mai mare sau mai mică a TA de la o vizită la alta sau cu un control mai mult sau mai puțin consecvent al TA[439,440] și pare nejustificată, deoarece au fost raportate discrepanțe între două măsurători[441]. Mai mult, în pofida oricăror corelații posibile, este puțin probabil ca cele două tipuri de variabilitate să măsoare același fenomen[442]. În termeni practici, până nu se va analiza în studii largi variabilitatea intraindividuală intervizite a TA, variabilitatea interindividuală de la o vizită la alta nu ar trebui folosită drept criteriu pentru alegerea agentului antihipertensiv. Rămâne totuși un subiect interesant deschis discuțiilor.

5.2.1.8 Ar trebui clasificate antihipertensivele într-o ordine a alegerii?

Având în vedere acordul general că (i) mecanismul major al beneficiului terapiei antihipertensive este scăderea TA *per se,* (ii) efectele asupra rezultatelor specifice ale diverșilor agenților sunt similare sau diferă foarte puțin, (iii) răspunsul individual la tratament este impredictibil și (iv) toate clasele de antihipertensive au avantaje dar și contraindicații (**Tabelul 14**), este evident că o clasificare a acestora în ceea ce privește ordinea alegerii nu este bazată pe dovezi[141,443]. Task Force-ul ghidului actual a decis reconfirmarea (cu mici schimbări) a tabelului publicat în ghidul ESH/ESC 20072 care stabilește medicația de ales în condiții specifice, bazându-se pe faptul că în studii unele clase de medicamente au fost folosite preferențial în anumite situații sau au demonstrat eficacitate mai mare în diferite tipuri de afectare organică (vezi Mancia și colab. pentru dovezi mai detaliate)[2] (**Tabelul 15**). Totuși, nu există dovezi că ar trebui alese o clasă sau alta de medicație în funcție de vârstă sau sex (cu excepția utilizării cu prudență a blocanților SRA la femeile în perioada fertilă datorită efectelor teratogene posibile)[444,445]. În orice caz, clinicianul trebuie să fie atent la efectele secundare, chiar și la cele pur subiective, deoarece pot influența negativ aderența la tratament. Dacă este necesar, trebuie schimbate dozele sau chiar preparatul cu scopul de a combina eficacitatea cu tolerabilitatea.

5.2.2 Monoterapia și terapia combinată

5.2.2.1 Argumente pro și contra celor două abordări

Ghidul ESH/ESC 2007 a subliniat că, indiferent de medicamentul folosit, monoterapia poate reduce eficient TA numai la un număr limitat de pacienți hipertensivi și că majoritatea pacienților necesită o combinație de cel puțin doi agenți terapeutici pentru obținerea controlului tensional[2]. Prin urmare, problema nu este dacă terapia combinată este utilă, ci dacă ar trebui să fie precedată întotdeauna de încercarea de a folosi monoterapia sau dacă – și când - terapia combinată trebuie să fie de primă alegere.

Tabelul 14. Contraindicații certe și posibile ale terapiei antihipertensive

Medicament	Contraindicații certe	Contraindicații posibile
Diuretice (tiazidice)	Gută	Sindrom metabolic Intoleranță la glucoză Sarcină Hipercalcemie Hipopotasemie
Beta-blocante	Astm Bloc AV (grad 2 sau 3)	Sindrom metabolic Intoleranță la glucoză Atleți, pacienți activi fizic BPOC (cu excepția beta-blocantelor vasodilatatorii)
Antagoniști de calciu (dihidropiridine)		Tahiaritmie Insuficiență cardiacă
Antagoniști de calciu (verapamil, diltiazem)	Bloc AV (grad 2, 3, bloc trifascicular) Disfuncție severă de VS Insuficiență cardiacă	
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Sarcină Edem angioneurotic Hiperpotasemie Stenoză bilaterală de arteră renală	Femei fertile
Blocanții receptorilor de angiotensină	Sarcină Hiperpotasemie Stenoză bilaterală de arteră renală	Femei fertile
Antagoniștii de receptori mineralocorticoizi	Insuficiență renală acută sau severă (RFGe <30 ml/min) Hiperpotasemie	

AV = atrioventricular; RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată ; BPOC = bronhopneumopatie cronică obstructivă.

Tabelul 15. Medicamente de preferat în situații specifice

Situația	Medicament
Leziune asimptomatică de organ	
Hipertrofie ventriculară stângă	IECA, antagonist de calciu, BRA
Aterosclerozăasimptomatică	Antagonist de calciu, IECA
Microalbuminurie	IECA, BRA
Disfuncție renală	IECA, BRA
Evenimente clinice cardiovasculare	
AVC în antecedente	Orice preparat antihipertensiv eficient
Infarct miocardic în antecedente	Beta-blocant, IECA, BRA
Angină pectorală	Beta-blocant, antagonist de calciu
Insuficiență cardiacă	Diuretic, beta-blocant, IECA, BRA, antagonist de receptor mineralocorticoid
Anevrism de aortă	Beta-blocant
Fibrilație atrială, prevenție	De luat în considerare BRA, IECA, beta-blocant sau antagonist de receptor mineralocorticoid
Fibrilație atrială, controlul frecvenței ventriculare	Beta-blocant, antagonist de calciu non-dihidropiridinic
Boală renală terminală/proteinurie	IECA, BRA
Boală arterială periferică	IECA, antagonist de calciu
Altele	
Hipertensiune sistolică izolată (la vârstnici)	Diuretic, antagonist de calciu
Sindrom metabolic	IECA, BRA, antagonist de calciu
Diabet zaharat	IECA, BRA
Sarcină	Metil-dopa, beta-blocant, antagonist de calciu
Rasa neagră	Diuretic, antagonist de calciu

IECA=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA=blocant de receptor de angiotensină.

Avantajul evident al inițierii tratamentului cu monoterapia este acela al folosirii unui singur preparat, fiind astfel în măsură să-i apreciem eficacitatea și efectele adverse. Dezavantajul este că, atunci când monoterapia este ineficientă sau insuficientă, găsirea unei alternative tot ca monoterapie poate fi dificilă și scade complianța la tratament. În plus, o meta-analiză a peste 40 de studii a arătat că asociind doi agenți din oricare două clase de antihipertensive, tensiunea arterială scade mult mai mult decât se obține prin creșterea dozei unui singur medicament[446]. Avantajul inițierii cu terapie combinată constă într-un răspuns mai prompt la un număr mai mare de pacienți (beneficiu potențial la pacienții cu risc înalt), o probabilitate mai mare de a obține TA țintă la pacienții cu valori înalte tensionale și o șansă mai mică de a descuraja aderența pacientului prin mul-

te schimbări în schema de tratament. Într-adevăr, un studiu recent a demonstrat că pacienții care primesc combinații terapeutice au o rată mai mică de renunțare la tratament comparativ cu cei care primesc orice monoterapie[447]. Un avantaj suplimentar este că între diferitele clase de antihipertensive există sinergii fiziologice și farmacologice, care nu numai că justifică o scădere mai mare a TA, dar determină și mai puține efecte secundare și oferă beneficii mai mari decât cele oferite de un singur medicament. Dezavantajul utilizării inițiale a combinațiilor este că unul din medicamente poate fi ineficient.

Se reconfirmă astfel sugestia dată în ghidul ESH/ESC 2007[2] de a lua în considerare inițierea terapiei cu o combinație la pacienții cu risc înalt sau cu valori marcat crescute încă de la început ale TA.

Atunci când începem tratamentul, fie în monoterapie, fie cu asociere de doi agenți, dozele pot fi crescute progresiv dacă este necesar până la atingerea valorii TA dorite; dacă aceasta nu este atinsă printr-o asociere de două medicamente la doze maximale, fie schimbăm cu altă combinație de doi agenți, fie adăugăm un al treilea medicament. Totuși, la pacienții cu HTA rezistentă, adăugarea medicament după medicament trebuie făcută cu atenție la rezultate; orice component al schemei ineficient sau puțin eficient trebuie înlocuit mai degrabă decât reținut într-o abordare automată multifarmacologică (**Figura 3**).

5.2.2.2 Combinații terapeutice preferate

Dispunem numai de date indirecte provenite din studii randomizate privind eficiența combinațiilor terapeutice în reducerea evenimentelor CV. Din numărul mare de trialuri clinice randomizate legate de medicația antihipertensivă, numai trei au folosit în mod sistematic o combinație dată de două medicamente, cel puțin într-un braț: studiul ADVANCE care a comparat o combinație între un IECA și un diuretic versus placebo (dar adăugate peste terapia de fond)[276]; studiul FEVER care a comparat combinația între un antagonist de calciu și un diuretic versus numai diuretic (plus placebo)[269]; studiul ACCOMPLISH care a comparat același IECA în combinație fie cu diuretic, fie cu antagonist de calciu[414]. În toate celelalte studii, tratamentul a fost inițiat ca monoterapie în fiecare braț și un alt medicament (uneori chiar mai multe) a fost adăugat ulterior la unii pacienți. În unele studii, al doilea medicament a fost ales de investigator dintre cele neutilizate în alt braț terapeutic, ca în *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack* (ALLHAT)[448].

Cu această rezervă importantă, **Tabelul 16** arată că, exceptând un BRA și un antagonist de calciu (neutilizate niciodată sistematic într-un studiu), toate combinațiile au fost folosite în cel puțin un braț activ al studiilor placebo-controlate, în care brațul activ a avut un beneficiu semnificativ statistic[269,276,287,296,449-454]. În studiile care au comparat diferite regimuri, toate combinațiile au fost folosite într-o proporție mai mare sau mai mică de pacienți, fără diferențe majore în beneficii[186,â445,448,455,456,458-461]. Singurele excepții sunt două studii în care o procent mare de pacienți a primit fie o combinație BRA - diuretic fie o combinație antagonist de calciu – IECA[423,457], fiecare dintre ele fiind superioare combinației beta-blocant - diuretic în reducerea evenimentelor CV. Indiscutabil, combinația beta-blocant cu diuretic a fost la fel de eficientă ca și oricare alte asocieri în alte studii[448,455,460,461] și mai eficientă decât placebo în trei studii[449,453,454]. Oricum, asocierea de beta-blocant - diuretic pare să favorizeze debutul diabetului la indivizii susceptibili comparativ cu alte combinații[462].

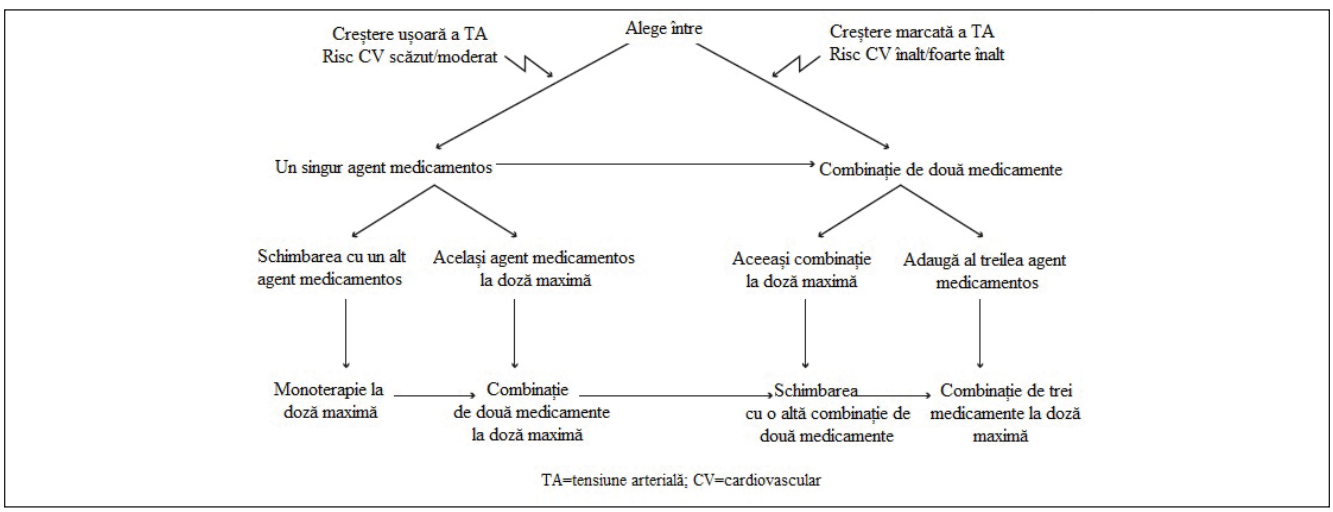

Figura 3. Strategiile terapeutice pentru obținerea tensiunii arteriale țintă - monoterapia versus terapia combinată. Trecerea de la o strategie mai puțin intensă la una mai agresivă trebuie să se facă ori de câte ori TA țintă nu este atinsă.

Tabelul 16. Combinațiile în doză fixă ale medicamentelor antihipertensive într-o abordare graduală sau o combinație randomizată

Studiul	Comparator	Tipul de pacienți	Diferențe ale TAS (mmHg)	Rezultate
Combinație IECA și diuretic				
PROGRESS 296	Placebo	AVC sau AIT in antecedente	-9	–28% AVC (p <0.001)
ADVANCE 276	Placebo	Diabet zaharat	-5.6	–9% evenimente micro/ macrovasculare (p= 0.04)
HYVET 287	Placebo	Hipertensivi >80 de ani	-15	–34% evenimente CV (p<0.001)
CAPPP 455	BB + D	Hipertensivi	+3	+5% evenimente CV (p= NS)
Combinație blocant al receptorilor angiotensinei și diuretic				
SCOPE 450	D + placebo	Hipertensivi ³ 70 de ani	-3.2	–28% AVC non-fatal (p=0.04)
LIFE 457	BB + D	Hipertensivi cu HVS	-1	–26% AVC (p <0.001)
Combinație antagonist de calciu și diuretic				
FEVER269	D + placebo	Hipertensivi	-4	–27% evenimente CV (p<0.001)
ELSA 186	BB + D	Hipertensivi	0	Diferențe NS /evenimentele CV
CONVINCE 458	BB + D	Hipertensivi cu FR	0	Diferențe NS /evenimentele CV
VALUE 456	BRA + D	Hipertensivi cu risc înalt	-2.2	–3% evenimente CV (p=NS)
Combinație IECA și antagonist de calciu				
SystEur 451	Placebo	Vârstnici cu HSI	-10	–31% evenimente CV (p<0.001)
SystChina 452	Placebo	Vârstnici cu HSI	-9	–37% evenimente CV (p<0.004)
NORDIL 461	BB + D	Hipertensivi	+3	Diferențe NS /evenimentele CV
INVEST 459	BB + D	Hipertensivi cu BCI	0	Diferențe NS /evenimentele CV
ASCOT 423	BB + D	Hipertensivi cu FR	-3	–16% evenimente CV (p<0.001)
ACCOMPLISH414	IECA + D	Hipertensivi cu FR	-1	–21% evenimente CV (p<0.001)
Combinație beta-blocant și diuretic				
Coope & Warrender 453	Placebo	Hipertensivi vârstnici	-18	–42% AVC (p<0.03)
SHEP 449	Placebo	Vârstnici cu HSI	-13	–36% AVC (p <0.001)
STOP 454	Placebo	Hipertensivi vârstnici	-23	–40% evenimente CV (p=0.003)
STOP 2 460	IECA + AC	Hipertensivi	0	Diferențe NS /evenimentele CV
CAPPP 455	IECA + D	Hipertensivi	-3	–5% evenimente CV (p= NS)
LIFE 457	BRA + D	Hipertensivi cu HVS	+1	+26% AVC (p<0.001)
ALLHAT 448	IECA + BB	Hipertensivi cu FR	-2	Diferențe NS /evenimentele CV
ALLHAT 448	AC + BB	Hipertensivi cu FR	-1	Diferențe NS /evenimentele CV
CONVINCE 458	AC + D	Hipertensivi cu FR	0	Diferențe NS /evenimentele CV
NORDIL 461	IECA + AC	Hipertensivi	-3	Diferențe NS /evenimentele CV
INVEST 459	IECA + AC	Hipertensivi cu BCI	0	Diferențe NS /evenimentele CV
ASCOT 423	IECA + AC	Hipertensivi cu FR	+3	+16% evenimente CV (p<0.001)
Combinație de doi blocanți ai SRA - IECA + BRA sau blocant al SRA + inhibitor al reninei				
ONTARGET 463	IECA sau BRA	Pacienți cu risc crescut	-3	Mai multe evenimente renale
ALTITUDE 433	IECA sau BRA	Diabetici cu risc crescut	-1.3	Mai multe evenimente renale

AIT=accident ischemic tranzitor; BRA=blocant al receptorului angiotensinei; AVC=accident vascular ischemic; BB=beta-blocant; BCC=antagoniști de calciu; BCI=boală cardiacă ischemică; CV=cardiovascular; D=diuretic; DZ=diabet zaharat; FR=factor de risc; IECA=inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei; HSI=hipertensiune sistolică izolată; HVS=hipertrofie de ventricul stâng; NS=nesemnificativ; SRA=sistemul renină-aldosteron

Singurul studiu care a comparat direct două combinații la toți pacienții (ACCOMPLISH)[414] a evidențiat superioritatea semnificativă statistic a combinației IECA - antagonist de calciu față de IECA – diuretic, cu toate că nu au existat diferențe legate de TA între cele două brațe. Aceste rezultate neașteptate merită să fie repetate, deoarece studiile comparative între terapia bazată pe antagoniștii de calciu și terapia bazată pe diuretice nu au arătat niciodată superioritatea antagonistului de calciu. Cu toate acestea, posibilitatea ca rezultatele studiului ACCOMPLISH să fie datorate unei reduceri mai eficiente a TA centrale prin asocierea unui blocant al SRA cu un antagonist de calciu merită să fie investigată[398,399,464].

Singura combinație care nu poate fi recomandată pe baza rezultatelor din studii este aceea între doi blocanți diferiți ai sistemului renină-angiotensină. Așa cum s-a demonstrat în studiul ONTARGET[331,463], combinația dintre un IECA și un BRA este însoțită de o creștere semnificativă a numărului de cazuri de ESRD, concluzie confirmată recent și de rezultatele studiului ALTITUDE la pacienți diabetici[433]. Studiul a fost întrerupt prematur, datorită excesului de cazuri de boală renală terminală (ESRD) și de AVC la brațul cu pacienți cărora li s-a adăugat un inhibitor al reninei, aliskirenul, tratamentului pre-existent cu IECA sau blocant al receptorilor de angiotensină. Trebuie notat totuși faptul că în studiul ALTITUDE tensiunea arterială a fost mai puțin atent monitorizată pentru hipotensiune.

Combinațiile de două medicamente cele mai larg folosite sunt prezentate în schema din **Figura 4**.

5.2.2.3 Combinații în doză fixă sau o singură tabletă

Asemănător ghidurilor precedente, ghidul ESH/ESC 2013 favorizează utilizarea combinațiilor de două antihipertensive în doză fixă într-o singură tabletă; reducerea numărului de pastile pe zi îmbunătățește aderența la tratament (care este din păcate mică la pacienții hipertensivi) și crește rata de control a TA[465,466]. Această abordare este în prezent facilitată de disponibilitatea diferitelor combinații în doză fixă a acelorași două medicamente, aspect care minimizează unul din inconveniente, și anume incapacitatea de a crește dozele unuia dintre medicamente independent de celălalt. Acest lucru este valabil și pentru combinații fixe de trei medicamente (obișnuit un blocant al SRA, un antagonist de calciu și un diuretic), care încep să devină disponibile. Disponibilitatea se extinde către așa-numita polipilulă (exp. o combinație în doză fixă de mai multe antihipertensive cu o statină și cu doze mici de aspirină), justificată de faptul că pacienții hipertensivi prezintă în mod frecvent dislipidemie și risc CV crescut[12,13]. Un studiu a demonstrat că, într-o combinație sub forma unei polipilule, medicamentele diferite își mențin majoritatea sau chiar toate efectele terapeutice[467]. Simplificarea tratamentului conform acestei abordări, poate fi luată în considerare numai în cazul în care necesitatea fiecarei componente a polipilulei a fost stabilită în prealabil[141].

5.2.3 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament și alegerea medicamentelor

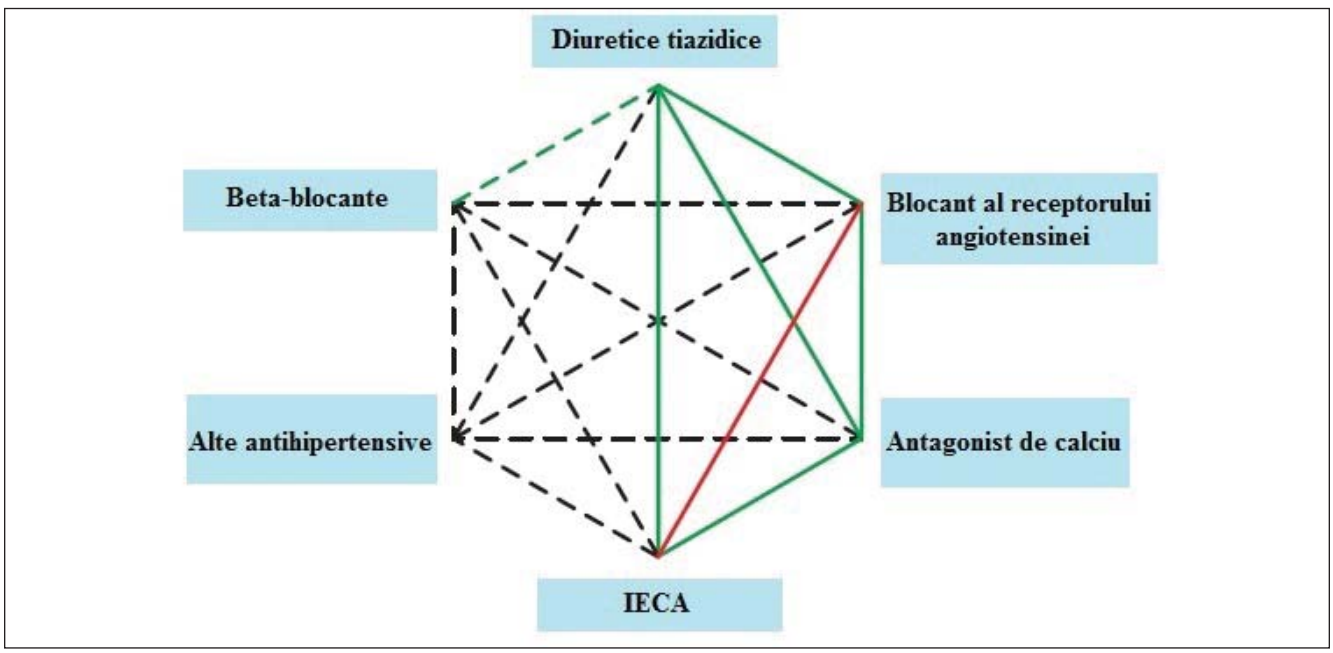

Figura 4. Combinații posibile ale claselor de medicamente antihipertensive
Liniile continue verzi: combinații preferate; linia verde întreruptă: combinație utilă (cu câteva limitări); liniile negre întrerupte: combinații posibile, dar puțin testate; linia roșie: combinații nerecomandate. Deși verapamilul și diltiazemul sunt uneori folosite în asociere cu un beta-blocant pentru a îmbunătăți controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială permanentă, doar antagoniștii de calciu dihidropiridinici ar trebui combinați în mod normal cu beta-blocantele.

