

Рекомендации ЕОАГ/ЕОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013

Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Список авторов/членов рабочей группы: **Giuseppe Mancia** (Председатель) (Италия)*, **Robert Fagard** (Председатель) (Бельгия), **Krzysztof Narkiewicz** (Координатор секции) (Польша), **Josep Redon** (Координатор секции) (Испания), **Alberto Zanchetti** (Координатор секции) (Италия), **Michael Bchm** (Германия), **Thierry Christiaens** (Бельгия), **Renata Cifkova** (Чешская Республика), **Guy De Backer** (Бельгия), **Anna Dominiczak** (Великобритания), **Maurizio Galderisi** (Италия), **Diederick E. Grobbee** (Нидерланды), **Tiny Jaarsma** (Швеция), **Paulus Kirchhof** (Германия/Великобритания), **Sverre E. Kjeldsen** (Норвегия), **Stephane Laurent** (Франция), **Athanasios J. Manolis** (Греция), **Peter M. Nilsson** (Швеция), **Luis Miguel Ruilope** (Испания), **Roland E. Schmieder** (Германия), **Per Anton Sirnes** (Норвегия), **Peter Sleight** (Великобритания), **Margus Viigimaa** (Эстония), **Bernard Waeber** (Швейцария) и **Faiez Zannad** (Франция).

Ключевые слова: антигипертензивное лечение, артериальное давление, измерение артериального давления, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистый риск, аппаратная терапия, диспансерное наблюдение, рекомендации, гипертензия, образ жизни, повреждение органа.

Аббревиатуры и сокращения:

HbA_{1c}, гликированный гемоглобин; АД, артериальное давление; АК, антагонист кальция; АКШ, аортокоронарное шунтирование; ПН, почечная недостаточность; АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; АРС, альдостерон-рениновое соотношение; ББ, бета-блокатор; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения; ГЗТ, гормонозаместительная терапия; ГЛЖ, гипертрофия левого желудочка; ГТ, гипертензия; Д, диуретик; ДАД, диастолическое артериальное давление; ДДП-4, дипептидил пептидаза; 4ЕАИД, Европейская ассоциация по изучению диабета; ЕОАЕ, вропейское общество атеросклероза; ЕОАГЕ, вропейское общество по артериальной гипертензии; ЕОК, Европейское общество кардиологов; ИМТ, индекс массы тела; ИОЛП, индекс объема левого предсердия; ИСГ, изолированная систолическая гипертензия; КТ, компьютерная томография; ЛВ, левый желудочек/левожелудочковый; ПЛИ, плече-лодыжечный индекс; МДПП, модификация диеты при почечной патологии; ММЛЖ, масса миокарда левого желудочка; МРТ, магнитно-резонансная томография; ОК, оральные контрацептивы; ОНКО, объединенный национальный комитет; ААНК, атеросклероз артерий нижних конечностей; ПЖ, предсердно-

желудочковый; ПО, повреждение органа; ППТ, площадь поверхности тела; РАА, ренин-ангиотензин-альдостерон; РАПП, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами РАС; ренин-ангиотензиновая система; РКИ, рандомизированные клинические исследования; СКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД, систолическое артериальное давление; СД, сахарный диабет; СМАД, суточное мониторирование артериального давления; СРПВ, скорость распространения пульсовой волны; СС, сердечно-сосудистый; ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; ТИА, транзиторная ишемическая атака;

Journal of Hypertension 2013, 31 : 1281-1357

Связаться с профессором Джузеппе Мансия, Centro di Fisiologia Clinica elpertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy. Tel: +39 039 233 3357; fax: +39 039 322 274; e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Профессор Роберт Фагард, Отдел гипертензии и сердечно-сосудистой реабилитации, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel: +32 16 348 707; fax: +32 16 343 766; e-mail: robert.fagard@uzleuven.be

*Профессор Джузеппе Мансия (председатель ЕОАГ) и профессор Роберт Фагард (председатель ЕОК) в равной мере способствовали написанию этой статьи.

Эти рекомендации также появятся в European Heart Journal, doi: 10.1093/eurheartj/ehf151 и в Blood Pressure, doi: 10.3109/08037051.2013.812549.

© Европейское общество по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейское общество кардиологов (ЕОК) 2013. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия ЕОК и ЕОАГ. Перевод под редакцией И.В. Лазаревой

В Приложении 2 указана принадлежность членов рабочей группы. Формы раскрытия авторов и рецензентов доступны на веб-сайтах соответствующих Обществ: <http://eshonline.org> и www.escardio.org/guidelines

J Hypertens 31 : 1281-1357 Копирайт, типографическая компоновка, дизайн и макет Journal of Hypertension принадлежат печатному изданию. © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

ТКИМ, толщина комплекса интима-медиа; ФВ, фракция выброса; ФР, фактор риска; ХБП, хроническая болезнь почек; ЧКА, чрескожная коронарная ангиопластика; ЭКГ, электрокардиограмма.

Содержание

1. ВВЕДЕНИЕ

- 1.1 Принципы
- 1.2 Новые аспекты

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- 2.1 Связь артериального давления с повреждением сердечно-сосудистой системы и почек
- 2.2 Определение и классификация гипертензии
- 2.3 Распространенность гипертензии
- 2.4 Гипертензия и общий сердечно-сосудистый риск
 - 2.4.1 Оценка общего сердечно-сосудистого риска
 - 2.4.2 Ограничения
 - 2.4.3 Резюме рекомендаций по оценке общего сердечно-сосудистого риска

3. ДИАГНОСТИКА

- 3.1 Измерение артериального давления
 - 3.1.1 Офисное или клиническое артериальное давление
 - 3.1.2 Вне офисное артериальное давление
 - 3.1.3 Гипертензия белого халата (или изолированная офисная) и маскированная (или изолированная амбулаторная) гипертензия
 - 3.1.4 Клинические показания для вне офисного измерения артериального давления
 - 3.1.5. Артериальное давление при физических и стрессовых нагрузках
 - 3.1.6 Центральное артериальное давление
- 3.2 История болезни
- 3.3 Медицинский осмотр
- 3.4 Резюме рекомендаций по управлению артериальным давлением, истории болезни и медицинскому осмотру
- 3.5 Лабораторные исследования
- 3.6 Генетика
- 3.7 Поиск бессимптомного повреждения органов
 - 3.7.1 Сердце
 - 3.7.2 Кровеносные сосуды
 - 3.7.3 Почки
 - 3.7.4 Глазное дно
 - 3.7.5 Мозг
 - 3.7.6 Клиническая ценность и ограничения
 - 3.7.7 Резюме рекомендаций по поиску

бессимптомного повреждения органов, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек

3.8 Поиск вторичных форм гипертензии

4. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

- 4.1 Доказательства в пользу терапевтического снижения высокого артериального давления
- 4.2 Когда начинать медикаментозную терапию
 - 4.2.1 Рекомендации из прошлых руководств
 - 4.2.2 Гипертензия 2 и 3 степени и гипертензия 1 степени с высоким риском
 - 4.2.3 Риск от низкого до среднего, 23
 - 4.2.4 Изолированная систолическая гипертензия у молодежи
 - 4.2.5 Гипертензия 1 степени у пожилых
 - 4.2.6 Высокое нормальное артериальное давление
 - 4.2.7 Резюме рекомендаций по введению гипотензивных препаратов
- 4.3 Целевые уровни артериального давления
 - 4.3.1 Рекомендации из предыдущих руководств
 - 4.3.2 Пациенты с гипертензией низкой и средней группы риска
 - 4.3.3 Гипертензия у пожилых
 - 4.3.4 Пациенты группы высокого риска
 - 4.3.5 Гипотеза «меньше – лучше» против гипотезы J-образной кривой
 - 4.3.6 Доказательства о целевом артериальном давлении из исследований повреждения органов
 - 4.3.7 Клиническое против домашнего и амбулаторного целевого артериального давления
 - 4.3.8 Резюме рекомендаций по целевому артериальному давлению у пациентов с гипертензией

5. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

- 5.1 Изменение образа жизни
 - 5.1.1 Уменьшение потребления соли
 - 5.1.2 Уменьшение потребления алкоголя
 - 5.1.3 Другие изменения в составе пищи
 - 5.1.4 Снижение массы тела
 - 5.1.5 Регулярные физические нагрузки
 - 5.1.6 Отказ от курения
 - 5.1.7 Резюме рекомендаций по изменению образа жизни
- 5.2 Лекарственная терапия
 - 5.2.1 Выбор гипотензивных препаратов
 - 5.2.2 Монотерапия и комбинированная терапия
 - 5.2.3 Резюме рекомендаций по стратегиям

- лечения и выбору препаратов
- 6. ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (состояниях)**
- 6.1 Гипертензия белого халата
- 6.2 Маскированная гипертензия
- 6.2.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения гипертензии белого халата и маскированной гипертензии
- 6.3 Пожилые
- 6.3.1 Резюме рекомендаций по стратегиям гипотензивного лечения пожилых пациентов
- 6.4 Молодежь
- 6.5 Женщины
- 6.5.1 Оральные контрацептивы
- 6.5.2 Гормонозаместительная терапия
- 6.5.3 Беременность
- 6.5.2 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения гипертензии у женщин
- 6.6 Сахарный диабет
- 6.6.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения пациентов с диабетом
- 6.7 Метаболический синдром
- 6.7.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом
- 6.8 Обструктивное апноэ по время сна
- 6.9 Диабетическая и недиабетическая нефропатия
- 6.9.1 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с гипертензией и с нефропатией
- 6.9.2 Хроническая болезнь почек 5 стадии
- 6.10 Церебрально-васкулярные заболевания
- 6.10.1 Острый инсульт
- 6.10.2 Предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака
- 6.10.3 Когнитивные расстройства и поражения белого вещества
- 6.10.4 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с гипертензией и с цереброваскулярными заболеваниями
- 6.11 Заболевания сердца
- 6.11.1 Ишемическая болезнь сердца
- 6.11.2 Сердечная недостаточность
- 6.11.3 Фибрилляция предсердий
- 6.11.4 Гипертрофия левого желудочка
- 6.11.5 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у

- пациентов с гипертензией и с заболеваниями сердца
- 6.12 Атеросклероз, артериосклероз и периферическая артериальная болезнь (ПАБ)
- 6.12.1 Атеросклероз сонных артерий
- 6.12.2 Повышенная артериальная ригидность
- 6.12.3 Атеросклероз артерий нижних конечностей
- 6.12.4 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов артериальной гипертензией и с атеросклерозом, артериосклерозом и атеросклерозом артерий нижних конечностей.
- 6.13 Сексуальная дисфункция
- 6.14 Резистентная гипертензия
- 6.14.1 Стимуляция барорецепторов сонной артерии
- 6.14.2 Почечная денервация
- 6.14.3 Другие инвазивные подходы
- 6.14.4 Диспансерное наблюдение при резистентной гипертензии
- 6.14.5 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с резистентной гипертензией
- 6.15 Злокачественная гипертензия
- 6.16 Гипертензивные неотложные и экстренные случаи
- 6.17 Периоперационное управление гипертензией
- 6.18 Реноваскулярная гипертензия
- 6.19 Первичный альдостеронизм
- 7. ЛЕЧЕНИЕ АССОЦИИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА**
- 7.1 Гиполипидемические препараты
- 7.2 Антитромбоцитарная терапия
- 7.3 Лечение гипергликемии
- 7.4 Резюме рекомендаций по лечению факторов риска, ассоциированных с гипертензией
- 8. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 8.1 Последующее наблюдение пациентов с АГ
- 8.2 Последующее наблюдение лиц с высоким нормальным артериальным давлением и гипертензией белого халата
- 8.3 Повышенное артериальное давление во время контрольных визитов
- 8.4 Постоянный поиск бессимптомного повреждения органов
- 8.5 Можно ли уменьшать или отменять

- гипотензивные препараты?
9. УЛУЧШЕНИЕ КОНТРОЛЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ
ГИПЕРТЕНЗИИ
10. УПРАВЛЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
- 10.1 Командный подход в управлении болезнью
- 10.2 Способ наблюдения
- 10.3 Роль информационных и
коммуникационных технологий

11. ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ И НЕОБХОДИМОСТЬ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приложение 1

Приложение 2

Ограничение ответственности

Благодарности

Ссылки

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Принципы

Рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению гипертензии 2013 года следуют рекомендациям, совместно выпущенным этими двумя обществами в 2003 и 2007 годах [1, 2]. Публикация нового документа спустя 6 лет после предыдущего показала своевременной, потому что за этот период были проведены важные исследования, и было опубликовано много новых результатов, как о диагностике, так и о лечении пациентов с повышенным артериальным давлением (АД), что привело к необходимости внести усовершенствования, изменения и добавления в предыдущие рекомендации.

Рекомендации ЕОАГ и ЕОК 2013 года продолжают основываться на фундаментальных принципах, которые вдохновили написание рекомендаций 2003 и 2007 годов, а именно: (1) основывать рекомендации на тщательно проведенных исследованиях, установленных в результате обширного изучения литературы; (2) в первую очередь, основываться на данных рандомизированных клинических исследований

(РКИ) и их мета-анализах, но не пренебрегать (особенно имея дело с диагностическими аспектами) результатами неэкспериментальных исследований или других испытаний подходящего научного калибра; (3) ранжировать уровень научных доказательств и силу рекомендаций по крупным вопросам диагностического и лечебного характера как в Европейских рекомендациях по другим заболеваниям, согласно рекомендациям ЕОК (Таблицы 1 и 2). Хотя подобная информация не была включена в рекомендации 2003 и 2007 годов, сегодня предоставление данных о классе рекомендаций и уровне доказательств считается важным фактором для обеспечения заинтересованным читателям стандартного подхода, с помощью которого можно сопоставить состояния знаний в разных областях медицины. Это также могло бы более эффективно оповещать терапевтов о рекомендациях, основанных на мнениях экспертов, а не на доказательствах. Такое часто встречается в медицине, т. к. в большинстве случаев в повседневной врачебной практике достоверные данные не доступны, поэтому рекомендации должны основываться на здравом смысле и личном клиническом опыте, которые могут быть ошибочными. Будучи надлежащим образом признано, это может исклю-

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемые для использования выражения
Класс I	Доказательства и/или консенсус о том, что данное лечение или процедура благотворна, полезна, эффективна.	Рекомендовано/показано
Класс II	Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о полезности/эффективности данного лечения или процедуры	
Класс IIa	<i>Перевес доказательств/мнений в сторону полезности/эффективности.</i>	Должно быть рассмотрено
Класс IIb	<i>Полезность/эффективность не так хорошо обоснована доказательствами/мнениями.</i>	Может быть рассмотрено
Класс III	Доказательства или консенсус о том, что данное лечение или процедура не полезны/эффективны, а в некоторых случаях могут нанести вред.	Не рекомендовано

Таблица 2. Уровень доказательств

Уровень доказательств А	Данные, полученные из многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательств В	Данные, полученные из одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных испытаний.
Уровень доказательств С	Единодушное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, записи о клинических данных.

читать восприятие рекомендаций как предписывающих и подстегнуть проведение исследований, в которых преобладают мнения, а доказательств недостает. Четвертый принцип, наравне с образовательной целью, состоит в предоставлении большого числа таблиц и набора кратких рекомендаций, к которым терапевты в своей каждодневной работе могут легко и быстро обратиться для консультации.

Европейские члены рабочей группы, ответственной за рекомендации 2013 года по диагностике и лечению артериальной гипертензии, были назначены ЕОАГ и ЕОК, основываясь на их признанной компетентности и отсутствии крупных конфликтов интересов [бланки их деклараций о личных интересах можно найти на сайте ЕОК (www.escardio.org/guidelines) и на сайте ЕОАГ (www.eshonline.org)]. Каждому члену был поручен особый раздел, который проверялся тремя координаторами, а затем – двумя председателями: одним, назначенным ЕОАГ, вторым – назначенным ЕОК. Финальная версия текста готовилась 18 месяцев, в течение которых члены рабочей группы встречались несколько раз, а в периоды между встречами активно поддерживали связь друг с другом. До публикации документ также был дважды оценен 42 европейскими рецензентами, половина из которых была отобрана ЕОАГ, вторая – ЕОК. Поэтому с уверенностью можно заявить, что рекомендации, заявленные в документе 2013 года, в значительной степени отражают современное положение дел в отношении гипертензии с точки зрения ученых и терапевтов Европы. Расходы по встречам и остальной работе были поделены между ЕОАГ и ЕОК.

1.2 Новые аспекты

Из-за новых доказательств по некоторым диагностическим и терапевтическим аспектам гипертензии настоящие рекомендации во многом отличаются от предыдущих [2].

Некоторые наиболее важные отличия указаны

ниже:

1. Эпидемиологические данные по гипертензии и контролю АД в Европе.
2. Увеличение прогностической ценности домашнего измерения АД и его роли для диагностики и лечения гипертензии по сравнению с суточным мониторингом артериального давления (СМАД).
3. Новая информация о прогностической значимости ночного АД, синдрома «белого халата» и маскированной гипертензии.
4. Повторный акцент на включение АД, факторов сердечно-сосудистого (СС) риска, бессимптомного повреждения органов (ПО) и клинических осложнений в общую оценку СС риска.
5. Новая информация о прогностической значимости бессимптомного ПО, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза и мозг.
6. Пересмотр риска повышенного и нормального индекса массы тела (ИМТ) при гипертензии.
7. Гипертензия у молодежи.
8. Начало антигипертензивного лечения. Больше критериев, основанных на доказательствах, и немедикаментозное лечение высокого нормального АД.
9. Целевое АД при лечении. Больше критериев, основанных на доказательствах, и унифицированное целевое систолическое артериальное давление (САД) (<140 мм рт.ст.) у пациентов как высокой, так и низкой группы СС риска.
10. Либеральный подход к начальной монотерапии без какой-либо универсальной цели.
11. Пересмотренный план для приоритетных комбинаций двух лекарственных средств.
12. Новые терапевтические алгоритмы для достижения целевого АД.
13. Расширен раздел о терапевтических стратегиях при определенных заболеваниях.
14. Пересмотренные рекомендации о лечении гипертензии у пожилых людей.
15. Медикаментозное лечение пациентов старше 80 лет.
16. Особое внимание резистентной гипертензии и новым подходам к лечению.
17. Повышенное внимание терапии, направленной на ПО.
18. Новые подходы к управлению артериальной гипертензией.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

2.1 Влияние артериального давления на повреждение почек и сердечно-сосудистой системы

Отношение между показателями АД и СС и почечными случаями заболеваемости и случаями с фатальным исходом было изучено в большом количестве неэкспериментальных исследований [3]. Результаты, подробно изложенные в руководствах ЕОАГ/ЕОК 2003 и 2007 годов, можно резюмировать следующим образом:

1. Артериальное офисное давление имеет независимую непрерывную связь с долей ряда СС событий [инсульт, инфаркт миокарда, скоропостижная смерть, сердечная недостаточность и атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК)], а также количеством случаев конечной стадии почечной недостаточности (ПН) [3-5]. Данные распространяются на все возрастные и этнические группы [6, 7].
2. Связь с АД распространяется как на высокие уровни АД, так и на относительно низкие – 110-115 мм рт. ст. для САД и 70-75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД). У пациентов старше 50 лет САД является лучшим прогностическим фактором событий, чем ДАД [8, 9], а у пожилых больных отмечено, что пульсовое давление (разница между показателями САД и ДАД), возможно, играет дополнительную прогностическую роль [10]. Высокий СС риск выявляется также у пациентов с повышенным САД и нормальным или низким ДАД [изолированная систолическая гипертензия (ИСГ)] [11].
3. Четкая связь с сердечно-сосудистыми событиями также проявляется в показателях вне офисного АД, например, полученных благодаря СМАД и домашнему измерению АД (см. Раздел 3.1.2).
4. Связь между АД и СС заболеваемостью и смертностью корректируется другими сопутствующими СС факторами риска. Метаболические факторы риска при высоком АД встречаются чаще, чем при низком [12, 13].

2.2 Определение и классификация гипертензии

Континуальная связь между АД и СС и почечными событиями делает сложным различение нормального давления и гипертензии, когда оно основывается на предельных показателях АД. Это вдвойне спра-

ведливо, потому что у подавляющего большинства показатели САД и ДАД имеют унимодальное распределение [14]. Однако на практике предельные значения АД используются повсеместно: как для упрощения диагностического подхода, так и для облегчения принятия решения о лечении. Рекомендация классификация перешла без изменений из рекомендаций ЕОАГ/ЕОК 2003 и 2007 годов (Таблица 3).

Гипертензия определяется показателями >140 мм рт.ст. САД и/или >90 мм рт. ст. ДАД, основываясь на свидетельствах РКИ о том, что у пациентов с такими показателями вызванное лекарствами снижение АД является благотворным (см. Разделы 4.1 и 4.2). К субъектам молодого, среднего и преклонного возраста применяется одинаковая классификация, в то время как к детям и подросткам, для которых недоступны данные интервенционных исследований, применяются другие критерии, основанные на процентилях. Детали классификации АД для мальчиков и девочек в соответствии с их возрастом и ростом можно найти в отчете ЕОК о диагностике, оценке и лечении высокого АД у детей и подростков [15].

2.3 Распространенность гипертензии

Доступны лишь ограниченные сопоставимые данные о распространенности гипертензии и тенденции АД по времени в разных европейских странах [16]. В целом, распространенность гипертензии оказывается в промежутке 30-45% среди всего населения с резким увеличением у пожилых людей. Также выявлены заметные отличия в среднем уровне АД в разных странах без четкой тенденции к изменению уровня АД за последнее десятилетие [17-37].

Таблица 3. Определения и классификация уровней артериального офисного давления (мм рт.ст.)^a

Категория	Систолическое		Диастолическое
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
Степень 1 (мягкая)	140-159	и/или	90-99
Степень 2 (умеренная)	160-179	и/или	100-109
Степень 3 (тяжелая)	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	≥90

^aКатегория артериального давления (АД) определяется самым высоким уровнем АД, систолическим или диастолическим. Изолированной систолической АГ должна быть присвоена степень 1, 2 или 3 в зависимости от показателя систолического АД в указанных диапазонах.

Из-за сложности получения сопоставимых результатов из разных стран по разным периодам было предложено использовать суррогатный показатель статуса гипертензии [38]. Смертность от инсульта – хороший кандидат (для суррогатного показателя), т.к. в настоящее время гипертензия является самой важной причиной инсультов. Была отмечена тесная связь между распространенностью гипертензии и смертностью от инсульта [39]. Число случаев и тенденции смертности от инсульта были проанализированы с использованием статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В западноевропейских странах наблюдается тенденция к спаду, в отличие от восточноевропейских стран, где отмечается заметное увеличение уровня смертности от инсульта [40].

2.4 Гипертензия и общий сердечно-сосудистый риск

Долгое время рекомендации по гипертензии были сосредоточены на показателях АД как единственных или главных показателях, определяющих необходимость и тип лечения. В 1994 году ЕОК, ЕОАГ и Европейское общество атеросклероза (ЕОА) разработали совместные рекомендации по предотвращению ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике [41] и подчеркнули, что предотвращение ИБС должно быть связано с количественным анализом общего (или глобального) СС риска. Сегодня этот подход принят повсеместно и уже был включен в рекомендации ЕОАГ/ЕОК по ведению артериальной гипертензии 2003 и 2007 годов [1, 2]. Идея основана на том факте, что только у небольшой доли населения, страдающего гипертензией, проявляется только повышение АД, тогда как у большинства больных гипертензией также проявляются дополнительные факторы СС риска. Более того, при одновременном присутствии АД и другие факторы СС риска могут усиливать друг друга, что приводит к общему СС риску, который больше, чем сумма его индивидуальных компонентов. Наконец, у людей высокой группы риска стратегии гипотензивного лечения (начало и интенсивность терапии, использования комбинаций лекарств и т.д. (см. Разделы 4, 5, 6 и 7) , а также другие виды лечения могут отличаться от стратегий, используемых для людей низкой группы риска. Имеются доказательства, что у пациентов высокой группы риска контроль АД сложнее и чаще требует сочетания антигипертензивных лекарств с другими видами лечения, например, агрессивным гиполипидемическим лечением. Терапевтический подход должен принимать во внимание общий СС

риск вдобавок к уровням АД, чтобы максимизировать экономическую эффективность ведения пациентов с гипертензией.

2.4.1 Оценка общего сердечно-сосудистого риска

Оценка общего СС риска не составляет труда в определенных подгруппах пациентов, например, у тех, кому ранее диагностировали сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), диабет, ИБС или у кого выявлены чрезмерно повышенные единичные факторы риска. При всех указанных болезнях общий СС риск высокий или очень высокий, что требует интенсивных мер по его снижению. Однако большое количество пациентов с гипертензией не принадлежит ни к одной из указанных категорий, и их причисление к группам низкого, умеренного, высокого или очень высокого риска требует использования моделей оценки общего СС риска, чтобы иметь возможность соответственно регулировать терапевтический подход.

Для оценки общего СС риска были разработаны некоторые компьютеризированные методы [41-48]. Недавно их достоинства и ограничения были пересмотрены [49]. На основе крупных европейских когортных исследований была разработана модель систематической оценки коронарного риска SCORE. Модель оценивает риск смерти от СС (не только ИБС) заболеваний в течение 10 лет на основе возраста, пола, привычек к курению, общего содержания холестерина и САД [43]. Модель SCORE позволяет калибровать таблицы для конкретных стран, что было сделано для многих европейских стран. На международном уровне представлены два комплекта таблиц: один для стран с высоким риском, второй – для стран с низким риском. Электронная интерактивная версия SCORE, известная как Heart Score (доступна на www.heartscore.org), также позволяет включать в определение общего СС риска влияние холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Таблицы и их электронные версии могут помочь в оценке риска и ведении пациента, но их нужно толковать в свете знаний терапевта и его опыта, особенно с учетом местных условий. Кроме того, предположение, что оценка общего СС риска связана с улучшенными клиническими исходами в сравнении с другими стратегиями, не было достаточно проверено.

Риск может быть выше, чем указано в таблицах, у:

1. Пациентов с сидячим образом жизни и цен-

тральным типом ожирения; повышенный относительный риск, связанный с избыточным весом, выше у молодых пациентов, чем у более возрастных.

2. Социально обездоленных людей и представителей этнических меньшинств.
3. Пациентов с повышенным уровнем глюкозы в крови натощак и/или патологической пробой на переносимость глюкозы, не соответствующих диагностическим критериям для диабета.
4. Пациентов с повышенным уровнем триглицеридов, фибриногена, аполипопротеина В, липопротеина (а) и высокочувствительным С-реактивным белком.
5. Пациентов с ССЗ в семейном анамнезе (до 55 лет у мужчин и 65 – у женщин).

В SCORE общий СС риск выражается как абсолютный риск смерти от ССЗ в течение 10 лет. Из-за сильной зависимости от возраста у молодых пациентов абсолютный общий СС риск может быть низким даже при высоком АД и дополнительных факторах риска. Однако если артериальную гипертензию лечить в недостаточной мере, спустя годы она может вылиться в частично необратимое заболевание с высоким риском. У более молодых пациентов решения о назначении лечения должны основываться на количественном анализе относительного риска или вычислении сердечного и сосудистого возраста. Таблица относительного риска доступна в совместных рекомендациях Европейских обществ по предотвращению ССЗ в клинической практике [50],

которая полезна при лечении лиц молодого возраста. Дополнительное внимание было уделено идентификации ПО, т. к. бессимптомные изменения в нескольких органах, связанные с гипертензией, означают продвижение вперед по шкале ССЗ, что значительно увеличивает риск по сравнению с простым присутствием факторов риска. Отдельный раздел (Раздел 3.7) посвящен выявлению бессимптомных ПО [51–53], а также рассматривает доказательства дополнительного риска каждого доклинического изменения. Более 10 лет международные рекомендации по диагностике и лечению гипертензии (Рекомендации ВОЗ/Международного общества по артериальной гипертензии 1999 и 2003 годов, Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2003 и 2007 годов) [1, 2, 54, 55] стратифицировали СС риск, основываясь на степени АД, факторах СС риска, бессимптомных ПО и наличии диабета, клинически значимых ССЗ или хронической болезни почек (ХБП), что также присутствует в рекомендациях ЕОК по предотвращению ССЗ 2012 года [50]. Разделение на низкий, средний, высокий и очень высокий риск сохраняется в настоящих рекомендациях и относится к 10-летнему риску смертности от ССЗ согласно рекомендациям ЕОК по предотвращению ССЗ 2012 года (Схема 1) [50]. Факторы, на которых основана стратификация, представлены в Таблице 4.

2.4.2 Ограничения

Все доступные сегодня модели оценки СС риска имеют ограничения, которые нельзя списывать со

Другие факторы риска, бессимптомное повреждение органов или заболевание	АД, ммрт.ст.			
	Высокое нормальное АД САД 130–139 или ДАД 85–89	Степень 1 (мягкая гипертензия) САД 140–159 или ДАД 90–99	Степень 2 (умеренная гипертензия) САД 160–179 или ДАД 100–109	Степень 3 (тяжелая гипертензия) САД ≥180 или ДАД 110
Нет других ФР		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Риск от среднего до высокого	Высокий риск
3 фактора риска и более	Риск от низкого до среднего	Риск от среднего до высокого	Высокий риск	Высокий риск
ПО, ХБП 3 степени или диабет	Риск от среднего до высокого	Высокий риск	Высокий риск	Риск от высокого до очень высокого
Клинически значимая ИБС, ХБП ≥ 4 степени и выше и/или диабет с ПО/ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек; СС – сердечно-сосудистый; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПО – повреждение органа; ФР – фактор риска; САД – систолическое артериальное давление.

Схема 1. Стратификация общего СС риска в категориях низкого, среднего, высокого и очень высокого риска в соответствии с САД и ДАД и распространенностью ФР, бессимптомного ПО, диабета, ХБП выше 3 степени или симптоматическим ССЗ. Лица с высоким нормальным офисным АД, но повышенным внеофисным АД (маскированная гипертензия) обладают СС риском в диапазоне гипертензии. Лица с высоким офисным АД, но нормальным внеофисным АД (гипертензия «белого халата»), особенно, если они не страдают диабетом, ПО, ССЗ или ХБП, обладают меньшим риском, чем пациенты со стабильной артериальной гипертензией для такого же офисного АД.

Таблица 4. Факторы (кроме офисного АД), имеющие значение в определении прогноза; используются для стратификации общего СС риска в схеме 1.

Факторы риска
Мужской пол
Возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет)
Курение
Дислипидемия
Общий холестерин >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин ЛПВП: мужчины <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), женщины <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или
Триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)
Патологический тест на переносимость глюкозы
Ожирение [ИМТ ≥ 30 кг/м ² (рост 2)]
Абдоминальное ожирение (объем талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин) (у европеоидов)
Семейный анамнез ССЗ (мужчины до 55 лет; женщины до 65 лет)
Бессимптомное поражение органов
Пульсовое давление (у пожилых) ≥ 60 мм рт. ст.
Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ по критериям Соколова-Лиона >3,5 мВ; RaVL >1,1 мВ; Корнельский индекс >244 мВ*мс), или
Гипертрофия левого желудочка [ЭхоКГ, индекс ММЛЖ: мужчины >115 г/м ² ; женщины >95 г/м ² (ППТ)] а
Утолщение стенки сонных артерий (ТКИМ >0,9 мм) или наличие бляшек
Каротидно-фemorальная СРПВ >10 м/с
Плече-лодыжечный индекс <0,9
ХБП с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² (ППТ)
Микроальбуминурия (30-300 мг/24 ч), или соотношение альбумина к креатинину (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Сахарный диабет
Уровень глюкозы натощак >7,0 ммоль/л (126 мг/дл) по двум повторным измерениям и/или HbA1c >7% (53 ммоль/моль), и/или
Уровень глюкозы после нагрузки глюкозой >11,0 ммоль/л (198 мг/дл)
Ассоциированные СС и почечные состояния
Головной мозг: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда с ЧКВ или АКШ
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохраненной ФВ
Клинически значимое поражение артерий нижних конечностей
ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (ППТ); протеинурия (>300 мг/24 ч)
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек диска зрительного нерва

ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ФВ – фракция выброса, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.
а Максимальный риск для концентрической гипертрофии левого желудочка: повышенный индекс ММЛЖ при соотношении толщины стенки к радиусу 0,42.

счетов. Значение ПО в вычислении общего риска зависит от того, насколько тщательно, основываясь на доступном оборудовании, было оценено повреждение. Также нужно упомянуть концептуальные ограничения. Нельзя забывать, что основная причина оценки общего риска – это выявление наиболее эффективного использования ограниченных ресурсов для предотвращения ССЗ, т. е. оценка предупредительных мер в отношении повышенного риска. И все же стратификация абсолютного риска часто используется в платной и бесплатной медицине для создания границы, ниже которой лечение не рекомендуется. Нужно помнить, что любой порог, используемый для определения высокого общего СС риска, произволен, как и использование предельных показателей, приводящее к интенсивным вмешательствам выше этого порога и отсутствию действий ниже его. Наконец, большое влияние на модели общего СС риска имеет возраст. Оно настолько велико, что молодые люди (особенно, женщины) почти никогда не достигают уровня высокого риска, даже имея более одного фактора риска и очевидное увеличение в относительном риске. С другой стороны, многие пожилые мужчины (например, старше 70 лет) достигают общего высокого уровня риска, хотя относительно своих сверстников проявляют небольшое увеличение риска. Вследствие этого большинство ресурсов сосредоточено на лицах старшего возраста, потенциальная продолжительность жизни которых относительно коротка, несмотря на вмешательство. Лицам молодого возраста с высоким относительным риском уделяется мало внимания, несмотря на то, что при отсутствии вмешательства их долговременная подверженность повышенному риску может привести к высокому риску и частично необратимым событиям в зрелом возрасте, что потенциально может снизить продолжительность жизни, которая в случае вмешательства было бы больше.