Strategia terapeutică și alegerea medicamentelor			
Recomandări	**Clasa[a]**	**Nivel[b]**	**Ref.[c]**
Diureticele (tiazidicele, clortalidona și indapamida), beta-blocantele, antagoniștii de calciu, IECA și blocanții receptorilor angiotensinei sunt toți potriviți și recomandați pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv, ca monoterapie sau sub forma unor combinații fixe.	I	A	284, 332
Unii agenți terapeutici trebuie luați în considerare ca alegere preferențială în situații specifice, deoarece au fost testați în trialuri în acele situații sau datorită eficacității crescute în afectări specifice de organ.	II a	C	-
Inițierea tratamentului antihipertensiv cu o combinație fixă de două medicamente poate fi luată în considerare la pacienții cu TA mult crescută încă de la început sau la cei cu risc CV crescut.	II b	C	-
Inițierea tratamentului cu doi antagoniști ai SRA nu este recomandată, iar folosirea acesteia trebuie descurajată.	III	A	331, 433, 463
Alte combinații terapeutice trebuie luate în considerare și probabil sunt benefice proporțional cu gradul reducerii TA. Totuși, combinațiile care au fost testate cu succes în studiile clinice trebuie preferate.	II a	C	-
Combinațiile de două medicamente în doză fixă într-o singură tabletă pot fi recomandate și sunt de preferat, deoarece reducerea numărului de pastile zilnice crește aderența la tratament, care este oricum scăzută la pacienții hipertensivi.	II b	B	465
IECA=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, TA=tensiune arterială, CV=cardiovascular, SRA=sistem renină-angiotensină.			

6. STRATEGII DE TRATAMENT ÎN CAZURI PARTICULARE

6.1 Hipertensiunea de halat alb

Dacă dovezile privind tratamentul pacienților cu hipertensiune de gradul I și risc scăzut-moderat sunt limitate (vezi Secțiunea 4.2.3), dovezile sunt chiar și mai mici în cazul hipertensiunii de halat alb. La acești indivizi nu a fost niciodată efectuat un studiu randomizat care să evalueze dacă administrarea de antihipertensive duce la scăderea morbidității CV și a evenimentelor fatale. Până în prezent, informațiile sunt relativ puține și limitate la o analiză de subgrup a trialului clinic SYSTolic Hypertension in Europe (SystEUR), care a concluzionat, pe baza unui număr mic de evenimente însă, că tratamentul antihipertensiv reduce TA ambulatorie și morbiditatea și mortalitatea CV în mai mică măsură în cazul HTA de halat alb decât în cazul hipertensivilor de fond[468].

Următoarele precizări pot orienta deciziile terapeutice în cazuri particulare. Subiecții cu hipertensiune de halat alb pot prezenta, în mod frecvent, factori de risc dismetabolici și AOT asimptomatică (vezi Secțiunea 3.1.3) a căror prezență crește riscul CV. La acești pacienți cu risc individual crescut, tratamentul medicamentos poate fi luat în considerare alături de modificările adecvate ale stilului de viață. Atât modificările stilului de viață cât și tratamentul farmacologic pot fi luate în considerare când valorile normale ale TA ambulatorii sunt însoțite de valori anormale ale TA la domiciliu (sau vice versa), deoarece această condiție clinică se caracterizează prin risc CV crescut[105]. În absența altor factori de risc CV, intervențiile terapeutice pot fi limitate doar la schimbarea stilului de viață, dar această abordare trebuie urmată de o urmărire riguroasă a pacienților (inclusiv monitorizarea periodică a TA în afara cabinetul medical), deoarece în cazul pacienților cu HTA de halat alb, TA în afara cabinetului este în mod frecvent mai mare decât în cazul subiecților cu adevărat normotensivi și prezintă, de asemenea, risc mai mare de a dezvolta AOT și de a evolua către diabet zaharat și hipertensiune susținută (vezi Secțiunea 3.1.3). Trebuie, de asemenea, luat în seamă faptul că, din cauza prevalenței sale crescute (în mod particular în HTA ușoară-moderată), hipertensiunea de halat alb a fost presupusă a fi bine reprezentată în trialurile cu medicamente antihipertensive care au stabilit reducerea TA ca ghid al tratamentului. Recomandările în ceea ce privește strategiile de tratament a HTA de halat alb sunt redate mai jos.

6.2 Hipertensiunea mascată

Hipertensiunea ambulatorie izolată sau HTA mascată este rar diagnosticată deoarece decelarea unei TA normale conduce doar în mod excepțional la monitorizarea TA la domiciliu sau în regim ambulator. Când această situație este însă întâlnită, atât măsurile legate de stilul de viață cât și medicația antihipertensivă ar trebui luate în considerare, deoarece hipertensiunea mascată s-a dovedit în mod constant a avea un risc CV similar celei din cabinetul medical sau din afara acestuia[109,112,117,469]. Trebuie avuți în vedere factorii de risc dismetabolici și AOT, atât în momentul stabilirii strategiei terapeutice cât și în urmărirea pacienților, având în vedere că aceste situații sunt mult mai frecvente în hipertensiunea mascată decât la subiecții normotensivi. Eficacitatea tratamentului antihipertensiv trebuie evaluată prin monitorizare TA ambulatorie și/ sau la domiciliu.

6.2.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament în hipertensiunea de halat alb sau mascată

Strategia terapeutică în hipertensiunea de halat alb și cea mascată

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]
În hipertensiunea de halat alb fără factori de risc adiționali, intervențiile terapeutice presupun doar modificări ale stilului de viață, dar această decizie necesită o urmărire atentă ulterioară.	II a	C
În HTA de halat alb cu risc CV mai crescut din cauza unor perturbări metabolice sau AOT asimptomatice, tratamentul medicamentos poate fi luat în considerare alături de schimbările stilului de viață.	II b	C
În hipertensiunea mascată, atât schimbarea stilului de viață cât și tratamentul antihipertensiv trebuie luate în considerare, deoarece acest tip de hipertensiune s-a dovedit în mod repetat a avea un risc CV asemănător cu hipertensiunea de cabinet sau din afara acestuia.	II a	C

CV = cardiovascular; AOT = afectare de organ
[a] Clasă de recomandări. [b] Nivel de dovezi.

6.3 Vârstnicii

În secțiunile precedente (4.2.5 și 4.3.3) am menționat faptul că există dovezi solide conform cărora beneficiile rezultate prin reducerea TA, consecutiv administrării tratamentelor antihipertensive la vârstnici, sunt limitate la subiecții cu TAS inițială ≥160 mmHg, ale căror valori au scăzut între 140 și 150 mmHg. Astfel, recomandarea de scădere a TAS <150 mmHg la subiecții vârstnici cu TAS ≥160 mmHg este bazată pe dovezi puternice. Totuși, la cei cu vârstă sub 80 de ani, tratamentul antihipertensiv poate fi luat în considerare în cazul unei TAS >140 mmHg, cu scopul de a aduce TAS sub această valoare, dacă pacienții prezintă o condiție fizică bună și tratamentul este bine tolerat.

Dovezi directe ale efectului tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici (>80 de ani) lipseau la momentul pregătirii ghidului ESH/ESC precedent din

2007. Publicarea rezultatelor studiului *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET)[287], care a comparat tratament activ (medicament diuretic - indapamid, suplimentat la nevoie cu IEC - perindopril) cu cel placebo la pacienți octogenari cu TAS ≥160 mmHg la intrarea în studiu, a evidențiat o reducere semnificativă a evenimentelor CV majore și a mortalității de orice cauză, prin stabilirea unei valori țintă a TA <150 mmHg (media atinsă a TAS: 144 mmHg). HYVET a recrutat în mod deliberat pacienți cu condiție fizică și psihică bună, excluzându-i pe cei bolnavi sau cu o condiție de sănătate fragilă, care se regăsesc de altfel frecvent în rândul octogenarilor, precum și pe cei cu hipotensiune ortostatică clinic relevantă. De asemenea, durata de urmărire a fost relativ mică (media fiind de 1,5 ani), deoarece trialul a fost întrerupt prematur de către comitetul de monitorizare a siguranței.

RCT-urile care au raportat efecte benefice ale tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici, au folosit clase diferite de medicamente, astfel că există dovezi sigure în favoarea diureticelor[287,449,454,470,471], beta-blocantelor[453,454], antagoniștilor de calciu[451,452,460], IECA[460] și a blocanților receptorilor angiotensinei[450]. Cele trei trialuri la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată au folosit un diuretic[449] sau un antagonist de calciu[451,452]. O meta-analiză prospectivă a comparat beneficiile diferitelor antihipertensive la pacienți cu vârste mai mici sau mai mari de 65 ani și a confirmat faptul că nu există dovezi conform cărora clase diferite de medicamente au efecte diferite la tineri vs. vârstnici[444].

6.3.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament antihipertensiv la vârstnici

Strategia tratamentului antihipertensiv la vârstnici			
Recomandări	**Clasa[a]**	**Nivel[b]**	**Ref.[c]**
La pacienții vârstnici hipertensivi cu TAS ≥160 mmHg există dovezi solide în ceea ce privește reducerea TAS la valori între 150 și 140 mmHg.	I	A	141, 265
La pacienții vârstnici <80 de ani cu stare clinică bună, tratamentul antihipertensiv poate fi luat în considerare la valori ale TAS ≥140 mmHg cu scopul de a atinge valori ale TAS <140 mmHg, dacă tratamentul este tolerat.	IIb	C	-
La pacienții >80 de ani cu o TAS inițială ≥160 mmHg este recomandată scăderea TAS la valori între 150 și 140 mmHg, cu condiția ca aceștia să fie într-o stare fizică și psihică bună.	I	B	287
La pacienții vârstnici într-o stare precară, este recomandat ca deciziile cu privire la administrarea tratamentului antihipertensiv să fie stabilite de către medicul curant și bazate pe monitorizarea efectelor clinice ale tratamentului.	I	C	-
Continuarea tratamentul antihipertensiv bine tolerat trebuie luată în considerare la atingerea vârstei de 80 de ani.	IIa	C	-
Toate medicamentele antihipertensive sunt recomandate și pot fi folosite la pacienții vârstnici, deși diureticele și antagoniștii de calciu ar putea fi preferate în hipertensiunea sistolică izolată.	I	A	444, 449, 451, 452

TAS = tensiune arterială sistolică
[a] Clasa de recomandări. [b] Nivelul de dovezi. [c] Referințe ce susțin recomandările.

6.4 Adulții tineri

La adulții tineri cu TA moderat-crescută este aproape imposibil formularea unor recomandări bazate pe dovezi conform studiilor clinice, din moment ce evenimentele urmărite sunt întârziate cu câțiva ani. Rezultatele unui studiu observațional important efectuat pe 1,2 milioane de bărbați în Suedia, evaluați inițial la o vârstă medie de 18,4 ani, la momentul examinării pentru înrolarea în serviciul militar obligatoriu și urmăriți pe o perioadă de 24 de ani, tocmai au fost raportate[472]. Relația dintre TAS și mortalitatea totală a fost sub formă de „U“ cu un nadir ce corespunde valorii de 130 mmHg, în timp ce relația cu mortalitatea CV a avut creștere constantă (cu cât TA este mai mare cu atât riscul CV este mai crescut). La acești bărbați tineri (fără artere rigide, bolnave) relația dintre TAD și mortalitatea CV a fost chiar mai strânsă decât cea cu TAS, având un prag la o valoare de 90 mmHg. Aproximativ 20% din mortalitatea totală la acești bărbați tineri a putut fi explicată prin valoarea TAD. Tinerii hipertensivi pot prezenta, uneori, o creștere izolată a TAD. Deși nu există dovezi din trialuri clinice randomizate privind beneficii la această categorie de pacienți, tratamentul farmacologic al acestora poate fi considerat prudent și, în special atunci când există și alți factori de risc, TA ar trebui scăzută la valori <140/90 mmHg. Situația poate fi diferită pentru tinerii a căror TAS brahială este crescută, dar TAD prezintă valori normale (<90 mmHg). Așa cum s-a discutat în Secțiunile 3.1.6 și 4.2.4 acești indivizi prezintă, uneori, TAS centrală normală, tratamentul putând fi redus doar la măsuri privind stilul de viață.

6.5 Femeile

Reprezentarea femeilor în RCT-uri din hipertensiunea arterială este de 44%[473], însă numai 24% dintre toate studiile CV menționează rezultate specifice pe sexe[474,475]. O analiză de subgrup în funcție de sexe bazată pe 31 studii clinice randomizate a găsit reduceri similare ale TA la femei și la bărbați și nicio dovadă conform căreia cele două sexe obțin niveluri de protecție diferite secundare scăderii TA sau că tratamentul cu IECA, antagoniști de calciu, blocanți ai receptorilor angiotensinei sau diuretic/beta-blocant ar fi mai eficient în cazul bărbaților sau al femeilor[445]. În cazul femeilor de vârstă fertilă, IECA și blocanții receptorilor angiotensinei trebuie evitați din cauza posibilului efect teratogen. Acesta este și cazul aliskirenului, un inhibitor direct al reninei, deși nu există nicio raportare a vreunui caz de expunere la aliskiren pe durata sarcinii.

6.5.1 Contraceptivele orale

Folosirea contraceptivelor orale (CO) este asociată cu o creștere ușoară, dar semnificativă, a TA și cu dezvoltarea HTA în cazul a 5% dintre femeile care urmează acest tratament[476,477]. De notat faptul că aceste studii au evaluat generații mai vechi de CO care conțineau o doză mai mare de estrogeni comparativ cu cele utilizate în prezent (care conțin <50 μg de estrogen, cu doze cuprinse între 20 și 35 μg de etinil estradiol și o doză mică de progestative de generația a doua sau a treia). Riscul de a dezvolta hipertensiune a scăzut rapid după întreruperea CO, iar fostele utilizatoare de CO au apărut ca având doar un risc ușor crescut[2]. Rezultate similare a avut și studiul *Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease* (PREVEND) care a evaluat separat generațiile a doua, respectiv a treia de CO[478]: în acest studiu, după o creștere ușoară inițială, albuminuria a scăzut o dată cu întreruperea tratamentului cu CO. Drospirenona (3 mg), un progestativ de generație nouă, cu un efect diuretic antimineralocorticoid, combinată cu etinil estradiol în doze variate, a redus TAS cu 1-4 mmHg în grupurile de studiu[479]. Din păcate, există dovezi solide care arată că drospirenona este asociată cu un risc mai mare de tromboze venoase în comparație cu levonorgestrel (un progesteron sintetic de generația a doua)[480].

Asocierea dintre contraceptivele orale combinate și infarctul miocardic a fost intens studiată, dar concluziile sunt controversate. Studiile prospective mai vechi au evidențiat un risc crescut de infarct miocardic în rândul femeilor care foloseau CO, în special în rândul celor care erau și fumătoare, extinzând această concluzie și la fostele fumătoare[481]. Există două studii caz - control care au folosit CO de generația a doua și a treia însă au avut rezultate contradictorii[483,483]. Un studiu mare populațional prospectiv suedez, în care majoritatea pacientelor care foloseau CO luau doze mici de estrogen și progestative de generația a doua sau a treia, nu a evidențiat nici o legătură între folosirea acestora și riscul crescut de infarct miocardic[484]. Date din studii observaționale cu CO bazate doar pe progesteron nu au arătat o creștere a riscului de infarct miocardic[485].

Trei meta-analize bazate pe 30 de ani de studii au demonstrat că femeile care folosesc CO prezintă un risc de două ori mai mare de AVC comparativ cu cele care nu folosesc CO[486-488]. Într-un studiu de cohortă israelian, CO care conțin drospirenonă nu au prezentat risc crescut de AIT și AVC[489].

Nu există rezultate referitoare la noile formule de contraceptive hormonale fără administrare orală (injectabil, topice, pe cale vaginală). Totuși, patch-urile transdermice sau inelele vaginale se asociază cu risc crescut de tromboză venoasă comparativ cu femeile de aceeași vârstă[490].

Deși incidența infarctului miocardic sau a AVC ischemic este scăzută la grupul de vârstă reprezentat de utilizatoarele de CO, riscul folosirii CO este mic în valoare absolută având însă un efect important asupra sănătății femeilor, din moment ce 30-45% dintre femeile aflate la vârsta fertilă sunt în tratament cu CO. Recomandările actuale arată că CO trebuie atent selecționate și inițiate după evaluarea balanței dintre riscurile și beneficiile fiecărei paciente în parte[491]. TA trebuie evaluată prin măsurători corecte, o singură măsurătoare fiind insuficientă pentru diagnosticarea HTA[492]. Femeile peste 35 de ani trebuie evaluate pentru depistarea factorilor de risc CV, inclusiv HTA. Nu este recomandată folosirea CO la pacientele cu HTA necontrolată. Întreruperea tratamentului cu CO la femeile hipertensive poate îmbunătăți controlul TA[493]. La femeile fumătoare cu vârsta peste 35 de ani, CO trebuie prescrise cu prudență[494].

6.5.2 Terapia de substituție hormonală

Terapia de substituție hormonală și modulatorii selectivi ai receptorului estrogenului nu trebuie folosiți în prevenția primară sau secundară a bolilor CV[495]. Dacă CO sunt administrate în scop curativ la femeile tinere aflate în perimenopauză pentru simptome menopauzale severe, beneficiile trebuie puse în balanță cu riscurile potențiale ale terapiei de substituție hormonală[490,496]. Probabilitatea ca TA să crească consecutiv acestei terapii la femeile hipertensive aflate la menopauză este scăzută[497].

6.5.3 Sarcina

Hipertensiunea în sarcină a fost recent revizuită de către Ghidul ESC privind managementul bolilor CV în sarcină[498] și de către alte organizații[499]. În absența unor RCT-uri, recomandările pot fi bazate doar pe opinia experților. În timp ce există o opinie unanimă conform căreia tratamentul medicamentos al hipertensiunii severe în sarcină (TAS >160 mmHg și TAD >110 mmHg) este necesar și benefic, beneficiile terapiei antihipertensive sunt incerte în cazul TA ușor sau moderat crescute în sarcină (≤160/110 mmHg), fie pre-existentă, fie indusă de sarcină, cu excepția riscului mai scăzut de a dezvolta hipertensiune severă[500]. Ghidurile internaționale și naționale prevăd recomandări diferite în ceea ce privește valoarea prag de la care se inițiază tratamentul și a țintei TA optime în sarcină. Ghidul ESH/ESC din 2007[2] recomandă tratamentul medicamentos în cazul

tuturor femeilor gravide cu TA ≥150/95 mmHg. Recomandarea este susținută și de datele recente provenite dintr-un studiu american, care arată un trend crescător al spitalizărilor femeilor gravide pentru AVC – în special în perioada post-partum – din 1994 până în 2007[501], efectuându-se totodată și o analiză a femeilor cu pre-eclampsie și eclampsie care au suferit un AVC[502]. În pofida lipsei dovezilor, Task Force-ul 2013 confirmă că medicul trebuie să ia în considerare inițierea precoce a tratamentului antihipertensiv la valori ale TA ≥140/90 mmHg, la femei cu: (i) hipertensiune gestațională (cu/fără proteinurie); (ii) suprapunerea hipertensiunii gestaționale peste hipertensiunea pre-existentă; (iii) hipertensiune cu afectare asimptomatică de OT sau simptome în orice moment al sarcinii.

Nu există informații noi după publicarea ghidurilor anterioare[2] în ceea ce privește folosirea antihipertensivelor în sarcină, prin urmare, recomandările privind administrarea de metildopa, labetalol și nifedipină, ca singur blocant de calciu cu adevărat testat în sarcină sunt încă valabile. Beta-blocantele (care pot conduce la retard de creștere a fătului dacă sunt administrate la începutul sarcinii) și diureticele (în cazul reducerii pre-existente a volumului plasmatic) trebuie folosite cu precauție. Dum cum s-a menționat anterior, toți agenții antihipertensivi care interferă cu SRA (IECA, blocanți ai receptorilor angiotensinei, inhibitorii reninei) sunt contraindicați. În caz de urgență (pre-eclampsie), labetalolul intravenos este medicamentul de primă elecție, alternativele fiind nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina administrate intravenos.

Eficacitatea unei doze mici de aspirină pentru prevenția pre-eclampsiei este foarte controversată. Deși o meta-analiză importantă a evidențiat un beneficiu mic al aspirinei în acest sens[503], două studii recente au ajuns la concluzii contradictorii. Rossi și Mullin au demonstrat pe baza unui studiu care a inclus 5000 de femei cu risc crescut, respectiv 5000 cu risc scăzut de a dezvolta pre-eclampsie, că aspirina în doze mici nu este utilă în prevenirea bolii[504]. Totuși, Bujold et al.[505] au arătat, în cadrul unui RCT ce a inclus mai mult de 11 000 de femei, că doze mici de aspirină administrate femeilor gravide înainte de săptămâna a 16-a de gestație au redus semnificativ riscul relativ de a dezvolta pre-eclampsie (risc relativ: 0,47) și pre-eclampsie severă (risc relativ: 0,09) comparativ cu lotul control[505]. În condițiile acestor date discrepante, se poate oferi doar un sfat prudent și anume: femeile cu risc crescut de a dezvolta pre-eclampsie (hipertensiune la o sarcină precedentă, BCR, boală autoimună precum lupus eritematos sistemic sau sindrom antifosfolipidic, DZ tip I sau II, hipertensiune cronică) sau cu mai mult de un factor moderat de risc (prima sarcină, vârstă ≥40 de ani, intervalul între sarcini >10 ani, IMC ≥35 kg/m^2 la prima vizită la medic, antecedente familiale de pre-eclampsie sau sarcini multiple) pot fi sfătuite să ia 75 mg aspirină zilnic începând cu săptămâna a 12-a de sarcină până la naștere, cu condiția ca acestea să prezinte un risc scăzut de sângerare gastro-intestinală.