2.4.3 Резюме рекомендаций по оценке общего сердечно-сосудистого риска

См. таблицу «Оценка общего сердечно-сосудистого риска».

Оценка общего сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У лиц с бессимптомной гипертензией, не страдающих ССЗ, ХБП и диабетом, стратификация общего риска с использованием модели SCORE рекомендуется в качестве минимального требования.	I	B	43
Т.к. существуют доказательства, что ПО предсказывает СС смерть независимо от SCORE, поиск ПО должен быть рассмотрен, особенно у пациентов со средним риском.	Ila	B	51, 53
Рекомендовано, чтобы решения о стратегиях лечения зависели от первоначального уровня общего СС риска.	I	B	41, 42, 50

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек, ПО – повреждение органа, СС – сердечно-сосудистый, SCORE – систематическая оценка коронарного риска.

^aКласс рекомендации

^bУровень доказательств

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательств

3. ДИАГНОСТИКА

Первичная оценка пациента с гипертензией должна (1) подтвердить наличие гипертензии, (2) определить причины вторичной гипертензии и (3) оценить СС риск, ПО и сопутствующие клинические состояния. Это требует измерения АД, изучения анамнеза, включая семейный анамнез, медицинского осмотра, лабораторных исследований и дальнейших диагностических тестов. Некоторые исследования необходимо проводить всем пациентам, другие – только определенным группам.

3.1 Измерение артериального давления

3.1.1 Офисное или клиническое артериальное давление

В настоящее время во многих (но не во всех) европейских странах для определения АД более не используется ртутный сфигмоманометр. Вместо этого применяются аускультативные или осциллометрические полуавтоматические сфигмоманометры. Эти аппараты должны быть аттестованы согласно стандартизированным правилам и их точность должна периодически проверяться при помощи калибровки в

технической лаборатории [56]. Предпочтительнее измерять АД на плече, а размеры манжеты и камеры должны быть подогнаны к окружности плеча. В случае значительной (>10 мм рт. ст.) и постоянной разницы САД между руками, что, как выяснилось, несет повышенный СС риск [57], для измерения должна использоваться рука, на которой показатель АД выше. Разница между руками имеет значение, когда проявляется при одновременном измерении давления на обеих руках. Если разница проявляется при последовательном измерении АД, это может быть следствием вариабельности АД. У пожилых лиц, пациентов с сахарным диабетом и при других заболеваниях, при которых часто наблюдается или подозревается ортостатическая гипотензия, рекомендуется измерять АД через 1 и 3 минуты после принятия положения стоя. Ортостатическая гипотензия – определяемая как снижение САД на >20 мм рт. ст. или ДАД >10 мм рт.ст. в течение 3 минут после принятия положения стоя – доказано является предвестником смертности и СС событий [58, 59]. По возможности может применяться автоматическая запись многочисленных показаний офисного АД, когда пациент сидит в изолированном кабинете. Хотя в целом такое измерение предоставляет меньше информации, его можно считать средством для улучшения воспроизводимости и приближения показателей измерения офисного АД к показателям дневного СМАД и домашнего измерения АД [60, 61].

Измерение АД должно всегда сопровождаться измерением частоты сердечных сокращений, т.к. показатели ЧСС в покое независимо предвещают случаи ССЗ или фатальные исходы при ряде состояний, включая гипертензию [62, 63]. Рекомендации по корректному измерению офисного АД приведены в Таблице 5.

3.1.2 Внеофисное артериальное давление

Главное преимущество мониторингирования внеофисного артериального давления состоит в том, что оно предоставляет большое число измерений АД вне медицинской среды и дает более надежную оценку реального АД, чем офисное АД. Внеофисное АД обычно измеряется посредством СМАД или домашнего измерения АД, обычно через самоконтроль. Несколько общих принципов и замечаний для двух типов мониторингирования в дополнение к рекомендациям для измерения офисного АД [64-67]:

1. Процедура должна быть доступно объяснена пациенту, с предоставлением устных и письменных инструкций; кроме того, самоконтроль АД требует соответствующей подготовки под руководством

Таблица 5. Измерение офисного артериального давления

При измерении офисного АД необходимо обратить внимание на следующее:
• До начала измерения АД дать пациенту посидеть 3-5 мин.
• Провести не менее 2 измерений АД в положении сидя с разницей в 1-2 мин. и дополнительные измерения, если первые два сильно разнятся. Подсчитать среднее АД, если необходимо.
• У пациентов с аритмиями, например, с фибрилляцией предсердий, провести повторные измерения АД для увеличения точности.
• Использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной), но иметь в распоряжении манжеты большего и меньшего размера для широкой (окружность плеча >32 см) и узкой руки соответственно.
• Манжета должна быть расположена на уровне сердца независимо от положения пациента.
• При использовании аускультативного метода, используйте фазы I и V (исчезновение) тонов Короткова для определения систолического и диастолического АД соответственно.
• Измерьте АД на обеих руках на первом посещении, чтобы заметить возможные различия. При их наличии, в качестве ориентира возьмите руку с более высоким показателем.
• Измерить на первом посещении АД спустя 1 и 3 мин. после принятия стоячего положения у пожилых пациентов, пациентов с диабетом и лиц, страдающих другими заболеваниями, при которых часто наблюдается или может быть заподозрена ортостатическая гипотензия.
• В случае традиционного измерения АД, измерить ЧСС прощупыванием пульса (не менее 30 сек.) после второго измерения в положении сидя.

АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

медработника.

2. При интерпретации результатов нужно принимать во внимание, что воспроизводимость измерений внеофисного давления достаточно достоверна для суточных, дневных и ночных средних значений АД, но менее точна для промежутков времени менее 24 ч и для более сложных и производных показателей [68].

3. СМАД и домашнее измерение АД дают несколько иную информацию о статусе АД и риске пациента, и поэтому эти два метода нужно считать дополнительными, а не соперничающими или альтернативными. Соответствие между измерениями СМАД и домашним измерением АД разнится от полного до среднего.

4. Офисное АД обычно выше, чем амбулаторное или домашнее АД, и разница увеличивается с увеличением офисного АД. В таблице 6 приведены пороговые значения для диагностики гипертензии для домашнего и амбулаторного АД, согласно Рабочей группе ЕОАГ по мониторингованию АД [64-67].

5. Приборы должны проходить оценку и проверку

согласно международным стандартизированным правилам, содержаться в исправности и проходить регулярную калибровку не реже, чем 1 раз в 6 месяцев. Результаты проверки можно получить на специализированных сайтах.

3.1.2.1 Амбулаторное мониторирование артериального давления

3.1.2.1.1 Методология

Ряд методологических аспектов был рассмотрен Рабочей группой ЕОАГ по мониторингованию артериального давления [64, 65]. Во время СМАД на пациенте находится портативный прибор для измерения АД, обычно на нерабочей руке, в течение 24-25 ч, чтобы получать информацию об АД во время дневной деятельности и ночью во время сна. Во время подгонки портативного прибора разница между первоначальными показателями и показателями измерения АД оператором должны быть не больше 5 мм рт. ст. В случае большей разницы манжета СМАД должна быть снята и надета заново. Пациента инструктируют заниматься обычными действиями, но воздержаться от интенсивной физической нагрузки, а во время надувания манжеты прекратить движение и разговоры и держать руку неподвижно так, чтобы манжета была на уровне сердца. Пациента просят записывать в дневник информацию о симптомах или событиях, способных повлиять на АД, а также время приема лекарственных препаратов, пищи, подъема и отбоя. В клинической практике измерения обычно приводятся с интервалом в 15 мин днем и 30 мин – ночью. Продолжительные интервалы между снятием показателей АД должны исключаться, т. к. они снижают точность суточных результатов его измерения [69]. Можно

Таблица 6. Диагностика гипертензии через уровень офисного и внеофисного артериального давления

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное время (или бодрствование)	≥135	и/или	≥85
Ночное время (или сон)	≥120	и/или	≥70
24-часовое мониторирование	≥130	и/или	≥80
Домашнее измерение АД	≥135	и/или	≥85

АД – артериальное давление

рекомендовать проводить измерения с одинаковой частотой днем и ночью – например, каждые 20 мин. Измерения загружаются на компьютер, и может быть проведен ряд анализов. Не менее 70% показателей АД в дневное и ночное время должны быть удовлетворительными, иначе мониторинг должен быть проведен повторно. Выявление артефактных измерений и обработка резко отклоняющихся данных являются спорным моментом, но при наличии достаточного количества измерений корректура не требуется, и должны удаляться только совершенно некорректные показания. Стоит отметить, что показатели могут быть неточными, когда имеются нарушения сердечного ритма [70].

3.1.2.1.2 Дневное, ночное и суточное артериальное давление

В дополнение к визуальному просмотру суточных показателей среднее дневное, ночное и суточное АД – наиболее часто используемые в клинической практике переменные. Среднее дневное и ночное АД может быть подсчитано из дневника, основываясь на времени подъема и отхода ко сну. Альтернативный метод – использовать короткие, фиксированные периоды времени, в которых периоды отбоя и подъема, отличающиеся у разных пациентов, – исключены. Например, было выявлено, что среднее АД с 10.00 до 20.00 и с полуночи до 6.00 точно соответствует реальному АД бодрствования и сна [71], но были предложены и другие, короткие фиксированные периоды, например, с 9.00 до 21.00 и с 1.00 до 6.00. В случае разных интервалов измерения днем и ночью и для восполнения незарегистрированных показателей рекомендуется вычислять среднее суточное АД для интервалов между последовательными снятиями показателей или подсчитывать среднее арифметическое суточных средних величин, чтобы избежать завышения оценки суточного АД [72].

Соотношение ночного АД к дневному показывает отношение между средним ночным и дневным АД. Ночью АД обычно снижается – так называемое ночное снижение. Хотя степень ночного снижения имеет нормальное распределение в популяции, существует единое мнение, что снижение ночного АД на $>10\%$ от дневных показателей (коэффициент ночного/дневного АД $<0,9$) считается критерием для определения как *дипрег* для диагностики у пациента ночного снижения. В недавнее время были предложены новые категории снижения: отсутствие снижения, т.е. ночное АД увеличивается (коэффициент $>1,0$); небольшое снижение ($0,9 < \text{коэффициент}$

$<1,0$); нормальное снижение ($0,8 < \text{коэффициент} < 0,9$) и чрезмерное снижение (коэффициент $<0,8$). Нужно помнить, что воспроизводимость модели снижения ограничена [73, 74]. Возможными причинами отсутствия снижения АД могут быть нарушение сна, синдром ночного апноэ, ожирение, чрезмерное потребление соли у сольчувствительных пациентов, ортостатическая гипотензия, вегетативная дисфункция, хроническая болезнь почек, диабетическая нейропатия и преклонный возраст.

3.1.2.1.3 Дополнительные исследования

Ряд дополнительных показателей может быть получен из показаний СМАД [75-81]. К ним относятся: вариабельность АД [75], утренний подъем АД [76, 77, 81], индекс времени гипертензии [78] и суточный индекс артериальной ригидности [79, 80]. Однако их общая прогностическая ценность пока неясна, и поэтому показатели должны рассматриваться как экспериментальные и не использоваться в рутинной клинической практике. Некоторые из этих показателей детально описаны в меморандумах и рекомендациях ЕОАГ [64, 65], включая информацию об оборудовании, рекомендованном для программного обеспечения СМАД в клинической практике, что включает необходимость стандартизированного клинического отчета, интерпретирующего отчет, отчета о тенденциях для сравнения показаний, полученных в течение определенного времени, и отчета об исследовании, предоставляющих ряд дополнительных показателей наподобие перечисленных выше.

3.1.2.1.4 Прогностическая значимость суточного АД

Ряд исследований показал, что у пациентов с гипертензией гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), повышенная толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии и другие маркеры ПО больше коррелируют с суточным АД, а не с офисным [82,83]. Более того, было выявлено, что суточное среднее АД имеет более тесную связь со случаями заболеваемости или смертности, чем офисное АД [84-87]. Существуют исследования, в которых тщательно измеренное офисное АД обладает прогностической ценностью, схожей с суточным АД [87]. Однако свидетельства из мета-анализов опубликованных неэкспериментальных исследований и объединенные индивидуальные данные [88-90] показали, что суточное АД в целом является более чувствительным предиктором риска клинических СС исходов, например, коронарных случаев заболевания или

фатальных исходов и инсульта, чем офисное АД. Преимущество суточного АД было выявлено у всего населения – у молодых и пожилых, мужчин и женщин, у пациентов с гипертензией, у леченных и нелеченных пациентов с АГ, пациентов группы высокого риска, пациентов с ССЗ или болезнью почек [89-93]. Исследования, вычислявшие дневное и ночное АД по одинаковой статистической модели, обнаружили, что ночное АД является более надежным предиктором, чем дневное АД [90, 94]. Соотношение ночного к дневному АД – важный предиктор клинических СС исходов, но оно мало дает новой прогностической информации к информации о суточном АД [94, 95]. Что касается модели снижения, наиболее последовательный вывод состоит в том, что встречаемость СС событий выше у пациентов с меньшим снижением ночного АД, чем у пациентов с большим снижением [89, 91, 92, 95, 96], хотя ограниченная воспроизводимость этого феномена ограничивает достоверность результатов для маленьких межгрупповых различий ночной гипотензии [89, 91, 92, 95]. Пациенты с чрезмерным снижением могут быть подвержены повышенному риску инсульта [97]. Однако данные о повышенном СС риске у пациентов с чрезмерным снижением противоречивы, и поэтому клиническая значимость данного феномена неясна [89, 95].

3.1.2.2 Домашнее измерение артериального давления

3.1.2.2.1 Методология

Рабочая группа ЕОАГ по мониторингованию артериального давления предоставила ряд рекомендаций для домашнего измерения АД [66, 67]. Техника обычно включает самостоятельное измерение АД, но у некоторых пациентов может возникнуть необходимость в помощи квалифицированного медработника или члена семьи. В настоящее время не рекомендуется использование запястных аппаратов, однако их применение оправдано у пациентов с ожирением и чрезмерно большой окружностью плеча. Для диагностической оценки АД должно измеряться ежедневно в течение 3-4 дней, предпочтительно – в течение 7 дней по утрам и вечерам. АД измеряется в тихой комнате, в положении сидя, спина и рука должны поддерживаться опорой, после 5-минутного отдыха. Следует выполнить 2 измерения с интервалом 1-2 мин – результаты записываются в стандартизированный журнал немедленно после каждого измерения. Однако показатели АД, предоставляемые пациентом, не всегда могут быть достоверными, что может быть преодолено использованием прибо-

ра с функцией памяти. Домашнее АД – это среднее значение показателей за исключением результатов измерения в первый день. Использование телеконтроля и приложений для смартфонов для домашнего измерения АД также может быть полезным [98, 99]. Толкование результатов должно всегда проходить под руководством терапевта.

При сравнении с офисным АД домашнее измерение АД собирает измерения за несколько дней или даже более длительные периоды, сделанные в привычной пациенту среде. При сравнении с суточным АД оно предоставляет информацию о продолжительных отрезках времени и вариабельности АД день ото дня, дешевле [100], более широко доступно и обладает высокой повторяемостью. Однако, в отличие от СМАД, оно не предоставляет информацию об АД в течение обычной ежедневной деятельности и во время сна, или количественный анализ краткосрочной вариабельности АД [101].

3.1.2.2.2 Прогностическая значимость домашнего АД

Домашнее АД более тесно связано с вызванными гипертензией ПО, чем офисное АД, особенно с ГЛЖ [82, 83]. Недавние мета-анализы нескольких проспективных общепопуляционных исследований пациентов отделения первой помощи и пациентов с гипертензией указывают на то, что домашнее АД обеспечивает значительно лучшее прогнозирование СС заболеваемости и смертности, чем офисное АД [102, 103]. Исследования, в которых проводилось как СМАД, так и домашнее измерение АД, показывают, что домашнее АД по меньшей мере так же коррелирует с ПО, как суточное АД [82, 83], и что прогностическая значимость домашнего АД схожа со значимостью суточного АД после поправки на возраст и пол [104, 105].

3.1.3 Гипертензия «белого халата» (или изолированная офисная) и маскированная (или изолированная амбулаторная) гипертензия

Офисное АД обычно выше АД, измеряемого вне кабинета, что может объясняться тревогой, беспокойством и/или условно-рефлекторным ответом на необычную ситуацию [106], в некоторых случаях может иметь место возвращение АД к средним показателям. Хотя в офисное и внеофисное АД включены несколько факторов, разница между ними обычно называется (несколько неправильно) «синдромом белого халата» [107, 108], а термины «гипертензия «белого халата», «изолированная офисная» или «изолированная клиническая гипертензия»

означают состояние, при котором на нескольких приемах у врача регистрируется повышенное АД, а при СМАД или домашнем измерении АД оно находится в пределах нормы. Есть и обратная ситуация: на приеме у врача АД нормальное, а вне медицинского окружения – повышенное. Тогда говорят о «маскированной» или «изолированной амбулаторной гипертензии». Термин «истинная» или «стойкая нормотензия» и «стабильная гипертензия» используются, когда оба типа измерений АД нормальные или аномальные соответственно. Хотя пороговый показатель для офисного АД – традиционные 140/90 мм рт.ст., большинство исследований «маскированной гипертензии» или «гипертензии «белого халата» использовали пороговый показатель 135/85 мм рт.ст. для внеофисного дневного или домашнего АД и 130/80 мм рт.ст. для суточного АД. Нужно заметить, что полного согласия в определении «маскированной гипертензии» или «гипертензии «белого халата», диагностированной с помощью СМАД или домашним измерением АД, нет [101]. Рекомендуется оставить термины «гипертензия «белого халата» и «маскированная гипертензия» для определения пациентов, не получающих лечение.

3.1.3.1 Гипертензия «белого халата»

По результатам четырех демографических исследований общая распространенность гипертензии «белого халата» в среднем равнялась 13% (в пределах 9-16%) и достигала примерно 32% (в пределах 25-46%) среди лиц с гипертензией в этих опросах [109]. Факторы, связанные с повышенной распространенностью гипертензии «белого халата»: возраст, женский пол, некурящие лица. Распространенность меньше в случае повреждения органов-мишеней или когда офисное АД основано на повторяемых измерениях или измерениях, проведенных медсестрой или другим медработником [110, 111]. Распространенность также связана с уровнем офисного АД: например, процентный показатель гипертензии «белого халата» равняется примерно 55% при гипертензии 1 степени и только примерно 10% при гипертензии 3 степени [110]. ПО менее распространено при гипертензии «белого халата», чем при стабильной гипертензии, а проспективные исследования последовательно показывают, что для СС событий характерна та же закономерность [105, 109, 112, 113]. Вопрос о том, можно ли лиц с гипертензией «белого халата» приравнивать к лицам с истинной нормотензией, все еще открыт потому, что некоторые исследования выявили, что долгосрочный СС риск этого состояния

находится между риском стабильной гипертензии и истинной нормотензии [105], в то время как в мета-анализах он не слишком отличался от истинной нормотензии с поправкой на возраст, пол и другие независимые переменные [109, 112, 113]. Существуют данные, что при лечении пациентов с гипертензией «белого халата» снижение клинического АД ведет к снижению количества СС событий [112]. Другие факторы, которые нужно принимать во внимание: по сравнению с пациентами с истинной нормотензией, у пациентов с гипертензией «белого халата» (1) внеофисное АД выше [105, 109]; (2) бессимптомные ПО, например, ГЛЖ, могут встречаться чаще [114] и (3) существуют метаболические факторы риска, долгосрочный риск впервые выявленного диабета и развитие стабильной гипертензии [115, 116]. Рекомендуется подтвердить диагноз гипертензии «белого халата» в течение 3-6 месяцев, а также тщательно исследовать и вести этих пациентов, включая повторные внеофисные измерения АД (см. Раздел 6.1).

3.1.3.2 Маскированная гипертензия

В демографических исследованиях распространенность маскированной гипертензии в среднем равняется примерно 13% (в пределах 10-17%) [109]. Некоторые факторы могут повысить внеофисное АД по сравнению с офисным АД, например, молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, вызванная физической нагрузкой гипертензия, стресс на работе, ожирение, диабет, ХБП и гипертензия в семейном анамнезе; распространенность выше, когда офисное АД находится в промежутке высокого нормального АД [117]. Маскированная гипертензия часто ассоциируется с другими факторами риска, бессимптомным ПО и повышенным риском диабета и стабильной гипертензии [114-119]. Мета-анализы проспективных исследований показывают, что количество СС событий почти в два раза выше, чем при истинной нормотензии, и близко к количеству случаев при стабильной гипертензии [109, 112, 117]. Тот факт, что маскированная гипертензия обычно не диагностируется и не лечится, мог способствовать данному открытию. У пациентов с диабетом маскированная гипертензия связана с повышенным риском нефропатии, особенно, когда увеличение АД происходит преимущественно ночью [120, 121].

3.1.4 Клинические показания для измерения внеофисного артериального давления

Сейчас повсеместно признается, что внеофисное давление – это важное дополнение к традиционному измерению офисного АД, но офисное АД остается «золотым стандартом» для скрининга, диагностики и ведения пациентов с гипертензией. Освященная временем ценность офисного АД должна, однако, принимать во внимание его ограничения, которые привели к все более частому предложению увеличить роль, которую при ведении лиц с гипертензией играет измерение внеофисного давления. Хотя существует важная разница между СМАД и домашним измерением АД, выбор между двумя методами в первую очередь будет зависеть от доступности, простоты, стоимости и, если возможно, предпочтений пациента. Для первоначальной оценки пациента домашнее измерение АД может быть более подходящим при первой помощи, а СМАД – при специализированной помощи. Однако рекомендуется сверять пограничные или ненормальные показания домашнего измерения АД с СМАД [122], которое в настоящее время считается ориентиром для внеофисного АД с дополнительным преимуществом в виде предоставления показателей ночного АД. Кроме того, большинство – если не все – пациентов должны быть ознакомлены с самоконтролем АД, чтобы оптимизировать диспансерное наблюдение, для которого более подходящим является домашнее измерение АД, а не СМАД. Однако (самостоятельно проводимое) домашнее измерение АД может быть невозможно из-за умственных проблем или физических ограничений, или может быть противопоказано из-за беспокойства или навязчивого состояния у пациента. В таком случае более подходящим является СМАД. Состояния, считающиеся клиническими показаниями для измерения внеофисного АД для диагностических целей, приведены в Таблице 7.

3.1.5 Артериальное давление при физических и стрессовых нагрузках

АД повышается во время динамической и статической нагрузки, причем повышение более заметно для систолического, чем диастолического АД [123]. Нагрузочная проба обычно включает динамическое упражнение – велоэргометр или беговую дорожку. Примечательно, что только САД может быть достоверно измерено неинвазивными методами. В настоящее время нет единого мнения о нормальной реакции АД во время динамической нагрузочной пробы. В ряде исследований САД >210 мм рт. ст. у мужчин и >190 мм рт. ст. у женщин определяется как «гипер-

Таблица 7. Клинические показания для измерения внеофисного АД для диагностических целей

Клинические показания для домашнего измерения АД или СМАД
• Подозрение на гипертензию «белого халата»
- Гипертензия 1 степени на приеме
- Высокое офисное АД у лиц без бессимптомного ПО и с низким общим СС риском
• Подозрение на маскированную гипертензию
- Высокое нормальное АД на приеме
- Нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным ПО или высоким общим СС риском
• Выявление у лиц с гипертензией синдрома «белого халата»
• Значительная вариабельность офисного АД в течение одного или нескольких приемов
• Вегетативная, ортостатическая гипотензия, гипотензия после еды и приема лекарств
• Повышенное офисное АД или подозрение на преэклампсию у беременных
• Определение истинной и ложной резистентной гипертензии
Особые показания для СМАД
• Заметное расхождение между офисным и домашним АД
• Оценка статуса снижения АД
• Подозрение на ночную гипертензию или отсутствие снижения АД, например, у пациентов с апноэ во сне, ХБП или диабетом

АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ПО – повреждение органа, СС – сердечно-сосудистый, ХБП – хроническая болезнь почек.

тензия при физической нагрузке», но для выявления повышенной реакции АД на физическую нагрузку используются и другие определения [124, 125]. Более того, увеличение САД при фиксированной субмаксимальной нагрузке связано с наличием повышения АД до физической нагрузки, возрастом, артериальной жесткостью и абдоминальным ожирением и встречается несколько чаще у женщин, чем у мужчин и реже у тренированных лиц, чем у нетренированных [123-127]. Большинство, но не все исследования показали, что повышение АД при физической нагрузке является предиктором развития гипертензии у нормотензивных лиц, независимо от АД в покое [123, 124, 128]. Тем не менее, использовать тест с физической нагрузкой для прогнозирования гипертензии в будущем не рекомендуется в связи с некоторыми ограничениями, такими как отсутствие стандартизации метода и показаниями. Более того, нет единодушия в наличии связи АД при физической нагрузке и поражением органов, таким как ГЛЖ, после коррективки с АД в покое и другими переменными как у нормотензивных, так и у гипертензивных лиц [123, 124]. Также не существует данных о прогностической значимости АД при физической нагрузке [125], причиной чему может служить тот факт, что две гемодинамические компоненты АД при

физической нагрузке изменяются диаметрально противоположно: системное сосудистое сопротивление снижается, а сердечный выброс растет. Вполне вероятно, что решающим прогностическим фактором является снижение системного сосудистого сопротивления при физической нагрузке совместно со структурными патофизиологическими изменениями в артериях и артериолах [123, 129]. Будет ли нарушение артериальной дилатации вызывать рост АД при физической нагрузке, возможно, частично зависит от сердечного выброса. У нормотезивных лиц и у пациентов с мягкой гипертензией с адекватным приростом сердечного выброса ненормальное повышение АД является предиктором более худшего длительного прогноза [125, 130]. В случае нормального АД после отдыха гипертензия, индуцированная физической нагрузкой, считается показанием для назначения СМАД из-за наличия связи с маскированной гипертензией [131]. С другой стороны, когда гипертензия ассоциируется с дисфункцией сердца и замедленным увеличением минутного сердечного выброса, вызванного физической нагрузкой, прогностическая значимость АД при физической нагрузке может быть потеряна [129]. Наконец, более высокое АД при физической нагрузке может даже прогнозировать лучший прогноз, например, у 75-летних пациентов [132], у пациентов с подозрением на заболевание сердца [133] или с сердечной недостаточностью [134], у которых более высокое АД при физической нагрузке подразумевает относительно сохраненную систолическую сердечную функцию [125]. В заключение, общие результаты ставят под вопрос клиническое применение измерения АД при нагрузочной пробе для диагностических и прогностических целей у пациентов с гипертензией. Однако нагрузочная проба полезна как общий прогностический индикатор при учете способности переносить физическую нагрузку, а данные электрокардиограммы (ЭКГ) и аномальная реакция АД могут служить основанием для назначения СМАД.

Используется несколько тестов на умственное напряжение, чтобы создать стресс и увеличить АД при решении задач математического, технического характера, и задания на принятие решений [123]. Однако эти стресс-тесты не отражают реальное напряжение и плохо стандартизированы, имеют ограниченную воспроизводимость, и соответствия между реакциями АД на разные стресс-факторы ограничены. Вдобавок результаты независимых связей между реакцией АД и стресс-факторами с будущей гипертензией не являются однородными, и, что важно, дополнительная объяснимая дисперсия обычно мала [123, 135]. Недавний мета-анализ пред-

положил, что большая восприимчивость к острому умственному напряжению имеет обратное влияние на будущий статус СС риска – совокупность повышенного АД, гипертензии, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), доклинического атеросклероза и клинических кардиальных событий [136]. Общие результаты говорят о том, что измерение АД во время умственных стресс-тестов в настоящий момент клинически нецелесообразно.

3.1.6 Центральное артериальное давление

В настоящее время измерение центрального АД у лиц с гипертензией усиленно изучается – как из-за его прогностической ценности для СС событий, так и из-за различного влияния антигипертензивных препаратов, в сравнении с АД, измеренным на плечевой артерии. Форма кривой волны артериального давления состоит из волны напорного давления, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [137]. Она должна анализироваться на центральном уровне, т. е. в восходящей части аорты, т. к. отражает истинную нагрузку на сердце, мозг, почки и крупные артерии. Феномен отражения волны может быть количественно проанализирован при помощи индекса аугментации, т. е. разницы между вторым и первым систолическим пиком, выраженным в процентах пульсового давления, предпочтительно с поправкой на ЧСС. Вследствие переменного наложения входящей и отраженной волн давления вдоль артериального дерева, систолическое давление в аорте и пульсовое давление могут отличаться от традиционно измеренного давления на плечевой артерии. Недавно было разработано несколько методов, включая аппланационную тонометрию и передаточную функцию, чтобы определять центральное систолическое АД или пульсовое давление по плечевой волне давления. Они были критически рассмотрены в согласованном заключении экспертов [138].

Ранние эпидемиологические исследования в 2000-х показали, что индекс аугментации центрального и пульсового давления, измеренные напрямую с помощью каротидной тонометрии, были независимыми предикторами смерти по всем причинам и от ССЗ у пациентов с конечной стадией болезни почек [139]. Недавний мета-анализ подтвердил эти выводы в нескольких категориях населения [140]. Однако в большинстве исследований дополнительная прогностическая ценность центрального АД после плечевого АД была незначительной или статистически незначимой [140].

Таким образом, нынешние рекомендации, как и предыдущие [2, 141], считают, что, хотя измерение центрального АД и индекса аугментации представляют большой интерес для механистических анализов в патофизиологии, фармакологии и терапии, для введения их в каждодневную клиническую практику необходимо более глубокое их изучение. Единственным исключением может быть ИСГ у молодежи: у некоторых из этих лиц повышенное САД на плечевом уровне может быть следствием большого подъема волны центрального давления, в то время как центральное АД находится на нормальном уровне [142].

3.2 История болезни

История болезни должна включать дату первого диагностирования артериальной гипертензии, текущие и прошлые измерения АД, а также текущие и прошлые антигипертензивные препараты. Особое внимание должно быть обращено на выявление вторичных причин гипертензии. Гипертензия превращается в повышенный риск почечных и СС осложнений (ХБП, сердечная недостаточность, инсульт, ПАБ, СС смерть), особенно, когда присутствуют сопутствующие заболевания. Поэтому для всех пациентов должна составляться тщательная история ССЗ для обеспечения оценки общего СС риска, включая сопутствующие заболевания, например, диабет, клинические симптомы или историю сердечной недостаточности, ИБС или ПАБ, порок клапана сердца, учащенное сердцебиение, обмороки, неврологические расстройства с акцентом на инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА). История ХБП должна включать тип и продолжительность болезни почек. Нужно выяснить, есть ли злоупотребление никотином и признаки дислипидемии. Ранняя гипертензия в семейном анамнезе и/или ранние ССЗ – это важный первый показатель семейной (генетической) предрасположенности к гипертензии и ССЗ. Это может быть стимулом для проведения генетических тестов. Подробности о семейном анамнезе и истории болезни приведены в Таблице 8.

3.3 Медицинский осмотр

Целью медицинского осмотра является установление или подтверждение диагноза гипертензия, выявление текущего АД, проверка на наличие вторичных причин гипертензии и уточнение глобальной оценки СС риска. АД должно измеряться, как описано в Разделе 3.1.1, и измерения должны быть проведены повторно для диагностирования гипертензии. Минимум единожды АД должно быть измерено на

Таблица 8. Личная и семейная история болезни

1. Продолжительность и предыдущий уровень высокого АД, включая домашние измерения.
2. Вторичная гипертензия
а) ХБП (поликистоз почек) в семейном анамнезе.
б) История болезни почек, инфекция мочевых путей, гематурия, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозная болезнь почек).
в) Прием лекарств и препаратов, например, оральных контрацептивов, лакрицы, карбеноксолона, сосудосуживающих капель в нос, кокаина, амфетаминов, глюко- и минералокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, эритропоэтина и циклоспорина.
д) Повторяющиеся эпизоды потоотделения, головной боли, возбуждения, сердцебиения (феохромоцитома).
е) Эпизоды мышечной слабости и судорог (гиперальдостеронизм).
ф) Симптомы, на основании которых можно заподозрить заболевание щитовидной железы.
3. Факторы риска
а) Семейная или личная история гипертензии или ССЗ.
б) Семейная или личная история дислипидемии.
в) Семейная или личная история сахарного диабета (препараты, уровень глюкозы в крови, полиурия).
д) Привычки к курению.
е) Пищевые привычки.
ф) Недавнее изменение веса; ожирение.
г) Объем физических нагрузок.
д) Храп, апноэ во сне (также информация от партнера).
и) Низкий вес при рождении.
4. История болезни и симптомы повреждения органов и сердечно-сосудистых заболеваний.
а) Мозг и глаза: головная боль, головокружение, нарушение зрения, ТИА, сенсорные и моторные нарушения, инсульт, реваскуляризация сонной артерии.
б) Сердце: боль в груди, одышка, отеки лодыжек, инфаркт миокарда, реваскуляризация, синкопе, учащенное сердцебиение в анамнезе, аритмии, особенно, фибрилляция предсердий.
в) Почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия.
д) Периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота, дистанция безболевого ходьбы, периферическая реваскуляризация.
е) Храп/ хроническое заболевание легких/ апноэ во сне.
ф) Когнитивное расстройство.
5. Гипотензивная терапия
а) Используемые антигипертензивные препараты.
б) Ранее использовавшиеся антигипертензивные препараты.
в) Свидетельства соблюдения или несоблюдения рекомендаций.
д) Эффективность и побочные эффекты лекарств.

АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТИА – транзиторная ишемическая атака

обеих руках. Если выясняется, что разница между руками в САД превышает 20 мм рт. ст., а в ДАД – 10 мм рт. ст., необходимо проводить дальнейшее обследование сосудистых аномалий. Все пациенты должны подвергаться аускультации сонных артерий, сердца и почечных артерий. При обнаружении шумов необходимо проводить дополнительные обследования (УЗИ сонной артерии, эхокардиография, УЗИ почечных сосудов, в зависимости от расположения шумов). Необходимо измерить рост, вес и охват талии пациента в положении стоя и подсчитать ИМТ. Пальпация пульса и аускультация сердца могут выявить аритмии. У всех пациентов в состоянии покоя необходимо измерить ЧСС. Повышенная ЧСС указывает на повышенный риск заболевания сердца. Нерегулярный пульс должен зародить подозрение о фибрилляции предсердий, включая бессимптомную фибрилляцию.

Таблица 9. Медицинский осмотр для определения вторичной гипертензии, повреждения органов и ожирения

Симптомы вторичной гипертензии
• Признаки синдрома Кушинга
• Кожные признаки нейрофиброматоза (феохромоцитомы).
• Пальпация почек (поликистоз).
• Выслушивание патологических шумов (реноваскулярная гипертензия).
• Выслушивание прекардиальных и грудных шумов (коарктация аорты, заболевание аорты, заболевание артерии верхней конечности).
• Снижение и замедление пульсации на бедренных артериях по сравнению с одновременным АД на руке (коарктация аорты; заболевание аорты; заболевание артерии нижней конечности).
• Разница АД на левой и правой руке (коарктация аорты; стеноз подключичной артерии).
Признаки поражения органов
• Мозг: моторные или сенсорные нарушения.
• Сетчатка: изменения глазного дна.
• Сердце: ЧСС, 3-й и 4-й тоны сердца, шумы сердца, аритмии, локализация верхушечного толчка, хрипы в легких, периферический отек.
• Периферические сосуды: отсутствие, снижение или асимметрия пульса, холодные конечности, ишемия кожи.
• Сонные артерии: систолические шумы.
Свидетельство ожирения
• Вес и рост.
• Подсчитать ИМТ: $\text{вес/рост}^2 (\text{кг/м}^2)$.
• Измерить обхват талии в положении стоя на середине расстояния между нижней границей реберного края (нижнее ребро) и верхней границей подвздошного гребня.

АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

цию. Подробности медицинского осмотра приведены в Таблице 9.

3.4 Резюме рекомендаций по управлению артериальным давлением, истории болезни и медицинскому осмотру

См. таблицу «Управление артериальным давлением, история болезни и медицинский осмотр».

3.5 Лабораторные исследования

Лабораторные исследования направлены на предоставление доказательства присутствия дополнительных факторов риска, поиск вторичной гипертензии и отсутствия или наличия повреждения органов. Исследования должны проводиться от наиболее простых к наиболее сложным. Подробности лабораторных исследований приведены в Таблице 10.

3.6 Генетика

Наличие семейного анамнеза – частая находка у пациентов с гипертензией [143, 144], причем наследуемость выявлена примерно от 35% до 50% в большинстве исследований [145], а также наследуемость была подтверждена для амбулаторного АД [146]. Было описано несколько редких, моногенных форм гипертензии, например, глюкокортикоид-подавляемый альдостеронизм, синдром Лидлла и другие, когда мутация единственного гена полностью объясняет патогенез гипертензии и диктует наиболее оптимальный способ терапевтического воздействия [147]. Первичная гипертензия – это высоко неоднородная болезнь с многофакторной этиологией. Несколько широкомасштабных геномных исследований и их мета-анализы в общей сложности указывают на 29 однонуклеотидных полиморфизмов, которые связаны с систолическим и/или диастолическим АД [148]. Эти результаты могут внести полезный вклад в показатели риска ПО.

3.7 Поиск бессимптомного поражения органов

Учитывая важность бессимптомного ПО как промежуточной ступени по шкале сосудистых заболеваний и как определяющего фактора общего СС риска, признаки участия органов должны быть тщательно отслеживаемы подходящими методами обследования, если на то есть показания (Таблица 10). Нужно отметить, что сейчас доступен большой объем доказательств решающей роли бессимптомного ПО при определении СС риска у пациентов с высоким и невысоким АД. Любой из четырех маркеров ПО (микроальбуминурия, повышенная скорость рас-

Управление артериальным давлением, история болезни и медицинский осмотр

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется получить обширную историю болезни и провести медицинский осмотр всех пациентов с гипертензией, чтобы подтвердить диагноз, установить причины вторичной гипертензии, задокументировать факторы СС риска и определить ПО и другие ССЗ.	I	C	-
Рекомендуется получить семейный анамнез, чтобы изучить семейную предрасположенность к гипертензии и ССЗ.	I	B	143, 144
Измерение офисного АД рекомендуется для скрининга и диагностики гипертензии.	I	B	3
Рекомендуется основывать диагностику гипертензии минимум на двух измерениях АД в течение одного приема и не менее чем на двух посещениях.	I	C	-
Рекомендуется, чтобы все пациенты с гипертензией проходили пальпацию пульса в состоянии покоя для определения ЧСС и выявления аритмий, особенно, фибрилляции предсердий.	I	B	62, 63
Для подтверждения гипертензии, определения ее типа, установления гипотензивных эпизодов и уточнения прогноза СС риска необходимо учитывать внеофисное АД.	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Для измерения внеофисного АД можно рассматривать СМАД или домашнее измерение АД в зависимости от показаний, доступности, простоты, стоимости использования и, по возможности, предпочтений пациента.	IIb	C	-

СС – сердечно-сосудистый, ПО – поражение органов, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

пространения пульсовой волны [СРПВ], ГЛЖ и бляшки в сонной артерии) может предвещать смертность от ССЗ независимо от стратификации по SCORE. Это наблюдение является значимым аргументом в пользу проведения оценки ПО в ежедневной клинической практике [51-53], хотя были бы желательны дополнительные данные из более крупных исследований в других группах населения. Также стоит отметить, что риск возрастает с увеличением

Таблица 10. Лабораторные исследования

Рутинные тесты
- Гемоглобин и/или гематокрит. - Глюкоза плазмы натощак. - Общий холестерин в сыворотке крови, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности. - Триглицериды натощак. - Калий и натрий в сыворотке крови. - Мочевая кислота. - Креатинин (с расчетом СКФ). - Анализ мочи: гистологическое исследование; белок в моче при помощи экспресс-пробы с импрегнированным субстратом; анализ на микроальбуминурию. - ЭКГ в 12 стандартных отведениях.
Дополнительные тесты, основанные на истории болезни, медицинском осмотре и результатах рутинных лабораторных тестов
- Гемоглобин A1c (если глюкоза плазмы натощак >5,6 ммоль/л (102 мг/дл) или при ранее диагностированном диабете). - Количественная протеинурия (при положительной экспресс-пробе); содержание калия и натрия в моче и их соотношение. - Домашнее и суточное амбулаторное мониторирование АД. - Эхокардиограмма. - Мониторирование по Холтеру в случае аритмий. - УЗИ сонных артерий. - УЗИ периферических артерий/брюшной полости. - Скорость распространения пульсовой волны. - Плече-лодыжечный индекс. - Исследование глазного дна.
Расширенное обследование (по рекомендации специалиста)
- Дальнейший поиск мозговых, сердечных, почечных и сосудистых повреждений, обязателен при резистентной и осложненной гипертензии. - Поиск вторичной гипертензии, если на то есть причины в истории болезни, результатах медицинского осмотра, рутинных или дополнительных тестах.

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ – электрокардиограмма, АД – артериальное давление.

количества поврежденных органов [51].

3.7.1 Сердце

3.7.1.1 Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях должна быть частью рутинного обследования у всех пациентов. Чувствительность данного метода для диагностики гипертрофии левого желу-

дочка невысока, но, тем не менее, ее выявление при помощи критериев Соколова–Лайона ($SV1 + RV5 > 3,5$ мм), модифицированного индекса Соколова–Лайона (самый высокий зубец S + самый высокий зубец R $> 3,5$ мм), $RaVL > 1,1$ мм, критериев Корнелла по вольтажу и продолжительности QRS ($> 244 \text{ мВ} \cdot \text{мс}$) по результатам не экспериментальных исследований и клинических испытаний является независимым предиктором СС событий [149]. Соответственно, проведение ЭКГ важно, по крайней мере, у пациентов старше 55 лет [150, 151]. Электрокардиография также может использоваться для определения признаков перегрузки левого желудочка или систолического напряжения, которое ассоциировано с еще большим риском [149, 150, 152], ишемии, аномалий проводимости, увеличения левого предсердия и аритмий, включая фибрилляцию предсердий. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показано, когда возникает подозрение на аритмии и возможные ишемические эпизоды. У пациентов с гипертензией [153] фибрилляция предсердий является частой и распространенной причиной СС осложнений [153, 154], особенно инсульта. Ранняя диагностика этого состояния могла бы способствовать предотвращению инсультов путем введения подходящей антикоагулянтной терапии, если к тому есть показания.

3.7.1.2 Эхокардиография

Несмотря на наличие некоторых технических ограничений, эхокардиография является более чувствительной, чем электрокардиография в плане диагностики ГЛЖ и определения СС и почечного риска [155–157]. Поэтому она может помочь в более точном установлении группы риска и в назначении терапии [158]. Исследование ЛЖ у пациентов с гипертензией включает линейное измерение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и внутреннего конечно-диастолического диаметра. Измерения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексированные по размеру тела, определяют ГЛЖ, а относительная толщина стенки или соотношение стенки к радиусу ($2 \times$ толщину задней стенки/конечно-диастолический диаметр) определяет геометрию (концентрическая или эксцентрическая). Расчет ММЛЖ осуществляется по формуле Американского общества эхокардиографии [159]. Несмотря на то, что выявлена четкая связь между ММЛЖ и СС риском, наиболее часто используемыми пороговыми значениями для диагностики ГЛЖ считается 95 г/м^2 для женщин и 115 г/м^2 (ППТ) для

мужчин [159]. Индексация ММЛЖ по росту, в которой использовался рост с аллометрической силой 1,7 или 2,7 [160, 161], может применяться у пациентов с избыточным весом и ожирением, чтобы соотнести ММЛЖ с размером тела и избежать недостаточную диагностику ГЛЖ [159]. Недавно было выявлено, что оптимальный способ – устанавливать аллометрическое соотношение роста к степени 1,7 ($\text{г/м}^{1,7}$), и что для мужчин и женщин должны использоваться разные пороговые показатели [160]. Масштабирование ГЛЖ по росту в степени 2,7 может переоценить ГЛЖ у невысоких пациентов и недооценить у высоких [160]. Концентрическая ГЛЖ (относительная толщина стенки $> 0,42$ с повышенной ММЛЖ), эксцентрическая ГЛЖ (относительная толщина стенки $< 0,42$ с повышенной ММЛЖ) и концентрическое ремоделирование (относительная толщина стенки $> 0,42$ с нормальной ММЛЖ) предвещают повышенное количество случаев ССЗ, но при концентрической ГЛЖ прогноз наиболее неблагоприятный [162–164].

Гипертензия ассоциируется с нарушением расслабления и наполнения ЛЖ – т. н. диастолической дисфункцией. Вызванная гипертензией диастолическая дисфункция ассоциируется с концентрической геометрией и может сама по себе вызывать симптомы/признаки сердечной недостаточности даже при нормальной фракции выброса (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса) [165]. Нарушения наполнения могут быть оценены при помощи доплеровского анализа моделей транзитрального кровотока, способного прогнозировать дальнейшую сердечную недостаточность и смертность по всем причинам [166, 167], но его недостаточно для полной стратификации гипертонических клинических статусов и прогнозов [166, 167]. Согласно недавним эхокардиографическим рекомендациям [168], он должен сочетаться с импульсным тканевым доплером фиброзного кольца митрального клапана. Уменьшение произведенной тканевым доплером ранней диастолической скорости (e') характерно для гипертонического сердца, и часто перегородочная e' уменьшается больше, чем боковая e' . Диагностика и классификация диастолической дисфункции основывается на e' (среднее значение перегородочного и бокового фиброзного кольца митрального клапана), и дополнительные измерения включают соотношение между транзитральной скоростью Е-волны и e' (соотношение Е к e') и размер левого предсердия [168]. Эта классификация является важным предиктором смертности по всем причинам в крупном

эпидемиологическом исследовании [169]. Показатели скорости e' и соотношение E/e' сильно зависят от возраста и не так сильно – от пола [170]. Соотношение E/e' способно определить повышение давления наполнения ЛЖ. Прогностическая ценность скорости e' признается в гипертензивной среде [171], а соотношение $E/e' > 13$ [168] ассоциируется с повышенным сердечным риском независимо от ММЛЖ и относительной толщины стенки у пациентов с гипертензией [171]. Определение расширения левого предсердия может предоставить дополнительную информацию и является предпосылкой для диагностики диастолической дисфункции. Размер левого предсердия лучше всего оценивать его индексированным объемом или ИОЛП [159]. Выявлено, что ИОЛП > 34 мл/м² является независимым предиктором смерти, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [172].

Нормальные промежутки и пороговые значения при гипертоническом сердце для ключевых эхокардиографических параметров суммированы в Таблице 11. Самое распространенное масштабирование для оценки ГЛЖ при гипертензии – это разделить ММЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ), чтобы максимально исключить влияние размера тела и ожирения на ММЛЖ. Несмотря на то, что параметры в большинстве своем сняты с участвующих в контрольных исследованиях групп населения с объективной возможностью пристрастности, они рекомендованы Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии и используются в большинстве лабораторий при проведении эхокардиографии. Данные из всеобщих больших групп населения разных национальностей

Таблица 11. Пороговые показатели, используемые для оценки ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции у пациентов с гипертензией. Основано на **Lang** и др. [159] и **Nagueh** и др. [168]

Параметр	Ненормален, если
Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м ²)	> 95 (женщины), > 115 (мужчины)
Относительная толщина стенки	$> 0,42$
Диастолическая функция: Скорость перегородочной e' (см/сек) Скорость боковой e' (см/сек) Индекс объема левого предсердия (мл/м ²)	< 8 < 10 ≥ 34
Давление наполнения левого желудочка: Среднее соотношение E/e'	≥ 13

ЛЖ – левый желудочек

будут доступны в скором времени.

Для определения доклинической систолической дисфункции спекл-трекинг эхокардиография может измерить продольное напряжение и помочь обнаружить раннюю доклиническую систолическую дисфункцию у пациентов с недавно диагностированной гипертензией, но без ГЛЖ [173, 174]. Однако оценка систолической функции ЛЖ при гипертоническом сердце не добавляет прогностическую информацию к ММЛЖ, по крайней мере, в контексте нормальной ФВ.

В клинической практике эхокардиографию стоит применять у пациентов с гипертензией в разных клинических контекстах и с разными целями: у пациентов со средним общим СС риском она может уточнить оценку риска, выявляя ГЛЖ, не замеченную на ЭКГ; у пациентов с ГЛЖ, выявленной на ЭКГ, она может более точно количественно оценить гипертрофию, определить ее геометрию и риск; у пациентов с кардиальными симптомами она может помочь в диагностике лежащего в основе заболевания. Очевидно, что эхокардиография, включая оценку восходящей аорты и сосудистый скрининг, может иметь значительную диагностическую ценность у большинства пациентов с гипертензией и в идеале должна быть рекомендована всем пациентам с гипертензией при первоначальной оценке. Однако более широкое или ограниченное использование будет зависеть от доступности и стоимости.

3.7.1.3 Магнитно-резонансная томография сердца

Проведение сердечной магнитно-резонансной томографии (МРТ) должно быть рассмотрено для оценки размера и массы миокарда ЛЖ, когда эхокардиография технически невозможна или когда томография с отсроченным контрастированием будет иметь терапевтические последствия [175, 176].

3.7.1.4 Миокардиальная ишемия

Для диагностики миокардиальной ишемии у пациентов с ГЛЖ проводятся специальные процедуры [177]. Это представляет особую сложность, т.к. гипертензия снижает специфичность нагрузочной электрокардиографии и перфузионной сцинтиграфии [178]. Нагрузочный тест, демонстрирующий нормальную аэробную способность и не выявляющий заметных изменений ЭКГ, имеет признанную негативную прогностическую ценность у пациентов, у которых отсутствуют значимые симптомы, указывающие на стенозирующую ИБС. Когда нагрузочная ЭКГ положительна или неинтерпретируема/не-

однозначна, для точного распознавания миокардиальной ишемии требуется диагностическая визуализация индуцированной ишемии, например, стрессовая кардиальная МРТ, перфузионная сцинтиграфия или стресс-эхокардиография [178-180]. Вызванные стрессом нарушения движения стенок являются специфичными для эпикардиального стеноза коронарной артерии, оцениваемого ангиографией, в то время как нарушения перфузии миокарда часто обнаруживаются в ангиографически чистых коронарных артериях, ассоциированных с ГЛЖ и/или коронарной микроваскулярной болезнью [177]. Недавно для различения стенозирующей ИБС (сниженный коронарный запас плюс индуцированные нарушения движения стенок) и изолированного коронарного микроваскулярного повреждения (сниженный коронарный запас без нарушения движения стенок) было предложено использование двойной эхокардиографической визуализации регионального движения стенки и трансторакального, полученного благодаря доплеровскому методу резерва коронарного кровотока в левой передней нисходящей артерии [180]. Было доказано, что резерв коронарного кровотока $<1,91$ имеет независимую прогностическую ценность при гипертензии [181, 182].