6.5.4 Consecințe cardiovasculare pe termen lung în hipertensiunea din sarcină

Datorită stress-ului CV și metabolic pe care îl presupune, sarcina reprezintă o ocazie unică de a estima riscul pe termen lung al femeilor; pre-eclampsia poate fi un indicator timpuriu al riscului CV. O meta-analiză recentă a demonstrat că femeile cu istoric de pre-eclampsie au un risc aproape dublu de a dezvolta BCV, AVC sau tromboză venoasă în următorii 5-15 ani după sarcină[506]. Riscul de a dezvolta hipertensiune este aproape de 4 ori mai mare[507]. Femeile tinere cu debut precoce al pre-eclampsiei (naștere înainte de a 32-a săptămână de gestație) soldată cu nașterea unui făt mort sau cu retard de creștere intrauterină prezintă risc CV crescut. Factorii de risc anteriori sarcinii care cresc riscul de a dezvolta hipertensiune sunt vârsta înaintată a femeii, hipertensiunea, dislipidemia, obezitate, antecedentele familiale de BCV, sindromul antifosfolipidic și intolerența la glucoză. Este considerată un factor de risc important pentru BCV la femei[495]. Astfel modificările stilului de viață și controalele periodice ale TA sau ale factorilor metabolici sunt recomandate după naștere pentru a reduce o viitoare BCV.

6.5.5 Rezumatul recomandărilor privind strategia de tratament la femeile hipertensive

Strategia terapeutică la femeile hipertensive			
Recomandări	**Clasa[a]**	**Nivel[b]**	**Ref.[c]**
Terapia hormonală sau modulatorii selectivi ai receptorului estrogenului nu sunt recomandați și nu trebuie folosiți pentru prevenția primară sau secundară a BCV. Dacă CO sunt folosite ca tratament la femeile tinere aflate în perimenopauză pentru simptome menopauzale severe, beneficiile trebuie puse în balanță cu riscurile potențiale ale terapiei.	III	A	495, 496
Se recomandă tratament medicamentos al hipertensiunii severe din sarcină (TAS >160 mmHg sau TAD >110mmHg).	I	C	-
Tratamentul medicamentos poate fi luat în considerare la femeile însărcinate cu creșterea persistentă a TA ≥150/95 mmHg și la cele cu TA ≥140/90 mmHg în prezența unei hipertensiuni gestaționale, AOT subclinică sau simptome.	II b	C	-
La femeile cu risc crescut de pre-eclampsie, dar cu risc scăzut de sângerare gastro-intestinală, se poate lua în considerare administrarea de doze mici de aspirină începând cu săptămâna a 12-a de sarcină până la naștere.	II b	B	503, 504, 505
La femeile de vârstă fertilă, blocanții SRA nu sunt recomandați și trebuie evitați.	III	C	-
Metildopa, labetalol și nifedipina ar trebui considerate antihipertensivele de preferat în sarcină. Labetalolul sau nitroprusiatul intravenos pot fi folosite în caz de urgență (pre-eclampsie).	II a	B	498

TA=tensiunea arterială; BCV=boală cardiovasculară; TAD=tensiune arterială diastolică; TAS=tensiune arterială sistolică; AOT=afectare de organ; SRA=sistem renină-angiotensină, CO=contraceptive orale.
[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.6 Diabetul zaharat

Hipertensiunea arterială este frecvent întâlnită atât în diabetul zaharat de tip 1 cât și în cel de tip 2[121], iar HTA mascată nu este rară, astfel încât monitorizarea ambulatorie pe 24 de ore a TA la pacienții diabetici aparent normotensivi poate fi utilă în stabilirea unui diagnostic. Secțiunile anterioare (4.2.6 și 4.3.4) menționează că nu există dovezi clare în ceea ce privește beneficiile inițierii tratamentului antihipertensiv la TAS <140 mmHg (TA normal înaltă) și nici nu există dovezi care să susțină beneficii ale unei țintei terapeutice <130 mmHg. Aceasta se poate explica prin lipsa unor studii adecvate care să investigheze corect această problemă. De asemenea, este neclar dacă prezența bolii microvasculare (renale, oftalmologice sau neurologice) la pacienții diabetici necesită inițierea terapiei și impunerea unor ținte terapeutice mai joase. Microalbuminuria este întârziată sau redusă sub tratament însă studiile efectuate în rândul populației diabetice, incluzând normo- și hipertensivi, nu au putut demonstra în mod consecvent că reducerea proteinuriei este însoțită și de cea a evenimentelor CV majore (vezi secțiunile 6.9)[274,276,329]. Studiul ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*)[508], efectuat la pacienți atât normo- cât și hipertensivi și studiul DIRECT (*DIabetic REtinopathy Candesartan Trials*)[509] efectuat la cei cu diabet de tip 1, nu au evidențiat vreun efect al tratamentului antihipertensiv asupra retinopatiei diabetice. De asemenea, medicamentele antihipertensive nu par să influențeze semnificativ neuropatia[510]. Astfel, recomandările bazate pe dovezi sunt de a începe tratamentul antihipertensiv la toți pacienții cu DZ a căror TAS medie este ≥160 mmHg. Totodată, tratamentul este recomandat la pacienții diabetici cu TAS ≥140 mmHg în scopul de a scădea și menține valorile TA <140 mmHg. După cum s-a menționat anterior în Secțiunea 4.3.4.1, valori țintă ale TAD de 80-85 mmHg sunt susținute de rezultatele studiilor HOT și *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)[290,293]. Cât de mult trebuie scăzută TAS sub valoarea de 140 mmHg este încă neclar, din moment ce acele două studii mari care au arătat reducerea evenimentelor CV ca urmare a scăderii TAS <140 mmHg au scăzut de fapt TAS la o medie de 139 mmHg[270,275]. Compararea reducerii evenimentelor CV în diverse studii arată că, pentru diferențe similare în TAS, beneficiul scăderii mai intense devine treptat mai mic când diferențele TAS se află în partea inferioară a intervalului 139-130 mmHg[314]. Dovezi împotriva scăderii TAS <130 mmHg provin din studiul ACCORD[295], o analiză post-hoc a mai multor trialuri clinice randomizate și un studiu observațional suedez, care arată că beneficiile obținute nu cresc sub 130 mmHg[326,511,512]. Cazul pacientului diabetic cu proteinurie este discutat în secțiunea 6.9.

Alegerea tratamentului antihipertensiv trebuie făcută pe baza eficacității și tolerabilității acestuia. Toate clasele de antihipertensive sunt utile, conform unei meta-analize[394], dar alegerea ar trebui făcută având în vedere și comorbiditățile pacienților. Deoarece controlul TA este mai dificil în DZ[324], majoritatea pacienților înrolați în studii au primit ca tratament combinații medicamentoase iar terapia combinată ar trebui luată în considerare de cele mai multe ori în tratamentul hipertensivilor cu diabet. Datorită unui efect mai puternic al blocanților SRA asupra proteinuriei (vezi Secțiunea 6.9)[513], pare mai potrivită o combinație care conține un IECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei. Totuși, administrarea simultană a doi blocanți ai SRA (inclusiv inhibitorul reninei - aliskiren) trebuie evitată la pacienții cu risc crescut conform studiilor ALTITUDE și ONTARGET[433,463]. Diureticele tiazidice sau tiazid-like sunt folositoare și sunt adesea folosite împreună cu blocanții SRA. Antagoniștii de calciu s-au dovedit utili, în special în combinație cu un blocant al SRA. Betablocantele, deși pot altera sensibilitatea la insulină, sunt

utile pentru controlul TA în combinații medicamentoase, în special la pacienții cu BCI și insuficiență cardiacă.

6.6.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții diabetici

Strategia terapeutică la pacienții diabetici			
Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Tratamentul antihipertensiv este obligatoriu la pacienții diabetici cu TAS ≥160 mmHg, dar se recomandă inițierea acestuia și la TAS ≥140 mmHg.	I	A	275, 276 290-293
Se recomandă o țintă terapeutică a TAS <140 mmHg la pacienții diabetici.	I	A	270,275, 276,295
Se recomandă o țintă terapeutică a TAD <85 mmHg la pacienții diabetici.	I	A	290, 293
Toate clasele de antihipertensive sunt recomandate și pot fi folosite la pacienții diabetici; blocanții SRA pot fi preferați, în special în prezența proteinuriei sau a microalbuminuriei.	I	A	394, 513
Este recomandat ca alegerea medicamentului antihipertensiv să ia în considerare și comorbiditățile pacientului.	I	C	-
Administrarea simultană a doi blocanți ai SRA nu este recomandată și trebuie evitată la pacienții diabetici.	III	B	433

TAD = TA diastolică; TAS = TA sistolică; SRA = sistem renină angiotensină.
[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.7 Sindromul metabolic

Sindromul metabolic este definit în mai multe moduri, în special datorită definițiilor diferite ale obezității centrale, deși o așa-zisă definiție universal valabilă a fost formulată în 2009[514]. Utilitatea clinică a conceptului de sindrom metabolic este în momentul de față controversată, în principal pentru că a fost dificil de dovedit că aduce un beneficiu suplimentar puterii de predicție a factorilor de risc individuali ce sunt incluși în acest sindom[515,516]. TA normal-înaltă și hipertensiunea arterială sunt componente posibile relativ frecvente ale sindromului metabolic[517], deși acest sindrom poate fi diagnosticat și în absența unei TA crescute. Aceasta este în concordanță cu faptul că HTA, TA normal-înaltă și hipertensiunea de halat alb sunt frecvent asociate cu circumferința crescută a taliei sau cu rezistența la insulină. Co-existența HTA cu tulburări metabolice crește riscul global iar recomandarea (vezi Secțiunea 4.2.3) de a administra medicație antihipertensivă (după o perioadă adecvată de modificări ale stilului de viață) la pacienții cu TA ≥140/90 mmHg ar trebui respectată cu mai mare atenție la pacienții hipertensivi cu tulburări metabolice. Nu există dovezi care să ateste faptul că antihipertensivele au efecte benefice asupra evenimentelor CV în sindromul metabolic asociat cu TA normal înaltă[277,278]. Acest sindrom este adesea considerat ca un status pre-diabetic, astfel încât blocanții SRA și antagoniștii de calciu sunt de preferat, din moment ce aceștia pot îmbunătăți, sau măcar nu înrăutățesc, sensibilitatea la insulină, în timp ce beta-blocantele (cu excepția beta-blocantelor vasodilatatoare)[407-409] și diureticele trebuie considerate ca o alternativă a primelor și administrate, preferabil, în doze mici. Dacă se folosesc diuretice, este de preferat asocierea unui diuretic economisitor de potasiu[409] deoarece există dovezi că hipokaliemia alterează toleranța la glucoză[518]. Modificări ale stilului de viață, în special scăderea ponderală și exercițiul fizic, sunt recomandate tuturor pacienților cu sindrom metabolic. Acestea îmbunătățesc nu numai TA, ci și componentele metabolice ale acestui sindrom și întârzie apariția DZ[369,519,520].

6.7.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții hipertensivi care asociază sindrom metabolic

Strategia terapeutică la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic			
Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Modificările stilului de viață, în special scăderea ponderală și exercițiul fizic, trebuie recomandate tuturor pacienților cu sindrom metabolic. Aceste schimbări îmbunătățesc nu numai TA, ci și componentele metabolice ale acestui sindrom și întârzie apariția DZ.	I	B	369,519, 520
Întrucât sindromul metabolic poate fi considerat ca un status "pre-diabetic", antihipertensivele care îmbunătățesc sau cel puțin nu înrăutățesc sensibilitatea la insulină, precum blocanții SRA și antagoniștii de calciu sunt de preferat. Beta-blocantele (cu excepția beta-blocantelor vasodilatatoare) și diureticele trebuie considerate ca o alternativă, de preferat în asociere cu un agent economisitor de potasiu.	II a	C	-
Se recomandă prescrierea medicamentelor antihipertensive cu atenție particulară la pacienții care asociază sindrom metabolic și TA ≥140/90 mmHg, după o perioadă adecvată de schimbări ale stilului de viață, și menținerea TA<140/90 mmHg.	I	B	141
Antihipertensivele nu sunt recomandate la pacienții cu sindrom metabolic și TA normal înaltă.	III	A	277, 278

TA = tensiune arterială; DZ = Diabet zaharat, SRA=sistem renină-angiotensină.
[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.8 Sindromul de apnee în somn

Acest subiect a fost recent subiectul unui document de consens al ESH și al Societății Europene de Pneumologie[521]. Asocierea dintre sindromul de apnee în somn și hipertensiunea arterială este bine documentată, în special în ceea ce privește hipertensiunea nocturnă. Sindromul de apnee în somn (SAS) pare să fie responsabil pentru un număr mare de cazuri de creștere a TA sau absența scăderii acesteia pe timpul nopții. Deși o serie de studii prospective au stabilit o legătură între SAS, evenimente CV fatale sau non-fatale și mortalitatea de orice cauză, această asociere pare să fie mai importantă în ceea ce privește AVC-ul decât BCI și mai puțin semnificativă dacă SAS este ușor-moderat[521].

Dacă monitorizarea variabilelor CV și respiratorii pe timpul nopții ar trebui realizată în mod sistematic la toți pacienții cu HTA rezistentă este încă o problemă ce trebuie elucidată, până în momentul de față neefectuându-se nicio analiză cost-eficacitate. În prezent, aceste metode complexe ar trebui precedate de MATA, care să arate anomaliile TA pe timpul nopții, sau de oximetria nocturnă. Datorită legăturii dintre obezitate și SAS, scăderea ponderală și exercițiul fizic trebuie recomandate sistematic tuturor pacienților, deși, din păcate, nu este disponibil nici un studiu mare, controlat în această direcție[521].

Terapia CPAP (*Continuous, positive airway pressure*) este o metodă foarte bună de scădere a SAS, totuși, pe baza a patru meta-analize, efectul CPAP asupra TA ambulatorie este foarte mic, respectiv o scădere a acesteia de 1-2 mmHg[522-525]. Aceasta poate fi explicată prin lipsa aderenței la această procedură complexă sau o perioadă de urmărire relativ scurtă, deși un studiu recent cu o perioadă de urmărire mai mare de 3 ani nu a găsit nici o diferență în ceea ce privește TA sau folosirea medicației antihipertensive între pacienții cu SAS care au continuat sau care au întrerupt terapia cu CPAP[526]. Totuși, două studii prospective recente au demonstrat că: (i) pacienții normotensivi cu SAS au prezentat risc mai mare de a dezvolta HTA pe parcursul a 12 ani de urmărire și că (ii) riscul apariției HTA la pacienții supuși terapiei CPAP este mai scăzut[528], deși beneficiul se pare că a fost limitat la cei cu somnolență diurnă[527].

În concluzie, în ciuda potențialului efect asupra stării de sănătate a SAS, studiile terapeutice bine conduse sunt încă puține. Cele mai importante întrebări care necesită răspuns rapid sunt dacă SAS într-adevăr crește riscul CV în hipertensiunea arterială și dacă terapia de corectare a SAS efectuată pe termen lung determină reducerea TA și a evenimentelor CV[529].

6.9 Nefropatia diabetică și non-diabetică

În cadrul studiilor observaționale, relația dintre TA și progresia BCR, precum și incidența ESRD este direct proporțională și progresivă[530]. De asemenea, în rândul populației de sex masculin din Japonia, TA normal înaltă a fost asociată cu o prevalență mai mare a BCR[531]. Totodată, într-o meta-analiză a unor studii de intervenție la pacienții cu nefropatie non-diabetică, progresia BCR s-a corelat cu TA obținută, cu o progresie mai lentă în cazul pacienților tratați cu o valoare a TAS între 110 și 119 mmHg[532]. Din păcate (vezi Secțiunea 4.3.4.3), aceste date observaționale nu sunt susținute de rezultatele a trei studii în cadrul cărora, pacienții cu BCR au fost randomizați către o valoare scăzută (<125-130 mmHg) sau crescută (<140 mmHg) a TA[304-306]. S-a observat astfel că nu există nici o diferență în ceea ce privește afectarea renală sau mortalitatea între cele două categorii de pacienți, excepție făcând două din aceste studii în care la pacienții randomizați inițial către o valoare scăzută a TA s-a observat un număr mai scăzut de ESRD sau deces cu condiția ca proteinuria să fie prezentă[307,308,313]. La pacienții cu afectare renală diabetică sau non-diabetică, TAS ar trebui scăzută <140 mmHg, iar în cazul celor care prezintă proteinurie, valori sub <130 mmHg ar putea fi stabilite ca țintă, cu condiția ca RFGe să fie monitorizată.

La pacienții cu ESRD aflați într-un program de dializă, o meta-analiză recentă a evidențiat reducerea evenimentelor CV, mortalitatea de cauză CV și cea de orice cauză prin scăderea valorilor TAS și TAD[533]. Totuși, nu au fost furnizate informații legate de valoarea absolută a valorilor tensionale obținute, iar reducerea mortalității s-a observat doar în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă. Prin urmare nu se poate oferi o recomandare privind valorile TA țintă în aceste cazuri.

Reducerea proteinuriei (atât microalbuminuria cât și proteinuria francă) este recunoscută ca țintă terapeutică, din moment ce mai multe RCT-uri au arătat că modificări în excreția urinară a proteinelor reprezintă un factor predictor pentru evenimente adverse renale și CV[534-536]. Încă o dată însă, lipsesc dovezile solide din studii care să compare prognosticul CV și renal între grupuri randomizate spre o reducere mai mult sau mai puțin agresivă a proteinuriei. Mai multe studii au arătat clar că blocanții SRA sunt mai eficienți în reducerea[513,537] sau prevenirea[329,538] albuminuriei decât placebo sau alte antihipertensive la pacienții cu nefropatie diabetică sau non-diabetică sau la cei cu BCI. Nici unul dintre aceste studii nu a avut suficientă putere statistică pentru a evalua efectele asupra prognosticului CV.

Atingerea țintelor terapeutice în HTA presupune, de obicei, utilizarea de combinații, iar blocanți ai SRA ar trebui adăugați altor agenți antihipertensivi. O sub-analiză a studiului ACCOMPLISH a evidențiat că asocierea unui IECA la un antagonist de calciu, mai degrabă decât a unui diuretic tiazidic, este mult mai eficientă în prevenirea dublării valorii creatininei serice sau a ESRD, dar mai puțin eficientă în prevenirea proteinuriei[539]. După cum s-a menționat în Secțiunea 6.6, asocierea a doi blocanți ai SRA, deși potențial mai eficientă în reducerea proteinuriei, nu este recomandată[433,463]. Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi nu sunt recomandați în BCR, mai ales în combinație cu un blocant al SRA, deoarece există riscul unei scăderi sem-

nificative a funcției renale și a dezvoltării hiperkaliemiei[540]. Diureticele de ansă sunt preferate celor tiazidice dacă valoarea creatininei serice este de 1,5 mg/dL sau dacă RFGe este <30 ml/min/1,73 m^2.

6.9.1 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții hipertensivi care asociază nefropatie

Strategia terapeutică la pacienții hipertensivi cu nefropatie

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Trebuie luată în considerare scăderea TA <140mmHg.	IIa	B	303, 313
În prezența proteinuriei, se poate lua în considerare scăderea TAS <130mmHg, cu condiția ca modificările în RFGe să fie monitorizate.	II b	B	307, 308, 313
Blocanții SRA sunt mai eficienți în reducerea albuminuriei dacât alte antihipertensive, motiv pentru care sunt indicați tuturor pacienților hipertensivi cu microalbuminurie și proteinurie.	I	A	513, 537
Atingerea unor valori țintă ale TA necesită adesea combinații medicamentoase și este recomandată asocierea unui blocant al SRA cu alți agenți antihipertensivi.	I	A	446
Combinarea a doi blocanți ai SRA nu este recomandată, deși sunt potențial mai eficienți în scăderea proteinuriei.	III	A	331, 433, 463
Antagoniștii aldosteronului nu sunt recomandați în BCR, mai ales în combinație cu un blocant al SRA, deoarece există riscul unei scăderi semnificative a funcției renale și a dezvoltării hiperkaliemiei.	III	C	-

TA = tensiune arterială; TAS = TA sistolică; BCR = boală cronică renală; RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată; SRA = sistem renină angiotensină.
[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.9.2 Boala cronică de rinichi stadiul 5D

Hipertensiunea este foarte frecvent prezentă la pacienții hemodializați și are implicații majore pentru supraviețuire. Recomandări detaliate privind managementul HTA la acești pacienți sunt disponibile în ghidurile societăților de nefrologie, motiv pentru care vom face doar câteva precizări generale în acest paragraf. În primul rând, măsurarea corectă a TA este esențială pentru managementul acestor pacienți. Totuși, valoarea TA pre-hemodializă nu reflectă în mod fidel valorile medii ale TA ale pacientului. Astfel, problema modului și a momentului măsurătorilor TA este în mod particular importantă, existând dovezi clare pentru superioritatea auto-măsurării TA la domiciliu față de evaluarea TA în perioada pre-dializă. În al doilea rând, valorile țintă ale TA la pacienții hemodializați nu au fost încă clar stabilite. O problemă particulară o reprezintă modificările mari în balanța hidro-sodată ceea ce fac TA în mod special foarte variabilă și faptul că magnitudinea reducerii TA poate depinde de prezența complicațiilor precum cardiomiopatia mai degrabă decât controlul medicamentos al TA. În al treilea rând, toate medicamentele antihipertensive, cu excepția diureticelor pot fi folosite în cazul acestor pacienți, în doze stabilite în funcție de stabilitatea hemodinamică, precum și de capacitatea medicamentului de a fi dializat. Medicamente care influențează modificările homeostatice ca răspuns la depleția de volum (deja sever alterate în insuficiența renală) ar trebui evitate pentru a minimiza riscul de hipotensiune în timpul reducerii rapide și intensive a volumului sanguin ce rezultă din procesul de dializă. Există puține trialuri randomizate și controlate la pacienți hemodializați, motiv pentru care se consideră că acestea ar trebui încurajate. Dializa pe durată mai lungă sau la intervale mai mici de timp poate rezolva probleme hemodinamice asociate restricției de sare și timpului scurt de dializă[541].

6.10 Patologia cerebrovasculară

6.10.1 Accidentul vascular cerebral

Managementul TA în faza acută a AVC este un subiect în continuă dezbatere. Rezultatul unui studiu restrâns *Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) sugerează un posibil beneficiu obținut prin administrarea lisinoprilului sau atenololului în cazul pacienților cu AVC acut și TA >160 mmHg[542]. De asemenea, studiul *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival* (ACCESS)[543] sugerează beneficiul candesartanului administrat timp de 7 zile după AVC acut. Această din urmă ipoteză a fost testată în studiul *Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute STroke* (SCAST) care a înrolat mai mult de 2000 de pacienți cu AVC în faza acută[544]. SCAST a avut rezultate neutre în ceea ce privește prognosticul funcțional și evenimentele CV, inclusiv AVC recurente, și nici nu a putut identifica un subgrup pentru care beneficiul să fie notabil. Un review recent realizează o actualizare utilă în acest domeniu dificil[545].

6.10.2 Prezența AVC sau AIT în antecedente

Subcapitolele 4.2.6 și 4.3.4.2 au menționat trei trialuri clinice randomizate importante controlate placebo despre tratamentul antihipertensiv la pacienții cu AVC sau AIT recent (însă nu acut)[279,296,297], care oferă întrucâtva dovezi contradictorii. Nu există încă dovezi care să susțină că AVC recurent poate fi prevenit prin inițierea tratamentului atunci când TA se află la limita de sus a normalului, așa cum nu există dovezi care să susțină beneficiul scăderii TA <130 mmHg.

Deoarece prevenția AVC este cel mai important beneficiu al tratamentului antihipertensiv, aspect observat în majoritatea studiilor randomizate, controlate folosind diferite scheme terapeutice, orice regim tera-

peutic este acceptat pentru prevenția AVC atâta timp cât TA este scăzută eficient. Meta-analize și meta-regresii sugerează că antagoniștii de calciu ar putea avea o eficiență ușor mai mare în prevenția AVC-ului[284,395,421], însă cele două studii pozitive vizând prevenția secundară a AVC-ului au folosit un diuretic sau un diuretic în combinație cu un IECA[279,296]. O protecție cerebrovasculară superioară a fost raportată și în cazul blocanților receptorilor de angiotensină comparativ cu o varietate de alte medicamente, în studii individuale și meta-analize[547,548].

6.10.3 Disfuncția cognitivă și leziuni ale substanței albe

Importanța hipertensiunii în predicția demenței vasculare a fost confirmată într-un studiu recent observațional, bine condus, efectuat în Japonia, însă dovezile legate de efectele scăderii TA sunt puține și neclare. Informațiile adiționale aduse de un sub-studiul al HYVET legat de cogniție la persoanele octogenare hipertensive au fost puține din cauza duratei inadecvate de urmărire, iar o meta-analiză consecutivă a arătat un beneficiu foarte limitat. Se impune efectuarea de studii pentru prevenția disfuncției cognitive și întârzierea apariției demenței odată ce disfuncția cognitivă s-a instalat. Deși leziunile de substanță albă (hipersemnal la examinarea IRM) sunt asociate cu risc crescut de AVC, declin cognitiv și demență (vezi Secțiunea 3.7.5), nu există aproape nicio informație disponibilă legat de capacitatea medicației antihipertensive de a modifica evoluția acestora. Un mic sub-studiu al PROGRESS și un studiu recent observațional prospectiv sugerează că ar putea fi posibilă prevenția apariției zonelor de hipersemnal ale substanței albe pe IRM prin scăderea TA, însă această ipoteză trebuie verificată într-un studiu randomizat, controlat, extins.

6.10.4 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu boli cerebrovasculare

Strategia terapeutică la pacienții hipertensivi cu boli cerebrovasculare

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Nu este recomandată administrarea medicației antihipertensive pe parcursul primei săptămâni după AVC acut, deși în prezența unor valori ale TAS foarte mari, decizia se va judeca în context clinic.	III	B	544,545
Tratamentul antihipertensiv este recomandat pacienților hipertensivi cu istoric de AVC sau AIT, chiar și atunci când TAS este în intervalul 140-159 mmHg.	I	B	280,296
La pacienții hipertensivi cu AVC sau AIT în antecedente ar trebui luată în considerare ca țintă terapeutică o valoare a TAS <140 mmHg.	IIa	B	280,296,297
Pentru pacienți hipertensivi vârstnici cu istoric de AVC sau AIT pot fi luate în considerare valori țintă ceva mai mari pentru TAS.	IIb	B	141,265
Orice schemă terapeutică este recomandată pentru prevenția AVC atâta timp cât TA este scăzută eficient.	I	A	284

TA = tensiune arterială; TAS = tensiune arterială sistolică, AIT = accident ischemic tranzitor, AVC=accident vascular cerebral

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.11 Boala cardiacă

6.11.1 Boala cardiacă ischemică

Mai mulți factori de risc sunt asociați cu BCI, însă nivelul TA cuprins într-un interval larg este unul din cei mai importanți factori, cu o asociere mai puternică la valori ale TAS peste 140 mmHg. Studiul INTERHEART (*The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 countries*) a demonstrat că aproximativ 50% din riscul atribuibil în populație de IMA poate fi explicat prin profilul lipidic, 25% fiind explicabil prin prezența hipertensiunii. Mai mulți factori de risc pentru BCI, în special TAS și TAD, sunt puternic legați de IMC[554], ceea ce atrage atenția asupra necesității urgente de a opri riscul de creștere a prevalenței obezității în populația generală.

Subcapitolele 4.2.6 și 4.3.4.2 au menționat că RCT-urile ce evaluează tratamentul antihipertensiv nu aduc dovezi consistente care să susțină ca țintă terapeutică TAS <130 mmHg la pacienții hipertensivi cu BCI manifestă, așa cum nu există dovezi care să indice inițierea tratamentului antihipertensiv în HTA normal înaltă. Dimpotrivă, o parte din analizele corelative ce au ridicat suspiciunea legată de existența unei relații de tip curba J între TA atinsă și prognosticul cardiovascular, au inclus o proporție mare de bolnavi cu BCI[317,318,322,323] și nu este lipsit de temei să considerăm că, dacă o relație tip curba J apare, ar putea apărea cu precădere în cazul pacienților cu boală coronariană obstructivă. Reco-

mandarea de a scădea TA <140 mmHg este întărită indirect de rezultatele unei analize post-hoc aparținând studiului International Verapamil SR/T Trandolapril (INVEST) (ce a examinat toți pacienții cu BCI) care au arătat o relație inversă între incidența evenimentelor și controlul TAS (adică <140 mmHg) de-a lungul vizitelor de urmărire[436].

În ceea ce privește schema optimă de tratament antihipertensiv, există dovezi care atestă beneficiul beta-blocantelor după un IMA recent[284], situație în care și IECA s-au dovedit eficiente[555,556]. Ulterior, orice medicament antihipertensiv poate fi folosit. Beta - blocantele și antagoniștii de calciu sunt de preferat în caz de angină, cel puțin din considerente simptomatice.

6.11.2 Insuficiența cardiacă

Hipertensiunea reprezintă factorul de risc atribuibil principal pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, care este astăzi o complicație secundară a HTA aproape la fel de frecventă ca și AVC[557]. Prevenirea apariției insuficienței cardiace este cel mai mare beneficiu asociat utilizării medicației antihipertensive inclusiv la cei foarte vârstnici[287]. Acest efect a fost observat în cazul utilizării diureticelor, beta-blocantelor, IECA și blocanților receptorilor angiotensinei (BRA), antagoniștii de calciu fiind aparent mai puțin eficienți în trialurile comparative, cel puțin în cele în care ele au înlocuit un diuretic[395]. În studiul ALLHAT, un IECA s-a dovedit a fi mai puțin eficient decât un diuretic, dar protocolul de studiu implică oprirea inițială a terapiei diuretice astfel încât creșterea ușoară a episoadelor de insuficiență cardiacă ar putea fi rezultatul acestei întreruperi. În studiul *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes* (PROFESS) și trialul *Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND), un blocant al receptorilor angiotensinei nu a redus rata de spitalizări pentru insuficiență cardiacă sub nivelul întâlnit în grupul placebo (la care tratamentul a constat în agenți fără efecte pe SRA), iar în ONTARGET, un BRA a apărut ca fiind mai puțin eficient (nesemnificativ statistic) decât un IECA.

În timp ce istoricul de hipertensiune este frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă, valorile tensionale crescute pot dispărea atunci când apare disfuncția sistolică a VS. Nu au fost efectuate RCT la acești pacienți cu intenția specifică de a testa efectele reducerii TA (în cele mai multe din trialurile ce evaluează terapii antihipertensive, pacienții cu insuficiență cardiacă au fost de obicei excluși). La acești pacienți, dovezile care susțin administrarea de beta-blocante, IECA, BRA și antagoniști de receptor mineralocorticoid au fost obținute din studii în care acești agenți țînteau corectarea suprastimulării cardiace de către sistemul simpatic și SRA, mai degrabă decât scăderea TA (și, întradevăr, în cazul unora dintre aceste trialuri, modificările TA nu au fost raportate)[411]. Într-o meta-analiză a 10 studii observaționale prospective la pacienți cu insuficiență cardiacă, o valoare mai crescută a TAS a fost asociată cu un prognostic mai bun[559].

Hipertensiunea este mai frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție VS prezervată. Însă, în trialuri prognostice ce au inclus în mod special astfel de pacienți, puțini prezentau HTA necontrolată, probabil pentru că primeau deja un număr important de agenți antihipertensivi. Într-unul dintre aceste studii, *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I - PRESERVE)[560], irbesartanul, un blocant al receptorului de angiotensină nu a scăzut evenimentele cardiovasculare comparativ cu placebo. Totuși, medicația randomizată a fost adăugată în vederea optimizării terapiei antihipertensive (incluzând 25% de IECA), iar TA inițială a fost de doar 136/76 mmHg, întărind și mai mult întrebarea privind existența unui beneficiu adițional la scăderea TAS mult sub 140 mmHg.

6.11.3 Fibrilația atrială

Hipertensiunea este cea mai frecventă patologie care însoțește fibrilația atrială, atât în Europa cât și în SUA[561]. Chiar și TA normal înaltă este asociată cu apariția FiA[562], iar HTA este probabil un factor declanșator reversibil[154]. Legătura între HTA și medicația antihipertensivă pe de o parte și FiA pe de altă parte, a fost discutată recent într-un document publicat de unul din grupurile de lucru ale ESH[563].

Pacienții hipertensivi cu FiA ar trebui evaluați pentru riscul tromboembolic utilizând scorul menționat în ghidurile ESC recente, și, în cazul în care nu există nicio contraindicație, majoritatea ar trebui să primească terapie anticoagulantă orală cu scopul de a preveni AVC sau alte evenimente embolice[564,565]. Tratamentul actual se bazează pe antagoniști de vitamin K, dar medicamentele noi precum inhibitorii direcți de trombină (dabigatran) sau inhibitorii de factor Xa (rivaroxaban, apixaban) s-au dovedit a fi non-inferiori și, uneori, chiar superiori warfarinei[561,563]. Aceste noi terapii sunt promițătoare, deși valoarea lor în afara studiilor clinice rămâne să fie demonstrată. La pacienții sub tratament anticoagulant, controlul adecvat al TA are beneficiul suplimentar de a scădea evenimentele hemoragice[566].

Majoritatea pacienților prezintă o alură ventriculară rapidă în timpul FiA. Astfel, beta-blocantele și antago-

niștii de calciu non-dihidropiridinici sunt recomandate ca tratament antihipertensiv la pacienții cu FiA și frecvență ventriculară crescută.

Printre consecințele FiA se numără: creșterea mortalității globale, a AVC, a insuficienței cardiace și a spitalizărilor; prin urmare, este de dorit prevenția sau întârzierea apariției FiA[154]. Analize secundare ale trialurilor pe pacienții cu HVS și HTA au arătat că blocanți ai receptorilor angiotensinei (losartan, valsartan) sunt mai eficienți decât beta-blocantele (atenolol) sau antagoniștii de calciu (amlodipina) în a preveni primul episod de FiA, în concordanță cu rezultatele analizelor similare ale pacienților cu insuficiență cardiacă[567-571]. Aceste rezultate nu au fost confirmate de unele studii mai recente precum PRoFESS și TRANSCEND[297,558] pe pacienți cu risc crescut și boală aterosclerotică stabilită, iar irbesartanul nu a îmbunătățit supravietuirea la pacienții cu FiA permanentă în studiul *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE I)[572]. Blocanții receptorilor angiotensinei nu au prevenit apariția episoadelor recurente de FiA paroxistică sau persistentă conform studiilor *Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation* (CAPRAF)[573], *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation* (GISSI-AF)[574] și *AngioTensin II Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation* (ANTIPAF)[575]. Având în vedere heterogenitatea datelor disponibile, a fost sugerată ideea că efectul benefic al blocanților receptorilor angiotensinei ar putea fi limitat la prevenția apariției episoadelor de FiA la pacienții hipertensivi cu boală cardiacă structurală precum HVS sau disfuncție ventriculară stângă, sau cu risc crescut global dar fără antecedente de FiA[568,576]. La pacienții cu insuficiență cardiacă, beta-blocantele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi pot de asemenea preveni FiA[577,578].

Ideea este indirect susținută de rezultatele derivate dintr-o bază de date a medicilor generaliști din Marea Britanie de aproximativ 5 milioane de pacienți, care au arătat că IECA și blocanții receptorilor angiotensinei au fost asociați cu un risc mai scăzut de a dezvolta FiA comparativ cu antagoniștii de calciu. Același lucru a fost demonstrat și pentru beta-blocante în insuficiența cardiacă. Prin urmare, aceste medicamente pot fi considerate de primă intenție în cazul pacienților hipertensivi cu AOT, cu scopul de a preveni apariția FiA.

6.11.4 Hipertrofia de ventricul stâng

Reactualizarea ghidului de hipertensiune a ESH din 2009 rezumă dovezile care argumentează de ce HVS, în special cea de tip concentric, este asociată cu risc cardiovascular mai mare de 20% pe o durată de 10 ani (adică risc cardiovascular înalt)[141]. Un număr de studii mai mici, dar în special studiul LIFE[330] au raportat că reducerea HVS este în strânsă legătură cu scăderea TA. Pentru reduceri similare ale TA, blocanții de receptor de angiotensină, IECA și antagoniștii de calciu s-au dovedit mai eficienți în regresia HVS decât beta-blocantele, în cadrul studiilor comparative randomizate. În studiul LIFE, care a inclus numai pacienți hipertensivi cu HVS, scăderea terapeutică a masei VS a fost în strânsă legătură cu reducerea numărului evenimentelor cardiovasculare[261]. Acest subiect este discutat în continuare în secțiunea 8.4.

6.11.5 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu boală cardiacă

Strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu boală cardiacă

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
La pacienții hipertensivi cu BCI ar trebui luată în considerare o țintă a TAS <140 mmHg.	IIa	B	141,625
La pacienții hipertensivi cu IMA recent sunt recomandate beta-blocantele. În cazul altor forme de BCI, orice tratament antihipertensiv poate fi folosit dar beta-blocantele și antagoniștii de calciu sunt de preferat din considerente simptomatice (angor).	I	A	284
Diureticele, beta-blocantele, IECA, blocanții receptorilor angiotensinei și/sau antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi sunt recomandate la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție severă de VS pentru a reduce mortalitatea și spitalizările.	I	A	411
Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu FE păstrată nu există nicio dovadă că terapia antihipertensivă per se sau un anumit medicament ar aduce vreun beneficiu. Totuși, la acești pacienți, precum și la cei hipertensivi cu disfuncție sistolică, scăderea TAS la 140 mmHg ar trebuie luată în considerare. De asemenea, tratamentul ghidat spre reducerea simptomatologiei (congestia cu diuretice, frecvența cardiacă crescută cu BB, etc.) ar trebui luat în considerare.	IIa	C	-
IECA și blocanții receptorilor angiotensinei (și beta-blocantele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi dacă se asociază și insuficiența cardiacă) ar trebui luate în considerare ca tratament antihipertensiv la pacienții cu risc de a dezvolta FiA nouă sau recurentă.	IIa	C	-
Se recomandă ca toți pacienții cu HVS să primească tratament antihipertensiv.	I	B	458
Pentru pacienții cu HVS ar trebui luată în considerare inițierea tratamentului cu unul dintre medicamentele care au dovedit un efect superior de reducere a HVS: IECA, blocanții receptorilor angiotensinei și BCC.	IIa	B	580

IECA = inhibitor de enzimă de conversie; BCI = boală cardiacă ischemică; FE = fracție de ejectie; VS = ventricul stâng; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; TAS = tensiune arterială sistolică, IMA = infarct miocardic acut, BB = beta-blocant, BCC = antagonist de calciu, FiA = fibrilație atrială.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.12 Ateroscleroza, arterioscleroza și boala arterială periferică

6.12.1 Ateroscleroza carotidiană

Ghidul ESH/ESC din 2007 a concluzionat că progresia aterosclerozei carotidiene poate fi încetinită prin scăderea TA[2], dar antagoniștii de calciu au o eficiență mai mare decât diureticele și beta blocantele[186], iar IECA sunt superioare diureticelor[581]. Puține date sunt disponibile referitor la posibilul efect superior al antagoniștilor de calciu asupra IMT carotidian comparativ cu blocanții SRA.

6.12.2 Rigiditatea arterială crescută

Toate medicamentele antihipertensive scad rigiditatea arterială întrucât scăderea TA reduce sarcina asupra componentei rigide a peretelui arterial ducând la o scădere pasivă a velocității undei pulsului (PWV). O meta-analiză recentă și o meta-regresie a RCT a arătat că IECA și blocanții receptorilor angiotensinei scad velocitatea undei de puls. Totuși, din cauza lipsei unor RCT de înaltă calitate și cu putere statistică adecvată, nu este clar dacă ei sunt superiori altor agenți antihipertensivi în efectul lor asupra rigidității arteriale. Capacitatea blocanților SRA de a reduce rigiditatea arterială evaluată prin măsurarea PWV pare a fi independentă de efectul lor de reducere a TA[282-284]. Cu toate acestea, deși combinația amlodipină-valsartan a scăzut TA centrală mai eficient decât combinația amlodipină-atenolol, în studiul *Amlodipine–Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination* (EXPLOR), ambele combinații au scăzut velocitatea undei pulsului cu 0,95 m/s, fără diferențe semnificative de-a lungul celor 24 de săptămâni de desfășurare a studiului[399]. De asemenea, într-un studiu randomizat la pacienți cu TA ușoară-moderată, beta-blocantul vasodilatator de tip nebivolol a scăzut presiunea pulsului central mai mult decât beta-blocantul non-vasodilatator de tip metoprolol după un an de tratament, deși nu s-au înregistrat modificări în ceea ce privește indexul de augmentare sau PWV carotido-femural cu niciunul din aceste medicamente[406]. Ameliorarea rigidității arteriale sub tratament medicamentos a fost demonstrată pe termen lung[585]. Într-un singur studiu, pe un număr limitat de pacienți cu boală renală cronică avansată, s-a raportat o legătură între reducerea rigidității arteriale și cea a incidenței evenimentelor cardiovasculare[586].

6.12.3 Boala arterială periferică

O analiză observațională prospectivă aparținând UKPDS arată că incidența amputațiilor asociate bolii arteriale periferice și a decesului la pacienții diabetici sunt puternic și invers proporțional asociate cu TAS obținută sub tratament medicamentos[315,587]. Alegerea agentului antihipertensiv este mai puțin importantă decât controlul efectiv al TA la pacienții cu boală arterială periferică[199]. IECA s-au dovedit eficienți într-o analiză de subgrup a peste 4000 de pacienți cu boală arterială periferică înrolați în studiul *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)[588], însă brațul aflat sub tratament cu IECA a avut TA mai mici comparativ cu brațul control.

Au existat temeri cum că utilizarea beta blocantelor la pacienții cu boală arterială periferică ar putea agrava simptomele de claudicație. Două meta-analize ale studiilor publicate efectuate pe pacienții cu boală arterială periferică și ischemie ușoară-moderată de membre, nu au confirmat asocierea între administrarea beta-blocantelor și exacerbarea simptomelor de boală arterială periferică[589,590].

Incidența stenozei de arteră renală este crescută la pacienții cu boală arterială periferică. De aceea, acest diagnostic trebuie considerat atunci când astfel de pacienți asociază HTA rezistentă[587].

6.12.4 Rezumatul recomandărilor privind strategiile terapeutice la pacienții hipertensivi cu ateroscleroză, arterioscleroză și boală arterială periferică

Strategii terapeutice la pacienții hipertensivi cu ateroscleroză, arterioscleroză și boală arterială periferică

Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Prescrierea unui BCC și IECA trebuie luată în considerare în prezența aterosclerozei carotidiene întrucât acești agenți și-au dovedit superioritatea asupra întârzierii progresiei aterosclerozei comparativ cu diureticele sau beta-blocantele.	IIa	B	186,581
La pacienții hipertensivi cu velocitatea undei pulsului peste 10 m/s, orice medicament antihipertensiv poate fi ales atâta timp cât se obține scăderea TA <140/90 mmHg și menținerea constantă sub aceste valori.	IIa	B	138,582, 586
Tratamentul antihipertensiv este recomandat la pacienții hipertensivi cu BAP pentru a atinge o valoare țintă <140/90 mmHg dat fiind riscul crescut de IMA, AVC, insuficiență cardiacă și deces.	I	A	284
Deși este necesară o urmărire atentă, beta-blocantele pot fi luate în considerare pentru tratamentul HTA la pacienții hipertensivi cu boală arterială periferică, având în vedere că utilizarea lor nu pare să fie asociată cu exacerbarea simptomelor de BAP.	IIb	A	589,590

IECA = inhibitor de enzimă de conversie; BCC = antagonist de calciu, TA = tensiune arterială, HTA = hipertensiune arterială, BAP = boala arteriala periferică; IMA = infarct miocardic acut; AVC = accident vascular cerebral.

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.13 Disfuncția sexuală

Disfuncția sexuală apare mai frecvent la persoanele hipertensive, însă datele disponibile au în vedere

în principal sexul masculin. Disfuncția erectilă este considerată un factor de risc CV independent și un indicator diagnostic timpuriu pentru afectarea clinică sau asimptomatică de organ țintă[591]. Prin urmare, o anamneză completă ar trebui să conțină întrebări legate de disfuncția sexuală. Modificarea stilului de viață ar putea ameliora disfuncția erectilă[592]. Comparativ cu agenții antihipertensivi mai vechi, cei noi (blocanți ai receptorilor angiotensinei, IECA, antagoniștii de calciu și beta-blocantele vasodilatatoare) au efecte neutre sau chiar benefice pe funcția erectilă[593]. Inhibitorii de fosfodiesterază-5 pot fi administrați în siguranță pacienților hipertensivi, chiar și celor aflați în tratament plurimedicamentos antihipertensiv (cu excepția posibilă a alfa-blocantelor și în absența nitraților) și pot îmbunătăți aderența la tratamentul antihipertensiv[595]. Studiile legate de efectele HTA și ale tratamentului antihipertensiv la sexul feminin sunt la debut și trebuie încurajate[596].

6.14 Hipertensiunea rezistentă

Hipertensiunea este definită ca rezistentă la tratament în orice situație în care strategia terapeutică care include modificări adecvate ale stilului de viață plus un diuretic și alți doi agenți antihipertensivi aparținând la două clase diferite (dar nu neapărat un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi), administrate în doze adecvate, nu reușește să scadă TAS și TAD la mai puțin de 140 și respectiv 90 mmHg. În funcție de populația examinată și de magnitudinea screening-ului medical al pacienților, prevalența HTA rezistente a fost raportată a fi între 5-30% din totalul populației hipertensive, dar probabil prevalența adevărată este mai mică de 10%. HTA rezistentă este asociată cu un risc înalt de evenimente CV și renale[597-600].