3.7.2. Кровеносные сосуды

3.7.2.1 Сонные артерии

Неоднократно было показано, что УЗИ сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и/или наличием атеросклеротических бляшек может быть предиктором как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимо от традиционных факторов СС риска [51, 183-186]. Это справедливо как для значения ТКИМ в каротидной бифуркации (отражает в основном атеросклероз) и для значения ТКИМ на уровне общей сонной артерии (отражает в основном гипертрофию сосудистой стенки). Отношение между каротидной ТКИМ и частотой СС событий носит постоянный характер, а установление порогового значения для высокого СС риска является несколько условным. Хотя в рекомендациях 2007 года каротидная ТКИМ $>0,9$ мм рассматривалась как показатель существующих умеренных нарушений [2], пороговое значение для высокого СС риска было выше у пожилых пациентов исследования сердечно-сосудистого здоровья и у пациентов зрелого возраста в исследовании ELSA (1,06 и 1,16 мм соответственно) [184, 186]. Наличие

бляшек может быть определено ТКИМ $>1,5$ мм или очаговым увеличением толщины на 0,5 мм или 50% от значения окружающей каротидной ТКИМ [187]. Хотя бляшки являются сильными независимыми предикторами СС событий [51, 183-185, 188], наличие бляшек и повышенная каротидная ТКИМ мало взаимно дополняли друг друга в прогнозировании СС событий и переклассифицировали пациентов в другую категорию риска в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [185]. Недавний систематический критический анализ показал, что добавочная прогностическая ценность дополнительного скрининга сонных артерий в основном проявляется у бессимптомных пациентов со средней степенью СС риска [189].

3.7.2.2 Скорость распространения пульсовой волны

Ригидность крупных артерий и феномен отражения волны были признаны наиболее важными патофизиологическими детерминантами ИСГ и увеличения пульсового давления с возрастом [190]. Золотым стандартом для измерения аортальной ригидности является каротидно-бедренная СРПВ [138]. Хотя связь между ригидностью аорты и СС событиями непрерывная, в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года был предложен порог в 12 м/с как показатель выраженных изменений свойств аорты у пациентов зрелого возраста с гипертензией [2]. Недавнее совместное экспертное заключение уточнило это пороговое значение до 10 м/с, используя прямое каротидно-бедренное расстояние и принимая во внимание реальную анатомическую дистанцию, проходимую волной давления, которая на 20% короче (т.е. $0,8 \times 12$ м/с или 10 м/с). У лиц с гипертензией ригидность аорты имеет независимую прогностическую ценность для фатальных и нефатальных СС событий [192, 193]. Добавочная ценность измерения СРПВ за пределами традиционного установления факторов риска, включая модель SCORE и Фрамингемскую шкалу риска, была проанализирована в ряде исследований [51, 52, 194, 195]. Кроме того, при измерении артериальной ригидности значительная доля пациентов средней группы риска могут быть переклассифицированы в группу более высокого или более низкого СС риска [51, 195, 196].

3.7.2.3 Лодыжечко-плечевой индекс

Лодыжечко-плечевой индекс (ЛПИ) может измеряться автоматическими приборами или постоянно-волновым доплером и сфигмоманометром АД. Низкий (т.е. $<0,9$) ЛПИ свидетельствует о ПАБ, и,

как правило, прогрессирующем атеросклерозе [197], является предиктором СС событий [198] и ассоциируется с примерно вдвое большим показателем смертности от ССЗ и крупных коронарных событий за 10 лет, чем общие показатели в каждой Фрамингемской категории пациентов [198]. Более того, даже бессимптомная ПАБ, устанавливаемая по низкому ЛПИ, предположительно ассоциируется у мужчин с увеличением количества случаев ССЗ и случаев с фатальным исходом до 20% через 10 лет [198,199]. Однако ЛПИ более полезен для установления ПАБ у лиц с более высокой вероятностью наличия ПАБ

3.7.2.4 Другие методы

Хотя измерение каротидной ТКМ, аортальной ригидности или ЛПИ подходят для определения пациентов с гипертензией с высоким СС риском, некоторые другие методы, используемые в ходе исследований для диагностики поражения сосудов, не применяются в ежедневной клинической практике. Увеличение соотношения размера стенки к просвету небольших артерий может быть измерено на подкожной ткани, полученной при биопсии ягодичной мышцы. Эти измерения могут показать ранние изменения при диабете и гипертензии и являются предикторами случаев ССЗ и смертности от них [199-202], но инвазивность метода делает невозможным его широкое применение. Повышение содержания кальция в коронарных артериях, определенное при КТ сердца высокого разрешения, является предиктором ССЗ и обладает высокой эффективностью при стратификации бессимптомных взрослых в группу среднего или высокого СС риска [203, 204], но ограниченная доступность и высокая стоимость необходимого оборудования имеют серьезные ограничения данного метода. Эндотелиальная дисфункция является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с различными ССЗ [205], хотя данные о роли гипертензии в развитии эндотелиальной дисфункции пока весьма скудны [206]. Более того, методики, доступные для исследования эндотелиальной чувствительности к различным стимулам, трудоемки, требуют больших затрат времени и часто инвазивны.

3.7.3. Почки

Поражение почек при гипертензии диагностируют на основании сниженной их функции и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [207]. После обнаружения ХБП классифицируется согласно рСКФ, подсчитанной с помощью сокращенной формулы

модификации диеты при почечной патологии (МДПП) [208], формулы Кокрофта-Голта или – в последнее время – по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [209], которая включает возраст, пол, национальность и креатинин сыворотки крови. Когда рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², различают три степени ХБП: 3 степень с показателями в промежутке 30-60 мл/мин/1,73 м²; 4 и 5 степень с показателями ниже 30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно [210]. Эти формулы помогают заметить небольшие нарушения функции почек, когда креатинин сыворотки крови все еще в норме [211]. Снижение функции почек и увеличение СС риска может быть предположено из-за выявления повышенного уровня цистатина С в сыворотке крови [212]. Небольшое увеличение (до 20%) креатинина сыворотки крови может иногда наблюдаться при лечении или при интенсификации гипотензивной терапии, особенно, блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но это не стоит считать признаком прогрессивного ухудшения функции почек. Гиперурикемия часто наблюдается у пациентов с гипертензией, не получающих лечение (особенно, при преэклампсии), и была показана ее связь со сниженным почечным кровотоком и нефросклерозом [213].

Повышенная концентрация креатинина в сыворотке крови или низкая рСКФ указывают на снижение почечной функции, а повышенный показатель выделения белка с мочой указывает, как правило, на дисфункцию барьера гломерулярного фильтра. Микро-альбуминурия является предиктором развития диабетической нефропатии как при диабете 1-го, так и 2-го типа [214], тогда как протеинурия, как правило, означает наличие установленного паренхиматозного поражения почек. У пациентов с артериальной гипертензией как с сахарным диабетом, так и без него, микроальбуминурия, даже в пределах нормальных показателей [216], является предиктором СС осложнений [217-225], а в нескольких исследованиях была продемонстрирована прямая связь между соотношением альбумина и креатинина в моче >3,9 мг/г у мужчин и >7,5 мг/г у женщин и уровнем сердечно-сосудистой и несердечной смертности [224, 226]. Как у общего населения, так и у пациентов с диабетом сочетание повышенного выделения белка с мочой и сниженная рСКФ указывает на повышенный риск СС и почечных осложнений, чем каждое нарушение по отдельности, делая эти факторы риска независимыми и кумулятивными [227, 228]. Условный порог для определения микроальбуминурии был установлен на уровне 30 мг/г

креатинина [228].

В заключении, нарушение почечной функции у пациентов с гипертензией, проявляющееся любой из указанных выше аномалий, является очень сильным частым предиктором будущих СС осложнений и смерти [218, 229, 233]. Поэтому рекомендуется определять у пациентов с гипертензией рСКФ и проводить анализ мочи на микроальбуминурию.

3.7.4 Глазное дно

Традиционная классификация гипертензивной ретинопатии обследованием глазного дна основана на новаторской работе Кейта, Вагенера и Баркера 1939 года, и ее прогностическая значимость была отмечена у больных гипертензией [234]. Ретинопатия 3 степени (кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты, ватоподобные пятна) и 4 степени (симптомы 3 степени, отек диска зрительного нерва и/или макулярный отек) являются признаком тяжелой гипертензивной ретинопатии с высокой прогностической ценностью в отношении смертности [234, 235]. Степени 1 (артериоларное сужение – фокальное или общее по природе) и 2 (артериовенозный перекрест) указывают на раннюю стадию гипертензивной ретинопатии, и сообщения о прогностическом значении СС смертности противоречивы и в целом менее убедительны [236, 237]. Большинство этих анализов было проведено при помощи фотографии сетчатки, анализ которой проводился офтальмологами. Этот метод является более чувствительным, чем прямая офтальмоскопия/исследование глазного дна врачами-терапевтами [238]. Была высказана критика в отношении воспроизводимости ретинопатии 1 и 2 ступени, т. к. высокая вариабельность результатов проявилась как у одного, так и у разных опытных исследователей (в отличие от прогрессирующей гипертензивной ретинопатии) [239, 240].

Отношение между размером сосудов сетчатки и вероятностью инсульта было проанализировано в систематическом обзоре и мета анализе одного источника: более широкие вены сетчатки прогнозировали инсульт, в то время как размер артериол сетчатки не связан с риском инсульта [241]. Сужение артериол и венул сетчатки, как и капиллярное разведение в других сосудистых руслах [242, 243], может быть ранним структурным признаком гипертензии, но его аддитивное значения для определения пациентов группы риска по другим типам ПО должно быть уточнено [243-244]. Артериовенозное соотношение между артериолами и венами сетчатки

может быть предиктором смертности от ССЗ и инсульта, но критика в отношении влияния сопутствующих изменений диаметра венул на это соотношение и методологии (цифровые фотографии, необходимость центра расшифровки) исключила его широкое клиническое использование [245-248]. В настоящее время исследуются новые технологии для оценки соотношения толщины стенки и просвета в артериолах сетчатки, которые позволят напрямую измерять сосудистое ремоделирование на ранней и поздней стадиях артериальной гипертензии [249].

3.7.5 Мозг

Гипертензия, кроме ее широко известного влияния на возникновение клинического инсульта, также ассоциируется с риском бессимптомного поражения мозга, заметного на мозговой МРТ, в частности, у пожилых пациентов [250, 251]. Наиболее часто встречаемые типы повреждения головного мозга – это гиперинтенсивность белого вещества, которая наблюдается почти у всех пожилых пациентов с гипертензией [250], хотя и различной тяжести; и немые инфаркты мозга, большинство из которых малы и локализируются глубоко в ткани (лакунарные инфаркты), частота которых варьируется от 10% до 30% [252]. Еще один тип повреждения, выявленный не так давно, – это микрокровоизлияния, наблюдаемые примерно у 5% лиц. Гиперинтенсивность белого вещества и немые инфаркты мозга ассоциируются с повышенным риском инсульта, когнитивных расстройств и слабоумия [250, 252-254]. У пациентов с гипертензией с неясным ССЗ МРТ показала, что немые церебрально-васкулярные повреждения куда более распространены (44%), чем сердечные (21%) и почечные (26%) доклинические повреждения и часто встречаются при отсутствии других признаков повреждения органа [255]. Недоступность и высокая стоимость не позволяют повсеместно использовать МРТ для обследования пожилых лиц, страдающих гипертензией, но все больные гипертензией с неврологическими расстройствами и, особенно, с потерей памяти должны проходить проверку на гиперинтенсивность белого вещества и немые инфаркты мозга [255-257]. Т. к. когнитивные расстройства у пожилых людей по крайней мере частично связаны с гипертензией [258, 259], для клинической оценки этих лиц могут быть использованы подходящие тесты для определения умственного состояния.

3.7.6 Клиническая оценка и ограничения

Таблица 12 отражает прогностическую СС ценность, доступность, воспроизводимость и экономическую

эффективность процедур для выявления ПО. Рекомендованные стратегии поиска ПО указаны в Таблице.

3.7.7 Резюме рекомендаций по поиску бессимптомного повреждения органов, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек

См. таблицу «Поиск бессимптомного повреждения органов, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек».

3.8 Поиск вторичных форм гипертензии

Специфичная, потенциально обратимая причина повышения АД может быть определена лишь у небольшого количества взрослых пациентов с гипертензией. Однако из-за общей высокой распространенности гипертензии вторичные формы могут поразить миллионы пациентов по всему миру. При правильной диагностике и лечении пациенты с вторичными формами гипертензии могут вылечить или хотя бы проявить улучшение в контроле АД и снизить СС риск. Следовательно, в качестве меры предосторожности, все пациенты должны проходить простой скрининг на вторичные формы гипертензии. Эта проверка может быть основана на клиническом анамнезе, медицинском осмотре и рутинных лабораторных обследованиях (Таблицы 8-10). Кроме того, вторичные формы гипертензии могут быть обнаружены по серьезному увеличению АД, внезапному возникновению или ухудшению гипертензии,

слабой реакции АД на прием препаратов или ПО, непропорциональной продолжительности гипертензии. Если базовое обследование выявляет подозрение на вторичную форму гипертензии, может возникнуть необходимость проведения специальных диагностических процедур, как указано в Таблице 13. Диагностика вторичных форм гипертензии, особенно при подозрении на эндокринную гипертензию, должна преимущественно проводиться в специализированных центрах.

4. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

4.1 Доказательства в пользу терапевтического снижения высокого артериального давления

Доказательства в пользу применения снижающих АД лекарств для уменьшения риска больших клинических СС осложнений (смертельный и не-смертельный инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и прочие СС смерти) у лиц с гипертензией исходят из ряда РКИ – в основном, плацебо-контролируемых, – проведенных между 1965 и 1995 годами. Ссылка на их мета-анализ [260] присутствовала в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК версии 2003 года [1]. Поддерживающие доказательства также исходят из выводов о том, что вызванная АД регрессия ПО, например, ГЛЖ или выделение белка в моче, может сопровождаться снижением фатальных и нефатальных исходов [261, 262], хотя эти доказательства, очевидно, косвенные, т.к. получены они из ретрос-

Таблица 12. Прогностическая ценность, доступность, воспроизводимость и экономическая эффективность некоторых маркеров поражения органов

Маркер	Сердечно-сосудистая прогностическая ценность	Доступность	Воспроизводимость	Экономическая эффективность
Электрокардиография	+++	++++	++++	++++
Эхокардиография плюс Допплер	++++	+++	++	+++
Расчетная скорость клубочковой фильтрации	+++	++++	++++	++++
Микроальбуминурия	+++	++++	++	++++
Каротидная толщина комплекса интима-медиа и наличие бляшки	+++	+++	+++	+++
Артериальная ригидность (скорость распространения пульсовой волны)	+++	++	+++	+++
Лодыжечко-плечевой индекс	+++	+++	+++	+++
Обследование глазного дна	+++	++++	++	+++
Дополнительные измерения				
Коронарный кальциевый индекс	++	+	+++	+
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+	+
Церебральные лакуны/поражения белого вещества	++	+	+++	+
Сердечный магнитный резонанс	++	+	+++	++

По шкале от + до ++++

Поиск бессимптомного повреждения органа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Сердце			
Всем пациентам с гипертензией рекомендуется провести ЭКГ для определения ГЛЖ, расширения левого предсердия, аритмий или сопутствующих заболеваний сердца.	I	B	149, 150, 151, 154
Необходимо рассмотреть возможность проведения долгосрочного ЭКГ-мониторирования и стресс-ЭКГ (при подозрении на вызванную нагрузкой аритмию) у всех пациентов с аритмией в анамнезе или проявляющих ее симптомы при осмотре.	IIa	C	-
Необходимо рассмотреть возможность проведения ЭхоКГ для уточнения СС риска и подтверждения ГЛЖ, расширения левого предсердия или подозрения на сопутствующую болезнь сердца, выявленные ЭКГ, когда на них есть подозрение.	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Если в анамнезе есть указание на миокардиальную ишемию, рекомендовано проведение стресс-ЭКГ. При положительном или неоднозначном результате рекомендуется провести стресс-тест на визуализацию (стресс-ЭхоКГ, кардиальную стресс-МРТ или ядерную сцинтиграфию).	I	C	-
Артерии			
УЗИ сонных артерий для выявления гипертрофии сосудов или бессимптомного атеросклероза, особенно у пожилых лиц.	IIa	B	51, 183-185, 188
Возможное измерение каротидно-бедренной СРПВ для определения ригидности крупных артерий.	IIa	B	51, 138, 192-195
Возможное измерение лодыжечко-плечевого индекса для определения ПАБ.	IIa	B	198, 199
Почки			
У всех пациентов с гипертензией рекомендуется измерять креатинин сыворотки крови и проводить расчет СКФ. ^d	I	B	228, 231, 233
У всех пациентов с гипертензией рекомендуется оценка индикаторной полоской белка в моче.	I	B	203, 210
Рекомендуется оценка микроальбуминурии в анализе мочи и связанное выделение креатинина с мочой.	I	B	222, 223, 225, 228
Глазное дно			
Необходимо рассмотреть возможность изучения сетчатки у плохо поддающихся контролю пациентов или пациентов с резистентной гипертензией для определения кровоизлияний, экссудатов и отека диска зрительного нерва, которые ассоциированы с повышенным СС риском.	IIa	C	-
Исследование сетчатки не рекомендовано пациентам с гипертензией слабой и средней степени, не страдающих диабетом, кроме пациентов молодого возраста.	III	C	-
Головной мозг			
У больных гипертензией с когнитивными расстройствами для определения немых инфарктов мозга, лакунарных инфарктов, микро-кровоизлияний и повреждений белого вещества можно рассмотреть возможность проведения МРТ или КТ.	IIb	C	-

ЭКГ – электрокардиограмма, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиограмма, СС – сердечно-сосудистый, МРТ – магнитно-резонансная томография, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ПАБ – периферийная артериальная болезнь, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КТ – компьютерная томография.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

^dВ настоящее время рекомендуется формула МДПП, но новые методы, например, CKD-EPI, стремятся увеличить точность измерения.