Hipertensiunea rezistentă poate fi reală sau doar aparentă sau falsă. O cauză frecventă de hipertensiune pseudo-rezistentă este reprezentată de lipsa aderenței la tratament, fenomen foarte bine cunoscut care este frecvent responsabil de controlul inadecvat al valorilor tensionale în rândul populației hipertensive din întreaga lume. Lipsa de control al valorilor tensionale poate fi de asemenea cauzată de: (i) prezența unei reacții de stress la manevra de măsurare a TA, cu creșterea valorilor TA de cabinet (dar nu a celor din afara acestuia), (ii) utilizarea unei manșete prea mici cu compresie inadecvată a vaselor și de (iii) pseudo-hipertensiune precum în cazul rigidității arteriale importante (mai frecventă la vârstnici, mai ales în cazul celor cu artere intens calcificate) care nu permite compresia arterei brahiale.

Adevărata hipertensiune rezistentă la tratament poate fi consecința: (i) stilului de viață precum obezitatea sau creșterea ponderală excesivă, consumului excesiv de alcool (chiar și sub forma de consum excesiv la ocazii) sau a consumului crescut de sare care contracarează efectele medicamentelor antihipertensive prin vasoconstricție sistemică, retenție de apă și sare, iar în cazul persoanelor obeze, prin efectul stimulator al sistemului simpatic de creștere a rezistenței la insulină și niveluri ridicate ale insulinei; (ii) consumul cronic de substanțe vasopresoare sau care cresc retenția de sodiu; (iii) sindromul de apnee în somn (frecvent, însă nu întotdeauna asociat cu obezitatea)[521], posibil pentru că hipoxia nocturnă, stimularea chemoreceptorilor și privarea de somn pot avea efecte vasoconstrictoare de lungă durată; (iv) forme de HTA secundare nediagnosticate și (v) afectare de organ țintă severă și ireversibilă, în special atunci când implică afectare renală sau conduce la creșterea marcată a raportului perete arteriolar/lumen sau la reducerea distensibilității arterelor mari.

O evaluare corectă a hipertensiunii rezistente necesită informații detaliate despre istoricul pacientului (inclusiv stilul de viață), un examen clinic minuțios și analize de laborator pentru a depista factorii de risc asociați, afectarea de organ țintă și modificări ale metabolismului glucidic, precum și a disfuncției renale avansate care contracarează - prin intermediul retenției de sodiu -efectul tratamentului antihipertensiv. Posibilitatea existenței unei HTA secundare trebuie avută în vedere întotdeauna: hiperaldosteronismul primar poate fi mai frecvent decât se credea în trecut[601], iar stenoza de arteră renală de etiologie aterosclerotică s-a demonstrat a fi destul de comună în rândul vârstnicilor. MATA/24 ore ar trebui efectuată de rutină nu numai pentru a exclude falsa rezistență, dar și pentru a evalua mai fidel valorile tensionale crescute și efectul corespunzător modificărilor tratamentului[598,602].

În practica curentă, identificarea aderenței scăzute la tratament poate fi o sarcină dificilă întrucât (i) informațiile oferite de pacient pot fi înșelătoare și (ii) mijloacele prin care se apreciază obiectiv aderența la tratament au o aplicabilitate scăzută în practica de zi cu zi. Un stil de viață nesănătos poate constitui un indiciu la fel cum ar putea și o părere negativă exprimată de pacient vis-a-vis de medicamente în general. În ultimă instanță, medicul ar putea opri orice medicație pentru a reîncepe cu o schemă de tratament mai simplă, sub supraveghere medicală atentă.

Chiar dacă hipertensiunea rezistentă poate răspunde la creșterea dozei de diuretic, majoritatea pacienților cu acest diagnostic vor necesita administrarea a mai mult de 3 medicamente. Analize de sub-grup din trialuri cli-

nice mari și studii observaționale, au adus dovezi care susțin că toate clasele terapeutice cu mecansim de acțiune parțial sau total diferit față de cel al triplei terapii deja existente pot scădea TA la cel puțin o parte dintre pacienții cu HTA rezistentă[603]. S-a observat un răspuns favorabil la utilizarea medicamentelor din clasa diureticelor antialdosteronice, precum spironolactona, chiar și la doze mici (25-50 mg/zi) sau eplerenona, la alfa–1 blocante de tip doxazosin sau la creșterea suplimentară a dozelor de diuretic[604-608], diureticele de ansă înlocuind tiazidicele sau clortalidona în cazul disfuncției renale. Întrucât volumul sanguin circulant poate fi crescut în HTA refractară[609], amiloridul poate potența efectul diureticului tiazidic sau tiazid-like deși folosirea lui poate favoriza hiperkalemia motiv pentru care nu se recomandă la pacienții cu RFG sever scăzută. Răspunsul TA la spironolactonă sau eplerenonă poate fi explicat prin nivelul plasmatic crescut de aldosteron care însoțește frecvent HTA rezistentă, fie pentru că secreția de aldosteron scapă scăderii timpurii asociată blocadei SRA[610], fie datorită hiperaldosteronismului primar nediagnosticat.

În contradicție cu un studiu precedent[611], antagoniștii de endotelină nu s-au dovedit eficienți în scăderea adecvată a TA în hipertensiunea rezistentă, iar folosirea lor a fost de asemenea asociată cu o rată importantă de efecte adverse[612]. Noi medicamente hipotensoare (donori de oxid nitric, antagoniști de vasopresină, inhibitori neutri de endopeptidaze, inhibitori ai sintezei de aldosteron, etc.) sunt în faze inițiale de cercetare[613]. În momentul de față, nu există o altă nouă abordare a tratamentului medicamentos în HTA rezistentă.

6.14.1 Stimularea baroreceptorilor carotidieni

Recent s-a demonstrat că stimularea electrică cronică a nervilor sinusului carotidian prin intermediul unor aparate implantate conduce la scăderea TAS și TAD în cazul pacienților cu HTA refractară[614-616]. Scăderea TA a fost destul de importantă atunci când valorile inițiale au fost foarte mari, iar efectele s-au văzut inclusiv prin monitorizare ambulatorie și au persistat până la 53 de luni[615]. Totuși, studiile de urmărire pe termen lung s-au efectuat pe un număr restrâns de pacienți astfel că sunt necesare date obținute pe un număr mai mare de pacienți cu valori tensionale ridicate, neresponsivi la tratament plurimedicamentos, pentru a confirma efectul persistent al acestei proceduri. Cu toate că nu s-au raportat decât câteva reacții adverse locale rezolvabile (infecție, leziune nervoasă, durere cu origine la nivelul nervului glosofaringian), este nevoie de o bază de date mai mare pentru a stabili profilul de siguranță al acestei proceduri. În acest moment se lucrează la dezvoltarea unor noi tehnologii prin care să se poată minimiza inconvenientul legat de implantarea chirurgicală a aparatului și totodată metode prin care să se prelungească durata de viață a bateriei care îl alimentează.

6.14.2 Denervarea renală

O abordare terapeutică non-farmacologică din ce în ce mai utilizată în cazul hipertensiunii rezistente la tratament este distrugerea bilaterală a nervilor localizați de-a lungul arterei renale cu ajutorul cateterelor de ablație prin radiofrecvență introduse percutant la nivelul arterei femurale[617-621]. Raționamentul denervării renale pornește de la importanța influenței simpatice pe rezistența vasculară renală, eliberarea de renină și reabsorbția de sodiu, a tonusului simpatic crescut la nivel renal și la nivelul altor organe în cazul pacienților hipertensivi[622-624] și a efectului vasopresor al fibrelor nervoase aferente renale, efect documentat experimental pe animale[625,626]. Această procedură s-a dovedit că reduce substanțial TA de cabinet, scădere care s-a menținut la un an, iar într-un grup mai mic de pacienți, până la doi-trei ani de la momentul procedurii de denervare. S-a observat o reducere mică a TA ambulatorii sau măsurate la domiciliu și a nevoii de medicație antihipertensivă[627], în timp ce s-au obținut câteva dovezi ale unor beneficii adiționale precum scăderea rigidității vasculare, ameliorea HVS și a funcției diastolice, protecție renală și ameliorarea toleranței la glucoză[628-630].

În prezent, procedura de denervare renală este promițătoare, însă este nevoie de date suplimentare din studii comparative de lungă durată pentru a stabili cu certitudine siguranța și persistența efectului acestei proceduri comparativ cu tratamentul medicamentos optimal. Înțelegerea elementelor care conduc la succesul sau eșecul procedurii (caracteristicile pacientului sau eșecul de a obține simpatectomia renală completă) va fi de asemenea importantă pentru a evita o intervenție la pacienții cu șanse reduse de a răspunde la această terapie. Pentru mai multe detalii se poate consulta un document de consens al ESH despre denervarea renală[631].

6.14.3 Alte metode invazive

Cercetarea în acest domeniu este în dezvoltare și noi proceduri invazive sunt în studiu. Exemple sunt formare a unei fistule arterio-venoase sau decompresia neurovasculară chirugicală care s-au dovedit a scădea TA în câteva cazuri de hipertensiune sever rezistentă (posibil prin inhibarea hiperactivității simpatice centrale) dar cu atenuarea efectului după 2 ani[632]. De asemenea, sunt disponibile noi catetere capabile de a scur-

ta procedura de denervare renală sau de a realiza denervarea prin alte mijloace decât radiofrecvența, spre exemplu, prin ultrasunete.

Concluzionând, denervarea renală și stimularea baroreceptorilor carotidieni ar trebui rezervate pentru cazurile de HTA rezistentă la pacienții cu un risc în mod particular mare și numai după ce a fost bine documentată ineficiența tratamentului antihipertensiv suplimentar în a scădea TA. Indiferent de metoda folosită, va fi important să se determine dacă reducerea TA este însoțită de o scădere a incidenței evenimentelor CV având în vedere rezultatele recente din studiile FEVER și *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) care, la pacienții aflați sub tratament plurimedicamentos, au demonstrat că riscul CV: (i) a fost mai mare decât în cazul pacienților randomizați inițial să primească monoterapie și (ii) nu a scăzut ca rezultat al reducerii TA[633,634]. Acest aspect ridică întrebarea unei posibile ireversibilități a riscului care ar trebui riguros studiată.

6.14.4 Urmărirea pacienților cu hipertensiune rezistentă

Pacienții cu hipertensiune rezistentă ar trebui monitorizați îndeaproape. TA la cabinet ar trebui măsurată la intervale mici, iar TA ambulatorie cel puțin o dată pe an. Măsurarea frecventă a tensiunii la domiciliu poate fi luată în calcul, iar evaluarea structurii și funcției organelor (în special a rinichiului) ar trebui efectuată anual. Chiar dacă tratamentul antialdosteronic în doze mici a fost asociat cu un număr relativ mic de efecte adverse, utilizarea lui impune evaluarea frecventă a potasemiei și creatininei serice deoarece acești pacienți pot dezvolta rapid disfuncție renală acută sau cronică, cu atât mai mult cu cât pacientul primește tratament concomitent cu un blocant al SRA. Atât timp cât nu vor exista mai multe date legate de siguranța și eficiența pe termen lung a denervării renale și a stimulării baroreceptorilor carotidieni, aceste proceduri ar trebui efectuate doar de medicii experimentați, iar diagnosticul și urmărirea pacienților făcută în centre specializate în ceea ce privește HTA[631].

6.14.5 Rezumatul recomandărilor privind strategia terapeutică la pacienții cu hipertensiune rezistentă

Strategiile terapeutice la pacienții cu hipertensiune rezistentă			
Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Pentru pacienții cu HTA rezistentă se recomandă să se verifice dacă medicamentele existente în schema terapeutică plurimedicamentoasă au vreun efect de scădere a TA, iar în cazul în care acest efect nu există sau este minim, acestea ar trebui întrerupte.	I	C	-
Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizilor, amiloridul și alfa-1 blocantul de tip doxazosin ar trebui luate în considerare dacă nu există contraindicații.	IIa	B	604,606, 607,608
În cazul ineficienței tratamentului medicamentos, procedurile invazive precum denervarea renală sau stimularea baroreceptorilor pot fi luate în considerare.	IIb	C	-
Până vor fi disponibile mai multe dovezi legate de eficiența și siguranța denervării renale și a stimulării baroreceptorilor, se recomandă ca aceste proceduri să fie efectuate numai de medici cu experiență, iar diagnosticul și urmărirea pacienților să se facă doar în centre specializate în ceea ce privește HTA.	I	C	-
Abordarea invazivă se recomandă numai în cazul HTA rezistente adevărate, cu valori ale TAS ≥160 mmHg sau TAD ≥100 mmHg și cu valori tensionale crescute confirmate prin MATA.	I	C	-

MATA = monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale; TA = tensiune arterială;TAS = tesiune arterială sistolică; TAD = tensiune arterială diastolică; HTA = hipertensiune arterială.

[a] Clasa de recomandări.

[b] Nivelul de dovezi.

[c] Referințe ce susțin recomandările.

6.15 Hipertensiunea malignă

Hipertensiunea malignă este o urgență hipertensivă definită clinic prin prezența TA foarte crescute asociate cu afectare ischemică de organ țintă (retină, rinichi, inimă sau creier). Deși nu este o entitate frecventă, numărul absolut de cazuri noi nu s-a schimbat foarte mult în ultimii 40 de ani. Rata de supraviețuire la 5 ani după diagnosticarea HTA maligne a crescut considerabil (la o valoare aproape de 0 în urmă cu 50 de ani) posibil datorită diagnosticării mai precoce, țintelor mai mici stabilite pentru valorile tensionale și disponibilitatea unor noi clase de medicamente antihipertensive[635]. Afectarea de OT poate regresa - cel puțin parțial - sub tratament[636], însă prognosticul pe termen lung rămâne nefavorabil, mai ales în cazul în care funcția renală este sever afectată[637]. Din cauza incidenței scăzute nu există studii controlate și bine conduse care să utilizeze medicație mai nouă. Tratamentul actual se bazează pe medicamente care pot fi administrate intravenos în perfuzie și titrate astfel încât să poată acționa rapid, dar treptat pentru a nu induce hipotensiune importantă accentuând astfel ischemia de organ. Labetalolul, nitroprusiatul sodic, nicardipina, nitrații și furosemidul fac parte dintre opțiunile cel mai des folosite, însă în cazul acestor pacienți foarte gravi, tratamentul ar trebui individualizat, iar atunci când diureticele nu sunt suficiente

pentru corectarea retenției hidrice, ultrafiltrarea și dializa temporară ar putea fi utile.

6.16 Urgențe hipertensive (hypertensive "emergencies" și "urgencies")

Urgențele hipertensive imediate ("*hypertensive emergencies*") sunt definite ca și creșteri severe ale valorilor TAS sau TAD (>180 mmHg sau respectiv >120 mmHg) asociate cu afectarea iminentă sau progresivă a organelor țintă, precum: modificări neurologice importante, encefalopatie hipertensivă, infarct cerebral, hemoragie intracraniană, insuficiență ventriculară stângă acută, edem pulmonar acut, disecție de aortă, insuficiență renală sau eclampsie. Creșterea izolată dar severă a TA fără afectare acută de organ ("*hypertensive urgencies*") este frecvent asociată cu întreruperea tratamentului sau cu reducerea dozelor, precum și cu anxietatea; nu trebuie considerată o urgență imediată, dar trebuie tratată prin reintroducerea tratamentului sau creșterea dozelor, împreună cu tratamentul concomitent al anxietății. Recent s-au ridicat suspiciuni legate de posibilul efect negativ al valorilor TA maxime versus cele predominante[435]. Totuși, sunt necesare mai multe date, iar tratamentul excesiv ar trebui evitat.

Tratamentul urgențelor hipertensive imediate ("*emergencies*") depinde de forma de afectare de organ țintă asociată și poate varia de la nicio intervenție, la scăderea cu maximă atenție a TA în AVC acut (vezi secțiunea 6.10), mergând până la reducere promptă și agresivă în edemul pulmonar acut sau disecția de aortă. În majoritatea celorlaltor cazuri se recomandă o scădere promptă, dar parțială a TA, până la <25% din valoarea inițială în primele ore, continuând ulterior cu atenție. Medicamentele care trebuie folosite, inițial intravenos, apoi pe cale orală, sunt cele recomandate pentru HTA malignă (vezi Secțiunea 6.15). Toate recomandările în această patologie, mai puțin cele cu privire la AVC acut, sunt bazate pe experiență întrucât nu există studii randomizate controlate care să compare scăderea agresivă a valorilor tensionale versus scăderea convențională a TA, iar atitudinea terapeutică ar trebui individualizată.

6.17 Managementul perioperator al hipertensiunii

Prezența hipertensiunii este unul dintre principalele motive care determină amânarea intervențiilor chirurgicale, însă necesitatea instituirii acestei măsuri este un subiect controversat[638]. Evaluarea riscului total CV al candidatului pentru chirurgie ar putea fi mai importantă[639]. Un subiect frecvent dezbătut este necesitatea menținerii tratamentului antihipertensiv în perioada imediat pre-operatorie. Sistarea bruscă a tratamentului cu clonidină sau beta-blocante ar trebui evitată din cauza efectului de rebound asupra frecvenței cardiace și TA. Ambele medicamente pot fi continuate pe parcursul intervenției chirurgicale, iar în cazul în care pacientului nu i se poate administra medicația oral, betablocantele pot fi administrate intravenos, iar clonidina transdermic. Diureticele ar trebui evitate în ziua operației din cauza potențialului de a accentua efectul negativ al depleției de volum legată de intervenție. IECA și blocanții receptorilor angiotensinei ar putea fi potentați la rândul lor prin depleția de volum indusă de intervenție, motiv pentru care s-a sugerat că ei nu ar trebui administrați în ziua intervenției, iar reintroducerea lor în schema terapeutică se va face după ce se corectează volumul circulant. Creșterea valorilor TA post-chirurgical, atunci când apare, este frecvent determinată de anxietatea și durerea apărute la trezire și cedează odată ce acestea sunt tratate. Toate aceste sugestii sunt bazate numai pe experiență (clasa IIb, nivel C).

6.18 Hipertensiunea renovasculară

Stenoza arterei renale secundară aterosclerozei este relativ frecventă mai ales în rândul populației vârstnice, însă rar progresează către hipertensiune sau insuficiență renală[640]. Este discutabil dacă pacienții cu hipertensiune sau insuficiență renală pot avea un beneficiu în urma procedurilor intervenționale: în principal stentarea percutantă a arterei renale. În vreme ce există dovezi convingătoare (chiar dacă provin din studii fără lot control) în favoarea acestor intervenții la pacienții tineri (în special de sex feminin) cu HTA necontrolată în contextul displaziei fibromusculare (succes în 82-100% cazuri, restenoză în 10-11% cazuri[641]) (clasa IIa, nivel B), pentru hipertensiunea renovasculară aterosclerotică datele sunt foarte controversate. Două studii retrospective au raportat beneficii (nu și asupra mortalității) la pacienții cu stenoză bilaterală de artere renale complicată cu episoade recurente de insuficiență cardiacă acută[642]. În toate celelalte situații de stenoză de artere renale, controversa legată de beneficiul angioplastiei cu stent continuă în ciuda existenței mai multor studii controlate. Nu s-a evidențiat niciun beneficiu uniform în cele 2 RCT și cele 21 studii de cohortă publicate înainte de 2007. Studiul mai recent *Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions* (ASTRAL), care a inclus 806 pacienți randomizați pentru a primi angioplastie cu stent plus tratament medicamentos versus tratament medicamentos singur, nu a arătat vreun beneficiu semnificativ în ceea ce privește TA, funcția renală și evenimentele CV[643]. Chiar dacă nu pot fi trase concluzii definitive din studiul ASTRAL din cauza unor limitări ce țin de organizarea sa (pacienți cu indicație

clară de tratament intervențional care au fost excluși de la randomizare) și lipsa puterii statistice, tratamentul intervențional nu este recomandat pentru stenoza de artere renale de cauză aterosclerotică dacă funcția renală s-a menținut constantă timp de 6-12 luni și dacă hipertensiunea poate fi controlată printr-o schemă medicamentoasă acceptabilă (Clasa III, nivel B). O schemă terapeutică adecvată poate include blocanți ai SRA, cu excepția cazurilor de stenoză bilaterală de artere renale sau stenoză unilaterală cu importanță funcțională dovedită ecografic sau scintigrafic.

6.19 Hiperaldosteronismul primar

În hiperaldosteronismul primar dovedit a fi unilateral, cauzat fie de un adenom secretant de aldosteron fie de hiperplazie adrenală unilaterală, tratamentul de elecție este adrenalectomia laparoscopică unilaterală, în timp ce tratamentul medicamentos cu antagoniști de receptori mineralocorticoizi este indicat pentru pacienții cu patologie adrenaliană bilaterală (hiperplazie adrenaliană idiopatică sau adenom bilateral). Hiperaldosteronismul sensibil la glucocorticoizi poate fi tratat cu o doză mică de glucocorticoid cu durată lungă de acțiune, ex: dexametazonă.

Tratamentul chirurgical al pacienților cu hiperaldosteronism primar unilateral determină îmbunătățirea postoperatorie a nivelului plasmatic al potasiului la aproape 100% din pacienți[644] atunci când diagnosticul și indicația de adrenalectomie este bazată pe probe de sânge recoltate din venele suprarenale. Hipertensiunea este vindecată (definită ca valori ale TA <140/90 mmHg fără tratament medicamentos) în aproximativ 50% din cazuri (cu valori între 35-60%) la pacienții cu hiperaldosteronism primar după adrenalectomie unilaterală. Vindecarea este mai probabilă în rândul pacienților care nu au mai mult de o rudă de gradul I hipertensivă, care au necesitat cel mult două medicamente antihipertensive preoperator, au o vârstă mai tânără, o durată mai scurtă a HTA și nu prezintă remodelare vasculară[645,646].

Antagoniștii de receptori mineralocorticoizi (spironolactona, eplerenona) sunt indicați la pacienții cu boală suprarenaliană bilaterală și la cei care, din varii motive, nu sunt operați pentru hiperadosteronism primar unilateral. Doza de început a spironolactonei este de 12,5-25 mg, o dată pe zi; trebuie găsită doza minimă eficace, titrând ulterior treptat către doza de 100 mg/zi sau mai mult. Incidența ginecomastiei la spironolactonă este dependentă de doză, în timp ce incidența dereglărilor menstruale la femeile aflate în pre-menopauză, nu este cunoscută. O doză mică de diuretic tiazidic, triamteren sau amilorid, poate fi adăugată pentru a evita o doză prea mare de spironolactonă care ar putea determina efecte secundare.

Eplerenona este un antagonist mai nou și mai selectiv de receptor mineralocorticoid, fără efect antiandrogenic sau agonist de progesteron, scăzând astfel numărul efectelor adverse; are 60% din potența antagonistă a spironolactonei. Din cauza duratei scurte de acțiune sunt necesare mai multe doze pe parcursul unei zilei (se începe cu o doză de 25 mg, de două ori pe zi). Într-un studiu recent, dublu orb, randomizat, desfășurat timp de 16 săptămâni, care a comparat efectul antihipertensiv al eplerenonei (100-300 mg, o dată pe zi) cu spironolactona (75-225 mg, o dată pe zi), spironolactona a fost net superioară în reducerea TA în hiperaldosteronismul primar[647].

7. TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI

7.1 Medicația hipolipemiantă

Pacienții hipertensivi, în special cei cu diabet zaharat tip 2 sau cu sindrom metabolic, asociază frecvent dislipidemie aterogenă, caracterizată prin creșterea valorilor plasmatice ale trigliceridelor și ale LDL-colesterolului și scăderea HDL-colesterol[12,13,648]. Beneficiul adus de adăugarea unei statine la tratamentul antihipertensiv a fost dovedit de către studiul *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA)[649], după cum este prezentat în ghidul ESC/ESH 2007[2]. Lipsa unui beneficiu semnificativ statistic observat în studiul ALLHAT poate fi atribuită unei scăderi insuficiente a colesterolului total (11% în studiul ALLHAT, comparativ cu 20% în studiul ASCOT)[650]. Analiza datelor obținute în studiul ASCOT a arătat că adăugarea unei statine la tratamentul antihipertensiv bazat pe amlodipină poate reduce incidența evenimentelor cardiovasculare mai eficient decât adăugarea statinei la un tratament bazat pe atenolol[651]. Efectul benefic al administrării unei statine la pacienții fără evenimente cardiovasculare în antecedente [țintind o valoare a LDL-colesterolului <3 mmol/L (115 mg/dL)] a fost susținut de rezultatele studiului *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER)[652] care a arătat că scăderea nivelului LDL-colesterolului cu 50% la pacienții ale căror valori de bază erau <3,4 mmol/L (130 mg/dL) dar cu proteină C reactivă crescută, reduce incidența evenimentelor cardiovasculare cu 44%.

Conform Ghidurilor ESC/EAS recente[653], în cazul pacienților cu BCI manifestă, există dovezi clare că statinele ar trebui administrate pentru obținerea unor

valori ale LDL-colesterol <1,8 mmol/L (70 mg/dL)[654]. Terapia cu statine s-a arătat benefică și la pacienții cu istoric de AVC ischemic, cu valori țintă ale LDL-colesterolului cu certitudine sub 3,5 mmol/L (135 mg/dL)[655]. Rămâne în discuție dacă aceștia ar putea avea vreun beneficiu suplimentar cu o valoare țintă a LDL-colesterol <1,8 mmol/L (70 mg/dL). Aceeași situație se regăsește și în cazul hipertensivilor cu risc cardiovascular scăzut-moderat, la care beneficiile administrării statinelor nu sunt clare[656].

7.2 Terapia antiagregantă

În ceea ce privește prevenția cardiovasculară secundară, o meta-analiză publicată în 2009 a arătat că administrarea aspirinei a condus la o scădere absolută a incidenței evenimentelor cardiovasculare mult mai mare decât excesul absolut de sângerări majore[657]. Totuși, în prevenția primară, raportul risc-beneficiu este diferit întrucât, reducerea absolută a numărului de evenimente CV este mică și doar puțin superioară frecvenței sângerărilor majore. Un raport risc-beneficiu mai favorabil a fost evidențiat la subgrupurile speciale de pacienți candidați pentru prevenția primară. În cazul diabeticilor, studiile nu au reușit să arate un raport risc-beneficiu favorabil, în timp ce un sub-studiu al trialului HOT, în care pacienții hipertensivi au fost clasificați în funcție de RFGe de la randomizare, a arătat că administrarea aspirinei este asociată cu un trend semnificativ de scădere progresivă a incidenței evenimentelor CV și a deceselor, cu cât RFGe la înrolare a fost mai mică. Beneficiul a fost observat în special la pacienții cu RFGe <45 mL/min/1,73 m^2. În acest grup, riscul de sângerare a fost modest în comparație cu beneficiul CV[658]. Tratamentul cu aspirină ar trebui administrat numai atunci când TA este bine controlată.

În concluzie, se reconfirmă recomandările de altfel prudente ale ghidului ESC/ESH 2007[2]: terapia antiplachetară, în special aspirina în doză mică, trebuie prescrisă pacienților cu hipertensiune controlată și istoric de evenimente CV și trebuie luată în considerare la pacienții hipertensivi cu funcție renală alterată sau risc CV crescut. Aspirina nu este recomandată în cazul pacienților hipertensivi cu risc scăzut-moderat, la care riscul administrării ei egalează beneficiul. Este de notat că o meta-analiză publicată recent arată incidența mai mică a cancerului și a decesului la pacienții din brațul tratat cu aspirină (nu și cu warfarină) din trialurile pentru prevenție primară[659]. Dacă se confirmă, acest efect suplimentar al aspirinei poate conduce la o utilizare mai largă a acesteia. Aspirina în doză mică administrată pentru prevenția pre-eclampsiei a fost discutată în Secțiunea 6.5.3.

7.3 Tratamentul hiperglicemiei

Tratamentul hiperglicemiei pentru prevenția complicațiilor CV la pacienții diabetici a fost evaluat în mai multe studii. Pentru pacienții cu diabet de tip 1, studiul *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) a arătat în mod convingător că tratamentul intensiv cu insulină este superior tratamentului standard pentru protecția vasculară și pentru reducerea evenimentelor CV[660,661]. În diabetul de tip 2, mai multe studii mari au avut ca scop investigarea superiorității controlului glicemic strict (prin medicație orală și/sau insulină) față de controlul mai puțin strict pentru prevenția CV. Studiul UKPDS a arătat că un control glicemic mai strict a prevenit complicațiile microvasculare, dar nu și pe cele macrovasculare[662], excepție făcând un subgrup de pacienți obezi tratați cu metformin[663]. Ținta potrivită pentru controlul glicemic a fost investigată recent de studiile ADVANCE[664], ACCORD[665] și VADT (*Veterans' Affairs Diabetes Trial*)[666], care au randomizat unul din brațele de studiu la valori țintă ale HbA_{1c} foarte scăzute (<6,5% sau 6,0%). Niciunul dintre aceste studii nu a arătat o reducere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiovasculare, dar câteva meta-analize ulterioare au arătat că un control glicemic mai strict poate scădea frecvența evenimentelor coronariene non-fatale, a infarctului miocardic și a nefropatiei, dar nu previne apariția AVC-urilor și nici nu influențează mortalitatea CV generală[667-669]. Totuși, în special în studiul ACCORD, în brațul terapeutic cu HbA_{1c} scăzută, s-au observat episoade mai frecvente de hipoglicemie și o mortalitate generală mai ridicată. Bazându-se pe aceste date, Asociația Americană de Diabetologie și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD)[670] au adoptat de comun acord o atitudine prudentă, recomandând o personalizare a țintelor terapeutice și evitarea supratratării pacienților fragili și cu risc crescut, controlul glicemic strict fiind rezervat doar pacienților tineri, recent diagnosticați, cu complicații vasculare minime sau absente și care au o speranță de viață mai lungă (ținta HbA_{1c} <7,0%), în timp ce pacienții fragili, în special vârstnicii cu probleme cognitive sau cu autonomie scăzută beneficiază de un control glicemic mai puțin strict, cu ținte ale HbA_{1c} de 7,5-8,0% sau chiar mai mari[670,671]. Pentru mai multe detalii ar trebuie consultate Ghidurile ESC/EASD pentru tratamentul diabetului[672].

7.4 Rezumatul recomandărilor privind tratamentul factorilor de risc asociați hipertensiunii arteriale

Tratamentul factorilor de risc asociați hipertensiunii arteriale			
Recomandări	Clasa[a]	Nivel[b]	Ref.[c]
Este recomandat să se administreze statine la pacienții hipertensivi cu risc mediu-înalt, având ca țintă o valoare a LDL-colesterolului <3,0 mmol/L (115 mg/dL)	I	A	649,652
La pacienții cu BCI manifestă este recomandat să se administreze statine pentru atingerea unei valori țintă a LDL-colesterolului <1,8 mmol/L (70 mg/dL)	I	A	654
Terapia antiplachetară, în special aspirina în doză mică, este recomandată la pacienții hipertensivi cu istoric de evenimente CV	I	A	657
Aspirina ar trebui, de asemenea, luată în considerare la pacienții hipertensivi cu funcție renală alterată sau cu risc CV înalt, cu condiția ca TA să fie bine controlată	IIa	B	658
Aspirina nu este recomandată la pacienții hipertensivi cu risc scăzut-moderat, la care beneficiul și riscul administrării sunt echivalente	III	A	657
La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat se recomandă obținerea unei HbA_{1c} <7,0% sub tratament antidiabetic	I	B	670
La pacienții vârstnici mai fragili, cu o evoluție îndelungată a diabetului, comorbidități multiple și cu risc crescut, trebuie luată în considerare o valoare țintă a HbA_{1c} <7,5-8,0%	IIa	C	-

BCI = boală coronariană ischemică; CV = cardiovascular; HbA_{1c} = hemoglobină glicată; LDL = low density lypoprotein; TA = tensiunea arterială

[a] Clasa de recomandări.
[b] Nivelul de dovezi.
[c] Referințe ce susțin recomandările.

8. URMĂRIREA PACIENȚILOR

8.1 Urmărirea pacienților hipertensivi

După inițierea tratamentului antihipertensiv, pacienții trebuie reexaminați la intervale de 2-4 săptămâni pentru a evalua efectele medicației asupra TA și pentru a aprecia eventualele reacții adverse. Unele medicamente pot acționa în câteva zile sau săptămâni, dar răspunsul poate întârzia uneori până la 2 luni. De îndată ce ținta a fost atinsă, intervalul optim de urmărire este de câteva luni, cu mențiunea că s-a dovedit că nu există diferențe în controlul TA între vizitele la intervale de 3, respectiv 6 luni[673]. În funcție de organizarea locală a sistemului de sănătate, vizitele ulterioare pot fi efectuate de personalul medical mediu, precum asistenți medicali[674]. Pentru pacienții stabili, monitorizarea TA la domiciliu și comunicarea electronică a acesteia către medic (SMS, e-mail, rețele de socializare, sau telecomunicarea automată a TA măsurate la domiciliu) pot fi alternative convenabile[675-677]. Cu toate acestea, este recomandată evaluarea factorilor de risc și a afectării asimptomatice de organ țintă cel puțin o dată la 2 ani.

8.2 Urmărirea subiecților cu tensiune arterială normal-înaltă și hipertensiune de halat alb

Persoanele cu TA normal-înaltă sau hipertensiune de halat alb prezintă frecvent factori de risc adiționali, inclusiv afectare asimptomatică de organ țintă, cu o probabilitate mai mare de a dezvolta valori tensionale crescute la măsurarea în cabinet și, respectiv, hipertensiune susținută[285,351,678-681]. (a se vedea Secțiunea 3.1.3). Chiar dacă nu sunt tratate, aceste persoane necesită urmărire regulată (cel puțin o dată pe an), pentru măsurarea TA în cabinet, dar și în afara acestuia, cât și pentru evaluarea profilului de risc CV. Vizitele anuale au de asemenea menirea de a sublinia recomandările referitoare la schimbarea stilului de viață care reprezintă pentru multe din aceste persoane tratamentul adecvat.

8.3 Valori crescute ale tensiunii arteriale la vizitele de control

O valoare crescută a tensiunii arteriale la vizita de control este de obicei interpretată, atât de medic cât și de pacient, ca un cumul al unor factori ocazionali, reducând astfel semnificația clinică a acesteia. Această situație trebuie evitată, iar depistarea unor valori tensionale crescute trebuie să determine medicul să caute o cauză (sau mai multe), mai ales pe cele frecvente precum: complianța scăzută la tratament, persistența efectului de halat alb și, ocazional, consumul de medicamente sau substanțe care cresc TA sau care contrabalansează efectul antihipertensiv al tratamentului (exp. alcool, antiinflamatoare non-steroidiene). În acest caz poate fi nevoie de o anamneză delicată și riguroasă atât a pacientului, cât și a aparținătorilor. De asemenea trebuie efectuate determinări repetate ale valorilor TA, pentru a atenua reacția inițială de alertă a pacientului la procedura de măsurare a TA. Dacă se consideră că motivul controlului inadecvat al TA este tratamentul ineficient, acesta trebuie modificat imediat, pentru a evita inerția clinică – determinant major al controlului slab al TA la nivel mondial[682,683]. Trebuie luat în considerare faptul că variabilitatea TA de la o vizită la alta poate fi un indicator al riscului CV, independent de valoarea medie a TA atinsă prin tratamentul pe termen lung. Astfel, protecția CV poate fi mai mare la pacienții cu valori constante ale TA la vizitele de control.

8.4 Căutarea continuă a afectării asimptomatice de organ țintă

Multiple studii au demonstrat că regresia afectării asimptomatice de organ țintă în timpul tratamentului antihipertensiv reflectă scăderea morbidității și mortalității CV indusă de tratament, oferind astfel informații valoroase despre gradul de protecție al pacienților. Acest lucru a fost demonstrat în cazul regresiei HVS electrocardiografice (criterii de voltaj sau de suprasolicitare), a HVS ecocardiografice, precum și în cazul măsurării ecocardiografice a MVS și a dimensiunilor

atriului stâng[150,151,261,684-686]. Scăderea proteinuriei prin tratamentul antihipertensiv s-a asociat în mod repetat cu reducerea incidenței evenimentelor CV și cu încetinirea progresiei bolii renale atât la pacienții diabetici cât și la cei non-diabetici[227,262,535,536,687,688]. S-au înregistrat însă și rezultate discordante, mai ales în ceea ce privește scăderea microalbuminuriei[329,331]. Într-o sub-analiză recentă a studiului ACCOMPLISH, s-a arătat că asocierea unui IECA cu un antagonist de calciu a fost mai eficientă decât asocierea unui IECA cu un diuretic, pentru a preveni dublarea creatininei serice sau a ESRD, în timp ce proteinuria a fost redusă într-o mai mică măsură[539]. O analiză recentă a studiului ELSA nu a reușit să stabilească o valoare predictivă a reducerii induse de tratament a IMT (grosimea intimă-medie) pentru producerea evenimentelor CV (posibil din cauză că schimbările de dimensiune sunt minime și impactul lor a fost mascat de diferențele mari interindividuale)[188]. Această concluzie este susținută de meta-analizele efectuate[689-691], deși unele dintre ele au fost contestate[692]. Există puține dovezi în ceea ce privește puterea predictivă a modificărilor induse de tratament a altor parametrii ai afectării de OT (RFGe, PWV, ABI). Astfel este necesar screening-ul pentru afectarea asimptomatică de OT nu numai la evaluarea inițială, dar și la vizitele ulterioare pentru a putea stratifica riscul CV. Nu a fost efectuată niciodată o analiză de cost-eficiență a semnelor afectării de organ care ar trebui căutate la vizitele de control. Aprecierea proteinuriei dintr-o probă de urină matinală este o investigație fiabilă și ieftină, cu disponibilitate largă și capabilă să arate o modificare apărută după câteva luni de tratament. De asemenea, tot costul scăzut și disponibilitatea largă sunt cele care motivează repetarea regulată a electrocardiogramei deși este puțin sensibilă pentru depistarea modificărilor de masă ventriculară. Modificarea valorilor ecocardiografice ale MVS este lentă, investigația fiind mai puțin disponibilă, scumpă, consumatoare de timp și necesitând experiență pentru interpretare adecvată. Informațiile disponibile despre evaluarea afectării de OT în timpul tratamentului antihipertensiv sunt rezumate în **Figura 5**. În plus, urmărirea pacienților ar trebui să cuprindă și determinarea profilului lipidic, glicemiei, creatininei serice și a potasemiei. Toate investigațiile efectuate pentru depistarea afectării de organe țintă, oricât de rapid sau exact ar determina modificările date de tratament la nivelul acestora, furnizează informații utile despre progresia modificărilor apărute odată cu hipertensiunea și despre apariția unor situații precum aritmiile, ischemia miocardică, plăcile stenotice și insuficiența cardiacă care necesită tratament suplimentar.

8.5 Poate fi redusă sau întreruptă medicația antihipertensivă?

La unii pacienți la care tratamentul antihipertensiv controlează bine valorile tensionale de mult timp este posibilă reducerea numărului medicamentelor admi-

Markerul afectării de organ	Sensibilitatea la modificări	Timpul de modificare	Valoarea prognostică a modificării
HVS/ ECG	Scăzută	Moderat (> 6 luni)	Da
HVS/ ECO	Moderată	Moderat (> 6 luni)	Da
HVS/ IRM cardiac	Înaltă	Moderat (> 6 luni)	Lipsă date
RFGe	Moderată	Foarte lent (ani)	Lipsă date
Proteinurie	Înaltă	Rapid (săpt.-luni)	Moderată
Grosimea peretelui carotidian	Foarte scăzută	Lent (>12 luni)	Nu
Viteza undei de puls	Înaltă	Rapid (săpt.-luni)	Date limitate
Indicele gleznă-brat	Scăzută	Lipsă date	Lipsă date

Figura 5. Sensibilitatea detectării modificărilor induse de tratament, timpul de modificare și valoarea prognostică a acestora utilizând markerii afectării asimptomatice de organ țintă

nistrate sau scăderea dozelor. Aceasta se poate face în special la pacienții la care controlul adecvat al TA este însoțit de modificarea stilului de viață, cum ar fi scăderea ponderală, exercițiul fizic, dieta hiposodată și hipolipidică, care pot elimina influențele presoare ambientale. Reducerea medicației trebuie făcută treptat și pacientul trebuie re-evaluat frecvent datorită riscului de reapariție a HTA.

9. ÎMBUNĂTĂȚIREA CONTROLULUI TA LA PACIENȚII HIPERTENSIVI

În pofida multiplelor dovezi că hipertensiunea arterială este un factor de risc CV major și că scăderea TA reduce acest risc, studiile efectuate în afara Europei, precum și în mai multe țări europene[16,683], au arătat că: (i) un număr mare de pacienți hipertensivi nu sunt diagnosticați, sau, dacă își cunosc boala, nu urmează un tratament[693,694], (ii) valorile țintă ale TA sunt rar atinse, indiferent dacă este prescris un tratament sau dacă pacienții sunt urmăriți de medicul specialist sau de medicul de familie[695,696], (iii) lipsa controlului TA se asociază cu persistența riscului CV crescut[697,698] și (iv) rata conștientizării HTA crește foarte lent sau deloc – același lucru se aplică și în cazul prevenției secundare[699,700]. În studiile clinice efectuate s-a dovedit că tratamentul antihipertensiv poate controla TA la majoritatea pacienților[701], aceste date reflectând discrepanța existentă între potențialul tratamentului antihipertensiv și practica de zi cu zi. În consecință, HTA rămâne o cauză majoră de mortalitate și morbiditate CV în Europa precum și în întreaga lume[702]. De aceea este imperios necesară detectarea și tratarea mai multor pacienți hipertensivi, precum și îmbunătățirea eficienței tratamentelor antihipertensive pe care pacienții deja le urmează.

S-au identificat trei cauze principale ale ratei scăzute de control a TA din viața de zi cu zi: (i) inerția terapeutică a medicului[703]; (ii) complianța scăzută la tratament[704,705], și (iii) deficiențele sistemului de sănătate în vederea abordării bolilor cronice; de asemenea, întârzierea începerii tratamentului antihipertensiv până în momentul în care afectarea OT este ireversibilă sau minim reversibilă poate fi, de asemenea, un factor important[272]. Inerția terapeutică a medicului (adică lipsa intervenției terapeutice atunci când TA nu este controlată) se datorează mai multor factori: incertitudinea față de riscul dat de valori crescute ale TA, mai ales la vârstnici, teama de apariție a hipoperfuziei unui organ vital prin scăderea TA (fenomenul curbei J) și frica cu privire la efectele adverse. Mulți medici au o atitudine sceptică față de ghiduri, din cauza numărului și surselor diferite (societăți științifice naționale și internaționale, agenții guvernamentale, spitale locale etc.), ceea ce face ca recomandările să fie uneori discordante. De asemenea, unele indicații de ghid sunt percepute ca fiind nerealiste atunci când sunt aplicate mediului în care medicul lucrează[706].

O cauză chiar mai importantă a controlului scăzut a valorilor tensionale este aderența scăzută la tratament deoarece implică un număr mare de pacienți, iar relația acesteia cu persistența valorilor TA crescute și riscul CV înalt, a fost bine documentată[704-710]. Pacienții noncomplianți la tratament pot fi clasificați în: pacienți care întrerup tratamentul ("*discontinuers*") și pacienți care își administrează în mod neadecvat tratamentul ("*bad users*") (exp. cei care iau tratamentul neregulat din cauza întârzierii administrării prizelor sau din cauza întreruperilor scurte și repetate ale tratamentului prescris). Pacienții care întrerup tratamentul reprezintă o problemă mai mare, deoarece în majoritatea cazurilor, întreruperea se face voluntar și, odată întrerupt, acesta este dificil de reluat. Pacienții care își administrează în mod defectuos tratamentul au risc mare de a îl întrerupe și de aceea este importantă identificarea lor.

Complianța scăzută la schimbarea stilului de viață este foarte frecventă cu posibilitatea extinderii și la nivelul administrării tratamentului, care apare relativ repede: la 6 luni de la începutul tratamentului aproximativ o treime din pacienți opresc voluntar medicația, iar la 1 an, proporția acestora ajunge la jumătate; mai mult decât atât, în fiecare zi, aproximativ 10% din pacienți uită să își ia medicamenele[704,705]. Pentru hipertensiune (și alte boli cronice), evaluarea aderenței la tratament este acum facilitată prin metode electronice de măsurare și prin disponibilitatea bazelor de date administrative care furnizează informații pentru întreaga populație[709,711].

Au fost propuse mai multe abordări pentru a reduce inerția medicilor, lipsa de conștientizare a bolii și noncomplianța la tratament. Cursurile de pregătire pentru medici reduc notabil inerția acestora, deși beneficiile sunt probabil mai slabe decât cele așteptate[712-714]. Există o părere uniformă că materialele informative simple postate în presă, în cabinetele medicilor, în farmacii, în școli sau în alte locuri publice, pot fi utile pentru informarea și motivarea persoanelor interesate[715]. În vederea adunării informațiilor despre statusul tensional de-a lungul anilor, accentul trebuie pus pe importanța măsurării și raportării valorilor tensionale, chiar și la consulturile care nu sunt efectuate pentru hipertensiune sau pentru probleme CV. Complianța la tratament poate fi îmbunătățită și prin simplificarea schemei terapeutice[716] și prin automăsurarea TA la domiciliu[66]; un

efect favorabil suplimentar poate fi obținut prin folosirea metodelor de telemetrie pentru transmiterea valorilor tensionale măsurate la domiciliu[98,99].