пективных коррелятивных анализов рандомизированных данных.

Рандомизированные исследования, основанные на твердых клинических СС исходах, тоже имеют ограничения, которые были рассмотрены в предыдущих рекомендациях ЕОАГ/ЕОК [2]: (i) чтобы ограничить необходимое количество пациентов, в исследования обычно привлекают пациентов из группы высокого риска (пожилой возраст, сопутствующие или предшествующие заболевания) и по практическим соображениям длительность контролируемых

испытаний небольшая (в лучших случаях, от 3 до 6 лет, причем, среднее время до появления ожидаемого результата обычно составляет половину от указанного срока), так что рекомендации для пожизненного вмешательства основаны на значительной экстраполяции от данных, полученных в течение периодов, которые куда короче продолжительности жизни большинства пациентов. Вера в то, что положительные эффекты, отмеченные в первые несколько лет, сохранятся на протяжении более длительного периода времени, коренится в результатах неэкспери-

Таблица 13. Клинические показания и диагностика вторичной гипертензии

	Клинические показания		Диагностика		
Частые причины	Клинический анамнез	Медицинский осмотр	Лабораторные обследования	Первоочередные тесты	Дополнительные/подтверждающие тесты
Паренхима-тозная болезнь почек	История инфекции или закупорки мочевых путей, гематурия, злоупотребление анальгетиками; поликистоз почек в семейном анамнезе	Образования в брюшной полости (при поликистозе почек)	Наличие белка, эритроцитов или лейкоцитов в моче, уменьшенная СКФ	УЗИ почек	Расширенное обследование на заболевание почек
Стеноз почечных артерий	Фибромускулярная дисплазия: раннее возникновение гипертензии (особенно у женщин). Атеросклеротический стеноз: гипертензия с бурным началом, с ухудшением или поддающаяся лечению со все большей трудностью; внезапный отек легких	Сосудистый шум в брюшной полости	Разница в длине между почками > 1,5 см (УЗИ почек), резкое ухудшение функции почек (внезапное или в ответ на блокаторы РАА)	Допплеровская ультразвуковая сонография почек	Магнитно-резонансная ангиография, спиральная компьютерная томография, внутриартериальная цифровая субтракционная ангиография
Первичный гиперальдостеронизм	Мышечная слабость; семейный анамнез раннего начала гипертензии и церебрально-васкулярных событий до 40 лет	Аритмии (при тяжелой гипокалиемии).	Гипокалиемия (спонтанная или вызванная диуретиками); случайное выявление надпочечных образований.	Допплеровская ультразвуковая сонография почек Альдостерон-рениновое соотношение при стандартизованных условиях (нейтрализация гипокалиемии и отмена лекарств, влияющих на систему РАА)	Контрольные тесты (пероральная нагрузка натрием, вливание солевого раствора, супрессия флудокортизоном или тест с каптоприлом; КТ-сканирование надпочечников; исследование крови из надпочечниковой вены)
Нечастые причины					
Феохромо-цитома	Пароксизмальная гипертензия или криз, наложенный на стабильную гипертензию; головная боль, потливость, сердцебиение и бледность; феохромоцитома в семейном анамнезе	Кожные стигмы нейрофиброматоза (пятна цвета кофе с молоком, нейрофибромы).	Случайное выявление надпочечных (в некоторых случаях – вне надпочечниковых) образований	Измерение фракционированных метанефринов в моче или свободных метанефринов в плазме	КТ или МРТ брюшной и тазовой областей; сканирование с меченым йод-123 метайод-бензилгуанидином; генетический скрининг на патогенные мутации
Синдром Кушинга	Быстрый набор веса, полиурия, полидипсия, психологические беспокойства	Конституционные особенности телосложения (центральное ожирение, лунообразное лицо, «бычий горб», красные растяжки, избыточное оволосение у женщин)	Гипергликемия	Определение экскреции кортизола в 24-часовых образцах мочи	Тесты подавления дексаметазоном

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, РАА – ренин-ангиотензин-альдостерон, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

ментальных исследований длительностью в несколько десятилетий [263].

Рекомендации, которые приняты сегодня, основаны на доступных доказательствах из рандомизированных исследований и фокусируются на важных для медицинской практики вопросах: (1) когда должна

начинаться медикаментозная терапия, (2) целевое АД, которое должно быть достигнуто при лечении лиц с гипертензией и разным уровнем СС риска, терапевтические стратегии и выбор лекарств для пациентов с гипертензией с разными клиническими характеристиками.

4.2 Когда назначать антигипертензивные препараты

4.2.1 Рекомендации из прошлых руководств

Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2007 года [2], как многие другие научные руководства [54, 55, 264], советовали использовать антигипертензивные препараты у пациентов с гипертензией 1 степени даже при отсутствии других факторов риска или ПО при условии, что немедикаментозное лечение оказалось безуспешным. Эта рекомендация особенно касалась пожилых пациентов с гипертензией. Кроме того, Руководство 2007 года рекомендовало снизить порог для начала назначения гипотензивных лекарств у пациентов с диабетом, предшествующими ССЗ или ХБП, и предлагало лечение этих пациентов даже при нормальном АД (130-139/85-89 мм рт. ст.). Эти рекомендации были пересмотрены в документе рабочей группы ЕОАГ 2009 года [141] на основе обширного анализа доказательств [265]. Ниже приведен обзор заключений для текущего Руководства.

4.2.2 Гипертензия 2 и 3 степени и гипертензия 1 степени с высоким риском

РКИ, предоставляющие неопровержимые доказательства в пользу гипотензивной терапии [260], как описано в Разделе 4.1, были проведены преимущественно среди пациентов с САД >160 мм рт. ст. или ДАД >100 мм рт. ст., которые сегодня были бы отнесены к гипертензии 2 и 3 степени, но также включали некоторых пациентов с гипертензией 1 степени с высоким риском. Несмотря на некоторую сложность применения новых классификаций к старым исследованиям, использование лекарственной терапии у пациентов с заметным повышением АД или у пациентов с гипертензией высокой группы риска оказывается ошеломительным. АД является одним из важных компонентов общего риска у этих пациентов и поэтому заслуживает срочного вмешательства.

4.2.3 Риск от низкого до среднего, гипертензия 1 степени

Доказательства в пользу медикаментозного лечения у этих лиц скудны, т. к. этому состоянию не были посвящены специализированные исследования. Некоторые прошлые исследования «мягкой» гипертензии использовали другую оценку гипертензии (основана только на ДАД) [266-268] или включали пациентов высокой группы риска [268]. Недавнее исследование Felodipine EVent REduction (FEVER) перевело паци-

ентов с предыдущего лечения на рандомизированное и поэтому не могло четко определить отправной показатель гипертензии; оно также включало лиц с гипертензией с осложнениями и без [269]. Дальнейший анализ исследования FEVER недавно подтвердил значительный положительный эффект, связанный с более интенсивным снижением АД после исключения всех пациентов с предшествующими ССЗ или диабетом и у пациентов с САД на рандомизации ниже среднего показателя (153 мм рт. ст.) [270]. Т. к. при рандомизации все пациенты принимали только 12,5 мг гидрохлортиазида, вероятно, что эти лица (при отсутствии лечения) были бы в рамках или близко к промежутку САД, характерному для гипертензии 1 степени. В целом, ряд исследований показал значительное снижение числа инсультов у пациентов с низким и средним СС риском (8-16% серьезных СС событий за 10 лет) с отправными показателями АД, близкими, если не удовлетворяющими, к промежутку, характерному для гипертензии 1 степени [266, 267, 270]. Также недавний мета-анализ Кокрановского сотрудничества (2012-CD006742), ограниченного пациентами, строго отвечающими критериям гипертензии 1 степени, обнаружил тенденцию к уменьшению количества инсультов при активной терапии, но небольшое количество оставшихся пациентов (половина от исследований, представленных в 266, 267) делает достижение статистической значимости проблематичным.

Недавние рекомендации также подчеркивают недостаточность данных для лечения гипертензии 1 степени [271], призывают назначать лечение только после подтверждения диагноза при помощи СМАД и только пациентам с гипертензией 1 степени и признаками ПО или с высоким общим СС риском. Преимущество систематического исключения пациентов с гипертензией «белого халата» из возможного положительного эффекта лечения не доказано. Имеются также другие аргументы в пользу лечения пациентов с гипертензией 1 степени даже низкой и средней группы риска: (1) ожидание увеличивает общий риск, а высокий риск не всегда полностью обратим лечением [272], (2) сегодня доступно большое количество безопасных гипотензивных лекарств, и лечение может быть построено так, чтобы увеличить его эффективность и переносимость, и (3) многие гипотензивные агенты не являются оригинальными препаратами, поэтому недороги и обладают хорошим соотношением цены и пользы.

4.2.4 Изолированная систолическая гипертензия у молодежи

У ряда молодых здоровых мужчин выявляется повышенный уровень плечевого САД (>140 мм рт. ст.) и нормальный уровень плечевого ДАД (<90 мм рт. ст.). Как указано в Разделе 3.1, эти лица иногда характеризуются нормальным центральным АД. Нет доказательств того, что гипотензивное лечение идет им на пользу; наоборот, есть проспективные данные, указывающие, что данное состояние не обязательно трансформируется в систоло/диастолическую гипертензию [142]. На основе текущих доказательств эти молодые люди должны получить только рекомендации об изменении образа жизни, но, т. к. доказательства противоречивы и скудны, они должны быть объектами пристального внимания.

4.2.5 Гипертензия 1 степени у пожилых

Хотя в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года и других руководствах предлагается лечить пациентов с гипертензией 1 степени без оглядки на возраст [2, 273], было признано, что все исследования, выявляющие пользу гипотензивного лечения у пожилых людей, проводились среди пациентов с САД >160 мм рт. ст. (2 и 3 степень) [141, 265].

4.2.6 Высокое нормальное артериальное давление

Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2007 года предлагают назначать антигипертензивные лекарства, когда АД находится в промежутке высокого нормального давления (130-139/85-89 мм рт. ст.) у пациентов с высоким и очень высоким уровнем риска при наличии диабета, или сопутствующей СС патологии, или заболеванием почек [2]. Пересмотренный документ 2009 года отметил, что доказательства в пользу столь раннего вмешательства были по меньшей мере скудными [141, 265]. Для диабета доказательства сводятся к: (1) небольшому нормотензивному исследованию Appropriate Blood Pressure in Diabetes (ABCD), в котором определение нормотензии было необычным (<160 мм рт. ст. САД) и польза от лечения была заметна только в одном из нескольких вторичных СС событий [274] и (2) анализ подгрупп двух исследований [275, 276], в которых результаты у пациентов с нормотензией (многие из которых проходили лечение) не слишком отличались от результатов лечения лиц с гипертензией (однородность теста). Кроме того, в двух исследованиях пациентов с предиабетом или метаболическим синдромом в начале исследования в высоком нормальном промежутке прием рамиприла или валсартана не приводил к

заметным улучшениям по сравнению с плацебо по количеству случаев ССЗ и смертностью от них [277, 278].

Из двух исследований, показывающих снижение количества СС случаев благодаря уменьшению АД у пациентов, перенесших инсульт, одно включало только 16% пациентов с нормотензией [279], в то время как в субанализе второго значительная польза была ограничена пациентами с САД в начале исследования >140 мм рт. ст. (большинство уже получали гипотензивную терапию) [280]. Анализ плацебо-контролируемых испытаний антигипертензивной терапии у коронарных пациентов показал расхождение результатов в разных исследованиях [265]. В большинстве из них рандомизированные лекарства были добавлены к фоновым гипотензивным препаратам, поэтому нельзя классифицировать этих пациентов как нормотензивных [265]. Это наблюдение также относится к недавним крупным мета-анализам, показывающим пользу терапии по снижению АД у пациентов с исходным САД выше и ниже 140 мм рт. ст., т. к. большинство этих лиц были включены в исследования, когда уже на исходном уровне присутствовали гипотензивные агенты [281-284]. Два исследования действительно показали, что прием гипотензивных агентов в течение нескольких лет лицами с высоким нормальным АД может задержать переход в гипертензию [285, 286]. Но длительность пользы такого раннего вмешательства и вопрос о том, может ли оно отсрочить осложнения и быть экономическим эффективным, необходимо еще уточнить.

4.2.7 Резюме рекомендаций по началу назначения гипотензивных препаратов

Рекомендации по назначению гипотензивных препаратов приведены в схеме 2 и таблице «Начало назначения антигипертензивных препаратов».

4.3 Целевые уровни артериального давления

4.3.1 Рекомендации из предыдущих руководств

В рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года [2], как и в других рекомендациях, указывалось 2 четких целевых уровня АД, а именно: $<140/90$ у пациентов с низким и средним риском и $<130/80$ мм рт. ст. у пациентов с высоким риском (с диабетом, цереброваскулярными, СС или почечными заболеваниями). В недавнем прошлом Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ указывали целевой уровень $<140/80$ мм рт. ст. для пациентов с диабетом [50]. Тщательный анализ имеющихся доказательств [265],

Другие факторы риска, бессимптомное повреждение органов или заболевание	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное АД САД 130–139 или ДАД 85–89	Степень 1 САД 140–159 или ДАД 90–99	Степень 2 САД 160–179 или ДАД 100–109	Степень 3 САД >180 или ДАД >110
Нет других ФР	Нет вмешательства в АД	- Изменение образа жизни на несколько месяцев - Потом назначить препараты для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни на несколько недель - Потом назначить препараты для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Немедленное назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90
1-2 ФР	- Изменение образа жизни - Нет вмешательства в АД	- Изменение образа жизни на несколько недель - Потом назначить препараты для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни на несколько недель - Потом назначить препараты для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Немедленное назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90
>3 ФР	- Изменение образа жизни - Нет вмешательства в АД	- Изменение образа жизни на несколько недель - Потом назначить препараты для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Немедленное назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90
ПО, ХБП 3 степени или диабет	- Изменение образа жизни - Нет вмешательства в АД	- Изменение образа жизни - Назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Немедленное назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90
Симптоматическое ССЗ, ХБП 4 степени и выше или диабет с ПО/ФР	- Изменение образа жизни - Нет вмешательства в АД	- Изменение образа жизни - Назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90	- Изменение образа жизни - Немедленное назначение препаратов для достижения целевого уровня <140/90

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФР – фактор риска, ПО – поражение органа, ХБП – хроническая болезнь почек, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

Схема 2. Введение изменений образа жизни и гипотензивных препаратов. Также указаны цели лечения. Обратитесь к Разделу 6.6. за доказательствами того, что у пациентов с диабетом оптимальное целевое ДАД находится между 80 и 85 мм рт.ст. В промежутке высокого нормального АД медикаментозное лечение нужно рассмотреть при наличии повышенного внеофисного АД (маскированная гипертензия). Обратитесь к Разделу 4.2.4 для изучения недостаточности доказательств в пользу медикаментозного лечения пациентов молодого возраста с изолированной систолической гипертензией.

Начало назначения антигипертензивных препаратов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Срочное введение медикаментозного лечения у пациентов с гипертензией 2 и 3 степени при любом уровне СС риска спустя несколько недель или одновременно с введением изменений образа жизни.	I	A	260, 265, 284
Медикаментозное снижение АД при высоком СС риске из-за ПО, диабета, ССЗ или ХБП, даже если гипертензия в рамках 1 степени.	I	B	260, 284
Рассмотреть возможность введения гипотензивных препаратов пациентам с гипертензией 1 степени с низким и средним риском, когда АД находится в заданном промежутке на протяжении нескольких приемов или увеличено по меркам амбулаторного АД и находится в этом промежутке, несмотря на продолжительный период, прошедший с начала изменения образа жизни.	IIa	B	266, 267
У пожилых пациентов рекомендуется начинать медикаментозное лечение при САД >160 мм рт.ст.	I	A	141, 265
Антигипертензивное лечение может быть рассмотрено у пожилых пациентов (в возрасте до 80 лет), когда САД в промежутке 140–159 мм рт.ст., при условии, что данное лечение хорошо переносится.	IIb	C	-
При отсутствии необходимых доказательств не рекомендуется назначать антигипертензивные препараты при высоком нормальном АД.	III	A	265
Отсутствие доказательств также не позволяет рекомендовать назначение гипотензивных препаратов молодым людям с изолированным повышением плечевого САД, но эти лица должны находиться под пристальным вниманием и получить рекомендации по изменению образа жизни.	III	A	142

СС – сердечно-сосудистый, АД – артериальное давление, ПО – поражение органа, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

однако, ведет к пересмотру некоторых из этих рекомендаций [141], как указано ниже.