Furnizorii de servicii medicale ar trebuie să faciliteze implementarea ghidurilor, mai degrabă ca mod de instruire a doctorilor în legătură cu datele științifice recente, decât ca instrument de control al costurilor. De asemenea, aceștia ar trebuie să sprijine o abordare multidisciplinară a prevenției CV, însemnând ca medicii să primească același mesaj motivațional din perspective diferite. Cea mai serioasă încercare a unui sistem de sănătate de a îmbunătăți diagnosticarea și tratamentul HTA a fost realizată în Marea Britanie, fiind bazată pe principiul plății în funcție de performanță (exp. recompensarea medicilor pentru diagnosticarea și tratarea bolilor cronice, inclusiv hipertensiunea). Impactul asupra calității și rezultatelor legate de tratamentul hipertensiunii nu este cunoscut. Un raport inițial a arătat o îmbunătățire a monitorizării și controlului TA de către medicii generaliști[717], aceasta nefiind susținută conform rapoartelor ulterioare. Mai mult, după implementarea plății în funcție de performanță, nu s-a observat nicio schimbare semnificativă a incidenței evenimentelor majore CV sau a mortalității în cele două subgrupuri studiate (pacienții aflați deja în tratament, respectiv cei nou tratați)[718,719].

În **Tabelul 17** este reprezentată o listă a metodelor care s-au asociat cu creșterea complianței la tratament.

Tabelul 17. Metode pentru îmbunătățirea complianței la recomandările medicului
Metode care implică pacientul
Informarea pacientului și strategii motivaționale (vezi Secțiunea 5.1.6 despre încetarea fumatului)
Terapie de grup
Automonitorizarea tensiunii arteriale
Automanagement prin sisteme simple
Intervenții complexe[1]
Metode care implică tratamentul
Simplificarea schemei de tratament
Utilizarea de cutii pentru repartiția dozelor pe zile și ore (reminder packaging)
Metode care implică sistemul de sănătate
Îngrijirea intensivă (monitorizare, controale telefonice, memento-uri, vizite la domiciliu, telemonitorizarea TA măsurate la domiciliu, suport social, consiliere asistată de calculator)
Metode care presupun implicarea directă a farmacistului
Strategii de rambursare pentru implicarea medicilor generaliști în evaluarea și tratarea HTA
[1] Aproape toate metodele eficiente pe termen lung au fost intervenții complexe, incluzând combinații ale îngrijirilor mai simple, informații, memento-uri, auto-monitorizarea, consilierea, terapia de familie, terapia psihologică, intervenția în urgențe, urmărirea telefonică, terapie de susținere, programe farmaceutice.

10. MANAGEMENTUL BOLII HIPERTENSIVE

Deși există dovezi clare că tratamentul antihipertensiv are un efect protector (vezi Secțiunea 4.1), este mai puțin clar modul în care trebuie organizată îngrijirea pacienților la nivel de comunitate[720]. Totuși, nu există îndoieli că managementul eficient al bolii necesită o abordare multidisciplinară. Această presupune implicarea mai multor furnizori de servicii medicale[720-722]: medicul generalist – care ar trebui să îngrijească majoritatea pacienților hipertensivi; medici de diverse specialități, în funcție de tipul de HTA și de dificultatea managementului terapeutic al acesteia; asistenți medicali, special instruiți pentru urmărirea pacienților aflați în tratamentul de lungă durată; farmaciști care se ocupă de prescripțiile medicilor și care se confruntă adesea cu întrebările și problemele pacienților. Situația ideală ar fi cooperarea tuturor celor de mai sus pentru un tratament eficient pe toată durata vieții. O analiză a 13 studii a arătat că implementarea programelor de management al bolii a dus la o scădere semnificativă a TA sistolice și diastolice, comparativ cu grupul control. Efectul a fost echivalent cu o scădere de 5 mmHg și >4 mmHg a TA sistolice, respectiv diastolice[723].

10.1 Abordarea în echipă a managementului bolii

Organizarea sistemelor de sănătate diferă foarte mult la nivel european, dar, în cele mai multe țări, HTA este diagnosticată și tratată în sistemul de îngrijire primară (medicii generaliști). În unele țări, medicii specialiști din ambulator se ocupă de examinările complexe (exp. ecografii) și de cazurile mai dificil de tratat, în timp ce în alte țări pacienții sunt tratați doar de medicii specialiști din spitale sau din centrele pentru hipertensiune. În puține țări însă, există asistenți special instruiți pentru a asista medicul la consultarea, tratarea și chiar internarea pacienților hipertensivi. În cele mai multe țări asistenții nu au aproape niciun rol în îngrijirea acestei patologii.

Mai multe studii au subliniat faptul că abordarea în echipă a cazurilor de hipertensiune arterială poate scădea valorile TA cu mai mulți mmHg decât terapia standard[724], cu o reducere a TA sistolice de aproximativ 10 mmHg (valoarea medie) și cu o rată a controlului TA cu 22% mai mare după cum a fost arătat într-o meta-analiză a 37 de studii comparând abordarea în echipă versus tratamentul medical standard[725]. Abordarea în echipă, comparativ cu cea standard, este mai eficientă dacă implică asistenți și/sau farmaciști în managementul HTA în clinică sau în comunitate[724]. Efectul benefic al implicării asistenților medicali sau a farmaciștilor a fost obținut prin implicarea acestora în educarea pacienților, consilierea medicală și comportamentală, evaluarea complianței la tratament și (pentru farmaciști) interacțiunea cu medicii legat de terapia medicamentoasă recomandată de ghiduri[724,726,727]. Într-o analiză a

33 de studii randomizate publicate între anii 2005 și 2009, țintele terapeutice ale TA au fost obținute mai frecvent prin folosirea unui algoritm de tratament în trepte, aplicat de către asistenți, precum și prin implicarea acestora în monitorizarea telefonică a pacienților[726,728,729]. În mod cert, strategiile bazate pe abordarea cazurilor în echipă oferă o potențială metodă importantă de îmbunătățire a tratamentului antihipertensiv comparativ cu strategiile conduse numai de medic. Medicii, asistenții și farmaciștii trebuie să fie prezenți în strategia de tratament, iar medicii generaliști trebuie să colaboreze cu medicii specialiști din diverse domenii cum sunt interniștii, cardiologii, nefrologii, endocrinologii și nutriționiștii. Contribuția asistenților poate fi foarte importantă pentru implementarea modificării stilului de viață, pentru care complianța pe termen lung este extrem de scăzută. Detalii despre managementul în echipă al hipertensiunii arteriale se găsesc într-o publicație recentă despre Centrele de Excelență ESH[730].

10.2 Oferirea serviciilor de îngrijire

Îngrijirea pacienților se face în mod normal „față în față" în cabinetul medicului generalist sau specialist sau în spital. Există însă și alte metode, cum ar fi telefonic și telemedicina (video-conferințe). Contactarea telefonică a pacienților este utilă pentru schimbările obiceiurilor pacientului, fiind mai avantajoasă decât abordarea „față în față" prin[726] (i) posibilitatea de a contacta mai mulți pacienți, (ii) o mai bună valorificare a timpului petrecut în cabinet de către medic și (iii) se poate face mai frecvent, cu posibilitatea de rezolvare mai rapidă a problemelor pacienților, ajustând tratamentul și îmbunătățind complianța. Trebuie subliniat însă că aceste metode de îngrijire a pacienților nu înlocuiesc controalele periodice la cabinet, dar sunt utile pentru stabilirea unor relații bune între pacienți și furnizorii de servicii de sănătate.

10.3 Rolul tehnologiilor de comunicare și informare

Noile tehnologii de comunicare între pacienți și echipele de îngrijire au teoretic avantajul ajustării planurilor terapeutice într-un timp redus. Un exemplu bun este telemonitorizarea TA la domiciliu: mai multe studii au arătat că transmiterea electronică a măsurătorilor TA efectuate la domiciliu poate crește complianța la tratament și controlul eficient al TA[677,728,731,732]. Alte exemple includ folosirea smart-phone-urilor, a telefoanelor mobile, bluetooth, sms-uri, dosare electronice și pagini de internet special dedicate pacienților, toate țintind automonitorizarea eficacității tratamentului, complianța la tratament și comunicarea cu personalul medical. Trebuie menționat faptul că beneficiile utilizării acestor metode nu au fost demonstrate în niciun studiu randomizat astfel încât avantajele lor față de abordarea clasică urmează a fi stabilite[723,724,731-734].

Impactul informării și comunicării prin noile tehnologii și, în special al utilizării sistemelor de suport decizional bazate pe algoritme computerizate, asupra managementului riscului și siguranței este analizat în detaliu în raportul "*e-Health for Safety*" publicat de Comisia Europeană în 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). Raportul susține că aceste sisteme (i) previn greșelile medicale și efectele adverse, (ii) inițiază un răspuns rapid la apariția unui eveniment pe care îl va monitoriza și va oferi un feed-back pentru învățare, (iii) aduc informații care înlesnesc diagnosticul și deciziile terapeutice și (iv) favorizează implicarea pacienților în luarea deciziilor crescând cooperarea și complianța acestora[735].

Conectând fișele medicale ale pacienților cu o varietate de baze de date medicale electronice (ale diverșilor furnizori, farmaciilor, laboratoarelor, spitalelor sau ale asiguratorilor) se pot dezvolta măsuri adaptate fiecărui pacient, pentru a stimula angajarea acestuia în prevenția și tratamentul bolii, îmbunătățind rezultatele terapeutice și crescând gradul de mulțumire al pacientului. Dezvoltările ulterioare implică tehnologii computerizate care să ajute luarea deciziilor cu privire la tratarea hipertensiunii arteriale.

11. ARII CU DOVEZI INSUFICIENTE ȘI NECESITATEA UNOR STUDII VIITOARE

Analizând dovezile disponibile pentru realizarea ghidului de hipertensiune 2013, este evident faptul că există multe probleme terapeutice care rămân deschise discuției și ar putea beneficia de investigații suplimentare:

1. Trebuie tratați medicamentos toți pacienții cu HTA grad I și risc CV scăzut-moderat?
2. Trebuie tratați medicamentos vârstnicii cu TA sistolică între 140 și 160 mmHg?
3. Trebuie tratați medicamentos pacienții cu hipertensiune de halat alb? S-ar putea face o clasificare a acestor pacienți în funcție de necesitatea de a se administra tratament?
4. Trebuie tratați medicamentos pacienții cu TA normal-înaltă și, în caz afirmativ, care dintre aceștia?
5. Care sunt valorile tensionale optime (cele mai protectoare și sigure), în funcție de condițiile demografice și clinice, pe care ar trebui să le obțină pacienții prin tratament?

6. Strategiile de tratament bazate pe monitorizarea TA în afara cabinetului oferă vreun avantaj (scăderea morbidității și mortalității, mai puține medicamente, mai puține reacții adverse) în fața celor convenționale de măsurare a TA la cabinet?
7. Care sunt valorile optime ale TA (măsurate în afara cabinetului medical – domiciliu sau ambulator) care trebuie atinse prin tratament? La pacienții cu risc crescut, țintele ar trebui să fie mai mari sau mai mici?
8. Măsurarea TA centrale îmbunătățește prezicerea evenimentelor CV la pacienții tratați și la cei netratați?
9. Procedurile intervenționale efectuate în caz de hipertensiune rezistentă au rezultate mai bune decât tratamentul medicamentos maximal? Pot îmbunătăți controlul pe termen lung al TA și reduce morbiditatea și mortalitatea?
10. Modificările induse de tratament în afectarea asimptomatică de organ țintă pot prezice rezultatele pe termen lung? Care măsuri sau combinații de măsuri sunt cele mai potrivite?
11. Sunt modificările stilului de viață, cunoscute pentru reducerea TA, capabile de a scădea morbiditatea și mortalitatea la pacienții hipertensivi?
12. Scăderea prin tratament a variabilității TA pe 24 de ore crește protecția CV?
13. Scăderea TA la pacienții cu hipertensiune rezistentă scade riscul CV în mod substanțial?

Deși studiile clinice randomizate reprezintă „standardul de aur“ pentru problemele terapeutice, nu pare justificat să credem că toate întrebările de mai sus își vor găsi răspuns prin studii clinice efectuate în viitorul apropiat. Unele întrebări, cum ar fi cele legate de reducerea morbidității și mortalității CV prin tratarea pacienților cu HTA grad I cu risc scăzut sau reducerea evenimentelor CV prin schimbarea stilului de viață ar necesita studii pe mii de pacienți, urmăriți timp îndelungat și ar putea ridica chiar probleme etice. Alte întrebări precum cele legate de beneficiul tratării hipertensiunii de halat alb sau cele legate de puterea predictivă a măsurării TA centrale față de cea periferică, ar necesită depunerea unor eforturi mari pentru beneficii reduse prospectiv. Pare deci justificat ca în următorii ani, studiile clinice să se concentreze asupra problemelor importante și mai ușor de abordat, cum sunt: identificarea țintelor tensionale optime care ar trebui atinse prin tratament, stabilirea valorilor tensionale care trebuie tratate la vârstnici, precum și țintele terapeutice pentru aceștia, scăderea morbidității și mortalității prin metode noi de tratament a hipertensiunii rezistente și identificarea posibilelor beneficii aduse de tratarea persoanelor cu TA normal-înaltă. Alte probleme importante (exp. valoarea predictivă a măsurării TA în ambulator și problema afectării de organ țintă) pot fi abordate realist prin adăugarea acestor măsurători în design-ul câtorva studii randomizate planificate pentru viitorul apropiat.

APPENDIX

Afilierea membrilor Task Force

Giuseppe Mancia (Președinte)[1], Robert Fagard (Președinte)[2], Krzysztof Narkiewicz (Coordonator al Secțiunilor)[3], Josep Redon (Coordonator al Secțiunilor)[4], Alberto Zanchetti (Coordonator al Secțiunilor)[5], Michael Bohm[6], Thierry Christiaens[7], Renata Cifkova[8], Guy De Backer[9], Anna Dominiczak[10], Maurizio Galderisi[11], Diederick E. Grobbee[12], Tiny Jaarsma[13], Paulus Kirchhof[14], Sverre E. Kjeldsen[15], Stephane Laurent[16], Athanasios J. Manolis17, Peter M. Nilsson[18], Luis Miguel Ruilope[19], Roland E. Schmieder[20], Per Anton Sirnes[21], Peter Sleight[22], Margus Viigimaa[23], BernardWaeber[24], Faiez Zannad[25]

[1] Centrul de Fiziologie Clinică și Hipertensiune, Universitatea Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia; [2] Departamentul de Hipertensiune și Recuperare Cardiovasculară, Universitatea KU, Leuven, Belgia; [3] Departmentul de hipertensiune și diabetologie, Universitatea de Medicină Gdansk, Gdansk, Polonia; [4] Universitatea Valencia Institutul de cercetare INCLIVA și CIBERobn, Madrid, Spania; [5] Universitatea Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia; [6] Klinik fur Innere Medizin III, Universitatea Saarlandes, Hamburg/Saar, Germania; [7] Departamentul de Sănătate Publică, Universitatea Ghent, Ghent, Belgia; [8] Centrul pentru Prevenția Cardiovasculară, Universitatea de Medicină Charles și Spitalul Thomayer, Praga, Cehia; [9] Departamentul de Sănătate Publică, Spitalul Universitar, Ghent, Belgia; [10] Colegiul Științelor Medicale, Veterinare și Umane, Universitatea Glasgow, Glasgow, Marea Britanie; [11] Cardioangiologie cu CCU, Departmentul Științelor Medicale Translaționale, Spitalul Universitar Federico II, Napoli, Italia; [12] Universitatea de Medicină Utrecht, Utrecht, Olanda; [13] Departmentul Studiilor Sociale, Facultatea de Științe Medicale, Universitatea Linkoping, Linkoping, Suedia; [14] Centru de Științe Cardiovasculare, Universitatea Birmingham și Trustul SWBH NHS, Birmingham, Marea Britanie și Departmentul de Medicină Cardiovasculară, Universitatea Munster,Germania; [15] Departmentul de Cardiologie, Universitatea Oslo, Spitalul Ullevaal, Oslo, Norvegia; [16] Departmentul de Farmacologie și INSERM U970, Spitalul European Georges Pompidou, Paris, Franța; [17] Departmentul de Cardiologie, Spitalul General Asklepeion, Atena, Grecia; [18] Departmentul Științelor Clinice, Universitatea Lund, Spitalul Universitar Scania, Malmo, Suedia; [19] Unitatea de Hipertensiune, Spitalul 12 Octombrie, Madrid, Spania; [20] Nephrologie și Hipertensiune, Spitalul Universitar, Erlangen, Germania; [21] Cardiologie Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norvegia; [22] Departamentul de Medicină Nuffield, Spitalul John Radcliffe, Oxford, Marea Britanie; [23] Centru de Sănătate al Inimii, Centru Medical Estonia de Nord, Tallinn Universitatea Tehnologică Tallinnn, Tallinn, Estonia; [24] Clinica Fiziopatologică, Spitalul Universitar Central Vaudois, Lausanne, Elveția; [25] INSERM, Centrul de Investigații Clinice 9501 and U 1116, Universitatea Lorraine și CHU, Nancy, Franța.

† Textul CME „Ghidul ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale 2013“ este acreditat de către Board-ul European de Acreditare în Cardiologie (EBAC). EBAC lucrează în conformitate cu standardele de

calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene a Specialiștilor Medicali (UEMS). În conformitate cu ghidurile EBAC/EACCME, toți autorii participanți în acest program și-au divulgat potențialele conflicte de interese care ar putea interfera cu articolul. Comitetul de Organizare este răspunzător să se asigure că toate potențialele conflicte de interese relevante sunt declarate participanților anterior activităților CME. Întrebările CME pentru acest articol sunt disponibile pe: European Heart Journal http://www.oxforde-learning.com/eurheartj și European Society of Cardiology http://www.escardio.org/guidelines.

Bibliografie

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011–1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual datafor one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–1913.
4. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. Eur J Heart Fail 2009; 11:1129–1134.
5. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int 2010; 77:194–200. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21:707–716.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21:707–716.
7. 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.
8. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96:308–315.
9. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, J0rgensen T, et al., on behalf of the 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.
10. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997; 30:1410–1415.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981; 245:1225–1229.
12. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000; 13:3S–10S.
13. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension 2001; 37:1256–1261.
14. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. Am J Med 1972; 52:570–583.
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C,et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27:1719–1742.
16. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens 2009; 27:963–975.
17. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pecoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16:66–72.
18. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. J Hypertens 2005; 23:1817– 1823.
19. Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. Health Soc Care Community 2002; 10:394–401.
20. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratsistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. Am J Hypertens 2006; 19:53–60.
21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension in Portugal: the PAP study. J Hypertens 2005; 23:1661–1666.
22. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of adults in the Greek EPIC study. Int J Epidemiol 2004; 33:1345–1352.
23. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees offactories of Northern Greece: the Naoussa study. J Hum Hypertens 2004; 18:623–629.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. J Hypertens 2003; 21:1483–1489.
25. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar- Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. Hypertension 2012; 60:898–905.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. J Hypertens 2006; 24:1187–1192.
27. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. J Hypertens 2006; 24:293–299.
28. Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. J Hypertens 2006; 24:2169–2176.
29. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and controlofhypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. J Hypertens 2005; 23:1971–1977.
30. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. J Hum Hypertens 2007; 21:99–106.
31. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. J Hum Hypertens 2004; 18:557–562.
32. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide crosssectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. J Hum Hypertens 2004; 18:571–579.
33. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, et al. Ageand gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the Sardi NIA Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009; 19:532–541.
34. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. J Hypertens 2009; 27:1552–1559.
35. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. Hypertension 2009; 53:480–486.

36. Erem C, Hacihasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. J Public Health (Oxf) 2009; 31:47–58.
37. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of geneenvironment interaction project. J Hypertens 2008; 26:2303–2311.
38. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. Hypertension 2007; 49:773–774.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003; 289:2363–2369.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15:1300–1331.
42. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117:743–753.
43. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation often-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24:987–1003.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2007; 93:172–176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ 2008; 336:1475–1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:310–315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008; 118:2243– 2251; 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007; 297:611–619.
49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1209–1227.
50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33:1635–1701.
51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp- Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31:883–891.
52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens 2012; 30:1928–1936.
53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens 2012; 30:1056–1064.
54. Guidelines Sub committee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151–183.
55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21:1983–1992.
56. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ 2001; 322:531–536.
57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2012; 379:905–914.
58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J 2010; 31:85–91.
59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. Hypertension 2010; 56:56–61.
60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. J Hypertens 1991; 9:115–119.
61. 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.
62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol 2012; 109:685–692.
63. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. Hypertension 1999; 33:44–52.
64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens 2005; 23:697–701.
65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; in press.
66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hum Hypertens 2010; 24:779–785.
67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., European Societyof Hypertension Working Groupon Blood Pressure Monitoring. 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.
68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. J Hypertens 1992; 10:1531–1535.
69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. Hypertension 1983; 5:264–269.
70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:2074–2082.
71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. J Hypertens 1996; 14:557–563.

72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, et al. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. J Hypertens 2010; 28:459–464.
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. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. Blood Press 2004; 13:214–224.
75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012; 60:512–517.
76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. 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.
77. Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. Am J Hypertens 2010; 23:1074–1081.
78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. J Hypertens 1991; 9 (Suppl 8):S39–S41.
79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2006; 47:359–364.
80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? J Hypertens 2012; 30:472–476.
81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension 2012; 60:34–42.
82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26:1919–1927.
83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:1289–1299.
84. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282:539–546.
85. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al., Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348:2407–2415.
86. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46:156–161.
87. 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.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2008; 26:1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370:1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors ofdeath and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51:55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. Blood Press Monit 2008; 13:325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med 2011; 171:1090–1098.
93. 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.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011; 57:3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23:645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49:1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38:852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. Blood Press Monit 2010; 15:285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? Nature Rev Nephrol 2011; 7:493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. 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.
101. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. Am J Hypertens 2011; 24:123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. Hypertension 2010; 55:1301–1303.
103. 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.
104. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005; 19:801–807.
105. 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.
106. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet 1983; 2:695–698.
107. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. Hypertension 1998; 31:1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? J Hypertens 1996; 14:1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25:2193–2198.
110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. J Hypertens Suppl 1994; 12:S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. Blood Press Monit 2004; 9:307–309.

112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. Am J Hypertens 2011; 24:52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. 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.
114. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104:1385–1392.
115. 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.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension 2009; 54:226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens 2008; 26:1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. Current Hypertens Rep 2010; 12:349– 355.
119. 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.
120. 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. N Engl J Med 2002; 347:797–805.
121. 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.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. 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.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. Manual of Hypertension of the European Societyof Hyper- tension. London, UK: Informa Healthcare; 2008. pp. 184–189.
124. 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.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? J Am Soc Hyper 2009; 3:366–373.
126. Huot M, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. Hypertension 2011; 58:1036–1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. J Hypertens 2012; 30:587–591.
128. 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.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at restand during exercise in hypertensive men. Hypertension 1996; 28:31–36.
130. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. J Hypertens 2001; 19:1343–1348.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens 2011; 24:898–903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. Heart 2009; 95:1072–1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. Am J Cardiol 2007; 100:1609–1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:32–40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. Psychosom Med 2011; 73:737–742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension 2010; 55:1026–1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles, Fifth Edition Oxford: Oxford University Press; 2005; p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27:2588–2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension 2002; 39:735–738.
140. 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.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27:2121–2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hyprtension in youth. J Hypertens 2013; 31:649–654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. J Chronic Dis 1986; 39:809–821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. Prev Med 1988; 17:387–402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. Hypertension 2001; 37:350–356.
146. 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.
147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104:545–556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature 2011; 478:103–109.
149. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786–1793.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292:2343–2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. Hypertension 2004; 44:459–464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiogra-

phic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). Circulation 2009; 119:1883–1891.
153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. Eur Heart J 2009; 30:2969–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. Thromb Haemost 2011; 106:1012–1019.
155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981; 63:1391–1398.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. J Hypertens 2010; 28:2299–2308.
158. 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.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7:79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. Hypertension 2010; 56:91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. JACCCardiovasc Imaging 2012; 5:837–848.
162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114:345–352.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol 1995; 25:871– 878.
164. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43:731–738.
165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:317–327.
166. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1042–1048.
167. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002; 105:1928–1933.
168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165–193.
169. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289:194–202.
170. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E0) and the ratio of transmitral early peak velocity to E0 (E/E0). Am J Cardiol 2005; 95:1020–1023.
171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E0ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. Eur Heart J 2010; 31:747–752.
172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2357–2363.
173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011; 12:167–205.
174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:1190–1198.
175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, et al. 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.
176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in nonischaemic cardiomyopathies. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14:54.
177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19:1177–1183.
178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Noninvasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. Am J Hypertens 2012; 25:1226–1235.
179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. Hypertension 1987; 10:16–21.
180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30:278–289.
181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. Lancet 2012; 379:453–460.
182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. Heart 2011; 97:1758–1765.
183. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96:1432–1437.
184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14–22.
185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. 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.
186. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Laci-

dipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106:2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18:346–349.
188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but nottreatment-induced changes in carotid intimamediathickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Circulation 2009; 120:1084–1090.
189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012; 98:177– 184.
190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003; 107:2864–2869.
191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30:445–448.
192. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37:1236–1241.
193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318–1327.
194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002; 39:10–15.
195. Mattace-Raso FU, vander Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006; 113:657–663.
196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121:505–511.
197. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and post-exercise ankle-brachial index. Arch Intern Med 2006; 166:529–535.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300:197–208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50:238–263.
200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. J Hypertens 2001; 19:921–930.
201. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. Circulation 2002; 106:3037–3043.
202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. Circulation 2003; 108:2230–2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2010; 122:e584–e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32:1986–1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. Circulation 2005; 111:363–368.
206. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 2):S314–321.
207. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354:2473–2483.
208. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis 2004; 44:84–93.
209. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estmated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307:1941–1951.
210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089–2100.
211. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69:1945–1953.
212. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006; 145:237–246.
213. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56:2214–2219.
214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. N Engl J Med 1996; 335:1682–1683.
215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2:962–967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20:353–355.
217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. Hypertension 2000; 35:898–903.
218. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. Arch Intern Med 2004; 164:2459–2464.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108:2154–2169.
220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286:421–426.
221. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003; 139:901–906.
222. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vac Biol 1999; 19:617–624.
223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. J Hypertens 1998; 16:1325–1333.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. Am J Kid Dis 2004; 43 (Suppl 1):S16–S33.

225. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Lowgrade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112:969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106:1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375:2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. J Hypertens 2001; 19:1149–1159.
230. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12:218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. J Hypertens 2004; 22:1635–1639.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 144:172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. JAMA 1966; 195:335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year followup study of 418 cases. Arch Intern Med (Chic) 1950; 85:727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med 2004; 351:2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. 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.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. nonmydriaticfundus photography inthe detection ofdiabetic retinopathy in black patients. SAfr Medj 1990; 78:248–250.
239. 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.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. BMJ 2005; 331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Am J Epidemiol 2009; 170:1323–1332.
242. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, Mac Gregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension 1999; 34:655–658.
243. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest 1997; 99:1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens 2004; 22:2095–2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology 1999; 106:2269–2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45:2129–2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters inthe Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. Ophthalmology 2004; 111:1183–1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49:1784–1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. Am J Hypertens 2011; 24:1267–1273.
250. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996; 27:1274–1282.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002; 125:765–772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurology 2007; 6:611–619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebralwhite matter lesions, retinopathyand incidentclinicalstroke. JAMA 2002; 288:67–74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, et al. Cerebralwhite matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. Stroke 2009; 40:2327–2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. 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.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27:846–853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. Hypertension 2009; 54:233–240.
258. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L. Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347:1141–1145.
259. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension 1998; 31:780–786.
260. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50:272–298.
261. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292:2350–2356.
262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention forendpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005; 45:198–202.
263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and

cardiovascular mortality. The Framngham Heart Study 1950 to 1990. Circulation 1996; 93:697–703.
264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42:1206–1252.
265. 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 re-appraisal. J Hypertens 2009; 27:923–934.
266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291:97–104.
267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1:1261–1267.
268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow- up Program. N Engl J Med 1982; 307:976–980.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23:2157–2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011; 32:1500–1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. http://www.nice.org.uk/guidance/CG127. 272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk?
272. How far can cardiovascular risk be reduced? J Hypertens 2009; 27: 1509–1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. J Am Coll Cardiol 2011; 57:2037–2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002; 61:1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Lancet 2000; 355:253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopriland 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.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. Diabetes Care 2008; 31:1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. N Eng J Med 2010; 362:1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995; 108: 710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006; 24:1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. J Hypertens 2011; 29:4–16.
282. 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.
283. Sipahi I, Swamiinathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2012; 43:432–440.
284. 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.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354:1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, et al. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. J Hypertens 2008; 26:1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358:1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008; 31:2115–2127.
289. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. Hypertension 2010; 56:196–202.
290. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351:1755–1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. JAMA 1996; 276:1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340:677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317:703–713.
294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. J Hypertens 2011; 29:1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575–1585.
296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358:1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359:1225–1237.
298. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362:782– 788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:2217–2225.

300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102:1503–1510.
301. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:849–857.
302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351:2058– 2068.
303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? J Am Soc Nephrol 2010; 21:1086–1092.
304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330:877–884.
305. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288:2421–2431.
306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure controlfor renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 365:939–946.
307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 2005; 142:342–351.
308. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363:918–929.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851–860.
310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861–869.
311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009; 361:1639– 1650.
312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD004349.
313. 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.
314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J 2010; 31:2837–2840.
315. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321:412–419.
316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2170–2179.
317. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144:884–893.
318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. 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.
319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. J Hypertens 2012; 30:802–810.
320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. Ann Intern Med 2002; 136:438–448.
321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. Arch Intern Med 2007; 167:1884–1891.
322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, La Rosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53:A217.
323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. Circulation 2010; 122:2142–2151.
324. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. 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.
325. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA 2011; 306:2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses fromthe ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol 2012; 59:74–83.
327. 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.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet 2009; 374:525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al., ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. Circulation 2003; 108: 684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. 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.
332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? J Hypertens 2012; 30:660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Hypertension 2012; 60:1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA 1997; 278:1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces

the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. Hypertension 2007; 50:1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-monthresults of a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144:485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J 2011; 32:3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006; 24:215–233.
340. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. J Hypertens 1990; 8 (Suppl 5):S35–40.
341. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens 1992; 10:495–499.
342. 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.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. Hypertension 2012; 59:614–620.
344. 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.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). Am J Hypertens 2012; 25:1–15.
346. He FJ, Mac Gregor GA. How far should salt intake be reduced? Hypertension 2003; 42:1093–1099.
347. 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. NEngl J Med 2010; 362:590–599.
348. He FJ, Mac Gregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2011; 378:380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized controlled trials (Cochrane review). Am J Hypertens 2011; 24:843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2011; 32:3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007; 334:885–888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? Eur Heart J 2013; 34:1034–1040.
353. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. Heart 2010; 96:1920–1925.
354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. Lancet 1987; 1:647–651.
355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. Arch Intern Med 1998; 158:1197–1207.
356. 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.
357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherencetothe Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92:1189– 1196.
358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MID, Corella D, et al., the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Eng J Med 2013; 368: 1279–1290.
359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr, Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. J Nutr 2002; 132:1900–1902.
360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. Arch Intern Med 2010; 170:126–135.
361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:2245–2254.
362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. Blood Press 2007; 16:347–353.
363. 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.
364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and causespecific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083–1096.
365. 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.
366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003817.
367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD005270.
368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. 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.
369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005; 46:667–675.
370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. Archlntern Med 2007; 167:2453–2460.
371. 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.
372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. J Hypertens 2012; 30:1310–1312.
373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:404–411.
374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:151–160.
375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impactofresistance trainingon blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis ofrandomized, controlled trials. Hypertension 2011; 58:950–958.
376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise inthe management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:1005–1033.
377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. Prev Med 2005; 40:756–764.
378. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. Blood Press Monit 2010; 15:251–256.

379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. Circulation 1994; 90:248–253.
380. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. Circulation 1998; 98:528–534.
381. Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. Am J Physiol 1997; 273:H1555–1560.
382. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. Blood Press Monit 2000; 5:271– 274.
383. 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.
384. 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.
385. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985; 313:1511–1514.
386. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 326:1406–1416.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice forsmoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289:2534–2544.
392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. J Hypertens 2009; 27:1136–1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33:2088–2097.
394. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165:1410–1419.
395. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively- designed overviews ofrandomised trials. Lancet 2003; 362:1527–1535.
396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. Cochrane Database Syst Rev 2012, Nov 14,11:CD002003.doi.
397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006; 24:2131–2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. 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.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension 2010; 55:1314–1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side- effects and is reversed by placebo. Eur Heart J 2003; 24:1928–1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension 2001; 37:250–254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201–207.
403. 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.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. Circulation 2000; 101:2601–2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens 2008; 26:351–356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011; 57:1122–1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:2227–2236.
408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24:591–596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. Hypertension 2012; 59:934–942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33:1787–1847.
411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, 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.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. JAMA 1977; 237:255–261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1978;7–56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359:2417–2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? Nat Rev Cardiol 2011; 14:249–251.
416. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57:590–600.
417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension 2012; 59:1110– 1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57:689–694.

419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709–717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364:11–21.
421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitorsand Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. Hypertension 2005; 46:386–392.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, editors. Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease. Elsevier; 2012; chapt 22:204–218.
423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, aulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA) a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895–906.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. Circulation 2006; 114:838–854.
425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet Oncology 2010; 11:627–636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. J Hypertens 2011; 29:623–635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. Eur Heart J 2011; 32:19–22.
428. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005; 111:1012–1018.
429. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensinconverting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension 2007; 49:276–284.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Curr Med Res Opin 2009; 25:951–959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358:2433–2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, Mac Fadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eurj Heart Fail 2007; 9:1120– 1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367:2204–2213.
434. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al., for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. JAMA 2013; 309:1125–1135.
435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
436. 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.
437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. Circulation 2012; 126:569–578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on withinindividual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9:469–480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive- drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375:906–915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. Stroke 2011; 42:2860–2865.
441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. J Hypertens 2012; 30:1241–1251.
442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. Stroke 2011; 42:2722–2724.
443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. J Hypertens 2008; 26:164–168.
444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336:1121–1123.
445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Eur Heart j 2008; 29:2669–2680.
446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am JMed 2009; 122:290–300.
447. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens 2010; 28:1584–1590.
448. ALLHAT officers and co-ordinators 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.
449. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255–3264.
450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. 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.
451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. 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.
452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens 1998; 16:1823–1829.
453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293:1145–1151.
454. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281–1285.

455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. 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.
456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. Outcomes inhypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 63:2022– 2031.
457. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., 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.
458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al., CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289:2073–2082.
459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al., INVEST investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium 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.
460. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. 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.
461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, et al. 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.
462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006; 24:3–10.
463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547–1559.
464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. Hypertension 2009; 54:716–723.
465. 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.
466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23:1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. Lancet 2009; 373:1341–1351.
468. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. 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.
469. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation 2003; 107:1297–1302.
470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1:1349–1354.
471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304:405–412.
472. 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:d643.473.
473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2010; 3:135–142.
474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. Mayo Clin Proc 2007; 82:166–170.
475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drugtreatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. Ann Intern Med 1997; 126:761–767.
476. 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.
477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996; 94:483–489.
478. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:224–231.
479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric 2005; 8 (Suppl 3):19–27.
480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. Eur J Contracept Reprod Healthcare 2012; 17:7–29.
481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. N Engl J Med 1988; 319:267–273.
482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, Mac Donald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case- control study. BMJ 1999; 318:1579–1583.
483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345:1787–1793.
484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. Fertilityand Sterility 2007; 88:310–316.
485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1169–1174.
486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. JAMA 2000; 284:72–78.
487. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch Intern Med 2004; 164:741–747.
488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3863–3870.
489. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population- based cohort study. CMAJ 2011; 183:e1319–e1325.
490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of nonoral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. BMJ 2012; 344:e2990; doi:10.1136/BMJ.
491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53:221–231.
492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd ed Geneva: World Health Organization; 2004.
493. 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.

494. ACOG Committee on practice bulletin - Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006; 107:1453– 1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelinesforthe prevention ofcardiovasculardisease in women: 2011 update:aguideline fromthe American Heart Association. J Am Coll Cardiol 2011; 57:1404–1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Managementofcardiovascularriskin the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J 2007; 28:2028–2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect ofhormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. Maturitas 2004; 49:189–203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management ofcardiovasculardiseasesduringpregnancy: the Task Forceonthe Management of Cardiovascular Diseasesduring Pregnancyof the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:3147–3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press,August 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizationsthat included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasonsforconcern? Stroke 2011; 42:2564–2570.
502. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Strokeandseverepreeclampsiaand eclampsia: a paradigmshiftfocusingon systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005; 105:246–254.
503. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. BMJ 2001; 322:329–333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention ofpre-eclampsiawith low-dose aspirin orvitamins C and E in women at high or lowrisk: a systematic review with meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158:9–16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention ofpreeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116:402–414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk ofcardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J 2008; 156:918–930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effectsofbloodpressureloweringandintensiveglucosecontrol on the incidence and progression ofretinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009; 52:2027–2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effectofcandesartanon prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. Lancet 2008; 372:1394– 1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). J Hypertens 2012; 30:2020–2030.
512. Cooper-De Hoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensives patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010; 304:61–68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369:1208–1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640–1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. Am J Cardiol 2008; 102:188–191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population- based study comparing three different definitions. Diabet Med 2007; 24:464–472.
517. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. Hypertension 2007; 49:40–47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. Hypertension 2008; 52:1022–1029.
519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343–1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence oftype 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393–403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012; 30:633–646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007; 50:417–423.
523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2007; 185:67–72.
524. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. Zhonghua yi xue za zhi 2007; 87:1177–1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdt S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167:757–764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year followup. J Hypertens 2013; 31:352–360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307:2161–2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA 2012; 307:2169–2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? J Hypertens 2012; 30:669–670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. JAMA 1997; 277:1293–1298.

531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. Kidney Int 2012; 81:293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. 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.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373:1009– 1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. Arch Intern Med 2005; 165:947–953.
535. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria,atherapeutictargetforcardiovascularprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110: 921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22:1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148:30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurchiu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. J Hypertens 2011; 29:207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al., 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 randomised controlled trial. Lancet 2010; 375:1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. J Hum Hypertens 2012; 26:502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int 2010; 77:273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial. Lancet Neurology 2009; 8:48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34:1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377:741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3:163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke 1997; 28:2557–2562.
547. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al., MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36:1218–1226.
548. 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.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension 2011; 58:22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurology 2008; 7:683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, et al. Severe cerebral white matter hypersensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. Stroke 2009; 40:2219–2221.
552. Godin O, Tsourio 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.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., 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.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373:1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. Am J Hypertens 1999; 12:665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. Eur Heart J 1998; 4:588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. J Hypertens 2008; 26:1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. Heart 2009; 95:56–62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359:2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a35-yearfollow-up study. Hypertension 2012; 59:198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2012; 30:239–252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146:857–867.

565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33:2719– 3274.
566. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, Mac Mahon S, Mancia G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. Stroke 2012; 43:1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005; 45:712–719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008; 26:403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1667–1675.
570. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, et al. 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.
571. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartanin Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152:86–92.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364:928–938.
573. 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.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2012; 5:43– 51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:2299–2307.
577. 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.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASISHF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Surv Ival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1598–1603.
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. Ann Intern Med 2010; 152:78–84.
580. 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.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. 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.
582. Ong KT, Delerme 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.
583. 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.
584. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J. Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension 2008; 51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. J Hypertens 2010; 28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. Circulation 2001; 103:987–992.
587. 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.
588. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEngl J Med 2000; 342:145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38:66–70.
590. 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.
591. 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.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2011; 171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. J Hypertens 2008; 26:2074–2084.
594. 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.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. Am J Cardiol 2007; 100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. J Hypertens 2012; 30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. Heart 2012; 98:254–261.
598. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinicalfeaturesof8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2011; 57:171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012; 125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension 2011; 57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115:171–174.
602. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 31:712– 718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch Intern Med 1991; 151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. J Hypertens 2007; 25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. J Hypertens 2007; 25:891–894.

606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension 2011; 57:1069–1075.
607. 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.
608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens 2012; 30:1656–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med 2008; 168: 1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. Am J Cardiol 1982; 49: 1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374:1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. Hypertension 2010; 56:824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. Lancet 2012; 380:591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. 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.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of longterm follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens 2012; 6:152–158.
616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. J Am Soc Hypertens 2012; 6:270–276.
617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373:1275–1281.
618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57:911–917.
619. Simplicity HTN-Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376:1903–1909.
620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (13s1):E1704–E11704; doi:10.1016/ S0735- 1097(12)61705-7.
621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheterbased renal denervation for resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60:1271–1277.
622. Esler M, Lambert G, Jenningis G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. Clin Exp Hypertens 1989; 11 (Suppl 1):75–89.
623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. Hypertension 1998; 31:68–72.
624. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. Hypertension 2000; 36:538–542.
625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. Physiol Rev 1991; 71:659–682.
626. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77:75–197.
627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension:a perspective. Hypertension 2012; 30:874–876.
628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 59:901–909.
629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011; 123:1940–1946.
630. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 2012; 60:419–424.
631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation: an interventionaltherapy of resistant hypertension. J Hypertens 2012; 30:837–841.
632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbuscg R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. Stroke 2009; 40:47–51.
633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensve treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? J Hypertens 2012; 30:2202–2212.
634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single agent therapy with combination therapy. J Hypertens 2012; 30:2213–2222.
635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. Am J Hypertens 2009; 22:1199–1204.
636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. J Hypertens 2011; 29:798–802.
637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:3266–3272.
638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? J Hypertens 2005; 23:19–22.
639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2010; 11:2.
640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. J Vasc Surg 2006; 44:955–962.
641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344: 431–442.
642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. Vasc Med 2002; 7:275–279.
643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361:1953–1962.
644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3266–3281.

645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med 2001; 135:258–261.
646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. Hypertension 2008; 51:1366–1371.
647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, et al. Adouble-blind,randomizedstudycomparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens 2011; 29:980–990.
648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al., and for the 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.
649. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lowerthan- 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.
650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288:2998–3007.
651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. J Hypertens 2009; 27:947–954.
652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., 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.
653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769–1818.
654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670–1681.
655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355:549–559.
656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a posthoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet 2012; 379:1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. Diabetes 2011; 60:607–613.
662. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureasor insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837–853.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011; 364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373:1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011; 343:d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patientcentreed approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nature Rev Endocrinol 2012; 8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Eur Heart J 2013; doi:10.1093/eurheartj/eht108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, Mac Donald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. BMJ 2004; 328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventionsto improve controlof blood pressure in peoplewith hypertension: systematic reviewand meta-analysis. BMJ 2010; 341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Homemeasured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn- Home study. Hypertension 2010; 55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. Ann Med 2010; 42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the controlof hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376:163–172.
678. 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.
679. 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.

680. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASHSodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344:3–10.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? JAm Board Family Med 2011; 24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. J Am Soc Hypert 2009; 3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004; 22:11–19.
684. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2007; 49:1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. Eur J Heart Fail 2011; 13:384–391.
686. Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. 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.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. J Hypertens 2006; 24:775–781.
688. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45:281–287.
689. 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.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. Am Heart J 2010; 160:701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieaux M, Lind L, Schmid C, Das Mahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-mediatickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individuial participant data. Lancet 379:2053– 2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, et al. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. J Hypertens 2012; 30:1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and controlof hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995; 26:60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception. knowledge and awareness ofcardiovacsulr risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. Atherosclerosis 2010; 213:598–603.
695. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? J Hypertens 2003; 21:1199–1205.
696. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the For Life study. J Hypertens 2005; 23:1575–1581.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. J Hypertens 2003; 21:1635–1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREVICTUS) study. Hypertension 2007; 49:799–805.
699. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373:929–940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180–189.
701. Cooper-De Hoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7:1329–1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360:1347–1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension 2004; 43:1338–1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. 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.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and lowdensity lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296:2563–2571.
706. 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 Family Practice 2011; 12:59.
707. Shanti M, Maribel S. Hypertension World Health Organization; 2003. p. 98–104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. Hypertension 2011; 58:804–810.
709. 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.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009; 120:1598–1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drugtreatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 2008; 336:1114–1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. J Hypertens 2010; 28:1770–1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17:271–279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010; 12:335–344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. BMJ 2007; 335:542–544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23:1296–1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. BMJ 2008; 337:a2030.

718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect ofpayfor performance on the management and outcomes of hypertension inthe United Kingdom: interrupted time series study. BMJ 2011; 342:d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects ofpayfor performance on the quality of primary care in England. N Engl J Med 2009; 361:368–378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2005; 55:875–882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illnesswhich ones work? Meta-analysis of published reports. BMJ 2002; 325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14:51–65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Ann Intern Med 2005; 143:427–438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency ofteam-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169:1748–1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. Med Care 2006; 44:646–657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. Ann Pharmacother 2007; 41:1770–1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2012; 16:17–23.
729. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurseteam and home BP measurement. Mayo Clin Proc 2005; 80:31–36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, Mancia G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2010; 28:1780–1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. Worldviews on evidence-based nursing/Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing 2012; 9:109–116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The Tele BPCare study. J Hypertens 2009; 27:198–203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens 2011; 25:732– 738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. Am J Hypertens 2011; 24:989–998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. International J Integrated Care 2009; 9:e02.