4.3.2 Пациенты с гипертензией низкой и средней группы риска

В трех исследованиях [266, 268, 269] уменьшение САД ниже 140 мм рт. ст., сравниваемое с контрольной группой при >140 мм рт. ст., ассоциировалось с значительным снижением неблагоприятных СС исходов. Хотя в двух из этих исследований [268, 269] СС риск в группе, получавшей менее интенсивное лечение, находился в высоком диапазоне (>20% СС заболеваемость и смертность за 10 лет), недавний субанализ исследования FEVER показал снижение СС исходов за 10 лет при уменьшении САД до 137, а не до 142 мм рт. ст. у пациентов, не страдающих ССЗ и диабетом, с СС риском примерно 11% и 17% [270].

4.3.2 Гипертензия у пожилых

В большом количестве рандомизированных исследований гипотензивного лечения у пожилых людей (одно из них – у лиц с гипертензией старше 80 лет) [287], все из которых показывали снижение СС событий через снижение АД, среднее достигнутое значение САД никогда не было <140 мм рт. ст. [265]. Напротив, 2 недавних японских исследования более и менее интенсивного снижения АД не обнаружили пользы при снижении среднего САД до 136 и 137 мм рт.ст. в сравнении до 145 и 142 мм рт. ст. [288, 289]. С другой стороны, анализ подгруппы пожилых пациентов в исследовании FEVER показал снижение СС событий при снижении САД чуть ниже 140 мм рт. ст. (по сравнению с 145 мм рт. ст.) [270].

4.3.3 Пациенты группы высокого риска

Пересмотр рекомендаций ЕОАГ/ЕОК, проведенный в 2009 году [141], включил результаты широкого анализа доказательств, полученных в РКИ [265], показывая, что рекомендация предыдущего руководства [2] снижать АД до <130/80 мм рт. ст. у пациентов с диабетом или анамнезом СС или почечного заболевания не подкрепляется доказательствами, предоставленными РКИ.

4.3.4.1 Сахарный диабет

Было выявлено, что снижение АД связано с важным уменьшением количества СС событий: (1) у пациентов с диабетом, включенных в ряд испытаний [270, 275, 290-292], (2) в двух исследованиях, полностью посвященных этим пациентам [276, 293] и (3) в недавнем мета-анализе [294]. В двух исследованиях

[290, 293] положительный эффект был отмечен при снижении ДАД до промежутка 80-85 мм рт. ст., в то время как ни в одном исследовании САД не было снижено до уровня ниже 130 мм рт. ст. Единственным исследованием пациентов с диабетом, в котором САД опустилось чуть ниже 130 мм рт. ст. в группе, получавшей более интенсивное лечение, было нормотензивное исследование ABCD, небольшое исследование, в котором количество СС событий (только вторичный ожидаемый результат) было снижено незначительно [274]. Хотя и не обладая достаточной мощностью, более крупное исследование ACCORD не смогло обнаружить значительного снижения количества серьезных СС событий у пациентов с диабетом, у которых САД было снижено до среднего показателя 119 мм рт. ст., по сравнению с пациентами, у которых САД оставалось на уровне 133 мм рт. ст. [295].

4.3.4.2 Предшествующие сердечно-сосудистые события

В двух исследованиях пациентов, ранее перенесших церебро-васкулярные события [279, 296], более агрессивное снижение АД, хотя оно и ассоциировано со значительным снижением количества инсультов и СС событий, не достигло средних показателей САД ниже 130 мм рт. ст. Третье, более крупное исследование, не обнаружило различий между группами, достигшими САД 136 в сравнении со 140 мм рт. ст. [297]. Среди нескольких исследований пациентов, переживших коронарные события, показатели САД ниже 130 мм рт. ст. были достигнуты более интенсивным лечением в пяти испытаниях, но результаты были противоречивы (значительное снижение СС событий в одном [298], значительное снижение одним гипотензивным агентом, но не другим во втором исследовании [299] и отсутствие значительного снижения серьезных СС исходов в трех оставшихся исследованиях) [300-302].

4.3.4.3 Болезнь почек

У пациентов с ХБП – с диабетом и без диабета – существует две цели лечения: (1) предотвращение СС событий (наиболее частое осложнение ХБП) и (2) предотвращение или замедление скорости дальнейшего поражения почек или появления почечной недостаточности. К сожалению, доказательства, касающиеся целевого АД у этих пациентов, скудны и запутанны в связи с недостаточным знанием о соответствующих ролях снижения АД и специфичном эффекте блокаторов РАС [303]. В трех исследованиях

пациентов с ХБП, почти все – без диабета [304-306], пациенты, рандомизированные в группу с более низким целевым АД (125-130 мм рт. ст.) не показали значительной разницы в АПН или смерти по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу с более высоким целевым АД (<140 мм рт. ст.). Только в продленном диспансерном наблюдении в двух из этих исследований наблюдалась тенденция к снижению количества событий, чтобы было заметнее у пациентов с протеинурией [307, 308]. Два крупных исследования среди пациентов с диабетической нефропатией не дают информации о предполагаемой пользе целевого САД ниже 130 мм рт. ст. [309, 310], т. к. среднее САД, достигнутое в группе с более интенсивным лечением, составляло 140 и 143 мм рт. ст. Только недавнее совместное исследование показало снижение количества почечных событий (снижение СКФ и АПН) у детей, рандомизированных в группу с целевым АД ниже (но не выше) 50-го перцентиля [311], но эти показатели у детей вряд ли можно сравнивать с показателями у взрослых. Кроме того, нужно принимать во внимание, что в исследовании ACCORD, хотя рСКФ на исходном этапе была нормальной, более интенсивное снижение АД (119/67 против 134/73 мм рт. ст.) ассоциировалось с удвоением случаев рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [295]. Наконец, недавние мета-анализы исследований, рассматривающих разные целевые АД у пациентов с ХБП, не смогли продемонстрировать определенную пользу от достижения более низких целей АД с точки зрения СС и почечных клинических событий [312, 313].

4.3.5 Гипотеза «меньше – лучше» против гипотезы J-образной кривой

Идея о том, что меньшее САД и ДАД приводит к лучшему исходу, основывается на прямой связи АД с исходом заболевания при снижении САД хотя бы до 115 мм рт. ст. и ДАД до 75 мм рт. ст., описанной в большом мета анализе 1 миллиона лиц, не страдающих ССЗ на исходном этапе и наблюдаемых в течение следующих 14 лет [3] – не самая обычная ситуация для исследований гипертензии. Предполагается, что связь между АД и исходом с самыми низкими показателями АД также наблюдается, когда разница между АД вызвана медикаментозным лечением, и что связь у пациентов с ССЗ может быть наложена на связь, описанную у лиц, не страдающих от СС осложнений. В связи с отсутствием исследований, специально рассматривавших низкие показатели САД (см. выше), единственные доступные данные в пользу идеи «меньше – лучше» получены их мета

анализа рандомизированных исследований, показывающих, что снижение САД до среднего показателя 126 мм рт. ст., по сравнению с 131 мм рт. ст., имело ту же пропорциональную пользу, что и снижение до среднего показателя 140 мм рт. ст. по сравнению с 145 мм рт. ст. [281]. Конечно, это был ретроспективный анализ, в котором рандомизация была потеряна, т. к. на стадии рандомизации не было принято во внимание разделение пациентов на категории на основе АД. Демонстрация гипотезы «меньше – лучше» также затрудняется тем фактом, что кривая, связывающая АД и нежелательные СС явления, может выравниваться при низких показателях АД, и поэтому демонстрация пользы требует более крупных и длительных исследований, чем уже имеющиеся. Это соответствует полулогарифмической природе отношений, показанных в неэкспериментальных исследованиях [3], но это также может поднять вопрос о том, стоит ли небольшая польза большой затраты усилий.

Альтернативой идеи «меньше – лучше» является гипотеза J-образной связи, согласно которой польза от снижения САД или ДАД до низких величин меньше, чем до средних показателей. Эта гипотеза продолжает быть популярной по нескольким причинам: (1) здравый смысл предполагает, что должно существовать пороговое АД, ниже которого выживаемость снижена, (2) физиология показала, что существует как высший, так и низший порог АД для саморегуляции кровотока в органах, и этот порог может быть увеличен, если у пациента выявлено сосудистое заболевание, и (3) существует стойкий пережиток прошлого, согласно которому, высокое АД рассматривается как компенсаторный механизм для сохранения функции органа (неотъемлемая природа гипертензии) [314]. Корректное исследование J-образной кривой требует рандомизированного сравнения трех целевых показателей АД, которое было предпринято только в исследовании HOT, но только у пациентов низкой группы риска и с использованием лишь целевого ДАД [290]. Учитывая недостаток прямых доказательств, была сделана попытка косвенного наблюдения связи исходов с достигнутым АД. Ряд исследований был проанализирован таким образом, а их результаты в последнее время изучены [314]. Некоторые анализы исследований заключили, что J-образной кривой не существует [280, 290, 315], а другие высказывались в пользу его существования [316-319], хотя в некоторых исследованиях она также наблюдалась у пациентов, получавших плацебо [320, 321]. Кроме того, два недавних

исследования, изучающих более или менее интенсивное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности при помощи статинов, выявили, что J-образная кривая связывает АД с нежелательными СС явлениями, хотя протоколы не включали вмешательства для снижения АД [322, 323]. Подход, используемый для изучения J-образной кривой, акцентирует внимание на важных гипотезах, однако также имеет очевидные ограничения: (1) он переводит рандомизированное исследование в наблюдательное, (2) количество пациентов и событий в группах с самым низким АД обычно очень невелико, (3) пациенты в группах с самым низким АД обычно исходно имеют повышенный риск, и, несмотря на статистические поправки, у них нельзя исключить обратную зависимость; (4) низшие показатели САД и ДАД (значения, при которых риск начинает повышаться) очень разнятся от исследования к исследованию, даже когда СС риск исходно одинаковый [314]. Анализы некоторых исследований также подняли вопрос о том, что J-образная кривая может существовать для коронарных событий, но не для инсультов, но этот вывод не является единым для разных исследований [317, 318, 324-326]. Необходимо еще выяснить, является ли основной риск более важным, чем чрезмерное снижение АД. Ограничения современного подхода к изучению J-образной кривой, очевидно, распространяется и на их мета-анализы [327]. И все же гипотеза J-образной кривой является важной проблемой: она имеет патофизиологическое основание и заслуживает исследования с правильным дизайном.

4.3.6 Доказательства о целевом артериальном давлении из исследований по повреждению органов

Было бы интересно получить руководство о целевом АД из исследований ПО, но, к сожалению, такую информацию необходимо оценивать с большой осторожностью. Конечно, исследования с ПО в качестве конечной точки часто не имеют достаточной статистической силы, чтобы точно определить эффект на СС исходы, и данные, которые они предоставляют о смертельных и не смертельных СС событиях, подвержены случаю. Например, исследование 1100 пациентов с гипертензией без диабета, за которыми наблюдали 2 года, показало, что снижение количества электрокардиографической ГЛЖ достигается более жестким (около 132/77 мм рт. ст.), по сравнению с менее жестким контролем за АД (около 136/79 мм рт. ст.), и выявило параллельное снижение количества СС событий (хотя было только около 40

тяжелых конечных точек) [328]. С другой стороны, недавнее исследование Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention (ROADMAP) [329] среди пациентов с диабетом показало значительное снижение впервые выявленной микроальбуминурии у пациентов, получавших более интенсивное лечение (олмесартан против плацебо), но у этой группы также было больше СС исходов [329]. Из-за небольшого количества СС событий в двух исследованиях, вероятно, что как их снижение, так и увеличение являются следствием случайного эффекта. Кроме того, при проведении анализов ПО и эффектов событий в крупных исследованиях было отмечено расхождение двух типов эффектов: в исследовании Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) регрессия ГЛЖ была линейно связана с изменениями АД, вызванными лечением («меньше – лучше») [330], в то время как в том же исследовании достигнутое АД и случаи СС заболеваемости и фатальных явлений соотносились J-образно [319]. В исследовании Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) самое низкое АД, достигнутое комбинацией рамиприл/телмисартан, ассоциировалось со снижением протеинурии, но с большим риском острой почечной недостаточности и схожим СС риском [331]. Клиническая значимость изменений в ПО, вызванных лечением, описывается в Разделе 8.4.

4.3.7 Клиническое против домашнего АД и целевое амбулаторное артериальное давление

Пока нет прямых доказательств из рандомизированных исследований о целевом АД при использовании домашних или амбулаторных измерений [332], хотя доступны некоторые доказательства того, что разница с офисным АД может быть не слишком большой, когда офисное АД эффективно снижается [333]. Внеофисные измерения всегда должны оцениваться вместе с клиническими. Примечательно, однако, что поправка гипотензивной терапии на основе схожего целевого амбулаторного или домашнего АД привела к менее интенсивному медикаментозному лечению без заметной разницы в ПО [334-336]. Более низкая стоимость лекарств в группах вне офисного АД была частично компенсирована другими затратами в группах домашнего АД [335, 336].

4.3.8 Резюме рекомендаций по целевому артериальному давлению у пациентов с гипертензией

Рекомендации по целевому АД приведены в схеме 2 и ниже.

Целевое АД у пациентов с гипертензией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Целевое САД < 140 мм рт.ст.:			
а) рекомендуется у пациентов с низким и средним СС риском;	I	B	266, 269, 270
б) рекомендуется у пациентов с диабетом;	I	A	270, 275, 276
с) должно быть рассмотрено у пациентов, переживших инсульт или ТИА;	IIa	B	296, 297
д) должно быть рассмотрено у пациентов с ИБС;	IIa	B	141, 265
е) должно быть рассмотрено у пациентов с диабетом или не диабетической ХБП.	IIa	B	312, 313
У пожилых лиц моложе 80 лет с гипертензией при САД ≥ 160 мм рт.ст. есть твердые доказательства для рекомендации снижения САД до интервала 150-140 мм рт.ст.	I	A	265
У пожилых пациентов моложе 80 лет, находящихся в хорошей форме, САД < 140 мм рт.ст. может быть рассмотрено, в то время как у слабых пациентов целевое САД должно подстраиваться под индивидуальную переносимость.	IIb	C	-
У лиц старше 80 лет и с исходным САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до интервала 150-140 мм рт.ст. при условии, что они в хорошем физическом и психическом состоянии.	I	B	287
Целевое ДАД < 90 мм рт.ст. рекомендуется всегда, кроме пациентов с диабетом, которым рекомендован показатель < 85 мм рт.ст. Однако показатель 80-85 мм рт.ст. должен быть рассмотрен, если он безопасен и хорошо переносим.	I	A	269, 290, 293

САД – систолическое артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

5. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

5.1 Изменение образа жизни

Соответствующие меры по изменению образа жизни являются ключевым пунктом в профилактике гипертензии. Они также важны для ее лечения, хотя никогда не должны отсрочивать введение лекарственной терапии у пациентов высокой группы риска. Клинические исследования показали, что эффекты целенаправленных модификаций образа жизни для снижения АД могут равняться эффектам медикаментозной монотерапии [337], хотя главный недостаток – это низкий уровень соблюдения изменений в течение времени, для преодоления чего необходимо предпринимать специальные меры. Соответствующее изменение образа жизни может эффективно отсрочить или предотвратить гипертензию у пациентов, ей не страдающих, и содействовать снижению АД у пациентов, уже получающих лечение, позволяя снизить количество и дозы гипотензивных агентов [338]. Кроме снижения АД, изменения образа жизни способствуют контролю других факторов СС риска и клинических состояний [50].

Рекомендованные меры по изменению образа жизни, способные снизить АД, – это: (1) уменьшение потребления поваренной соли, (2) уменьшение потребления алкоголя, (3) увеличение потребления фруктов и овощей, продуктов с низким содержанием жира и другие виды диет, (4) снижение массы тела и (5) регулярные

физические нагрузки [339]. Также обязательным для снижения СС риска является отказ от курения, а т. к. курение обладает острым прессорным эффектом, это может вызвать увеличение дневного амбулаторного АД [340-342].

5.1.1 Уменьшение потребления соли

Существует доказательство причинно-следственной связи между потреблением соли и АД, и чрезмерное потребление соли может способствовать появлению резистентной гипертензии. Механизмы связи потребления соли и увеличения АД включают увеличение внеклеточного объема, но также периферического сосудистого сопротивления, частично из-за симпатической активации [343]. Обычное потребление соли колеблется от 9 до 12 г/день во многих странах, и было показано, что уменьшение до 5 г/день имеет скромный (1-2 мм рт. ст.) эффект по снижению АД у лиц с нормотензией и чуть более заметный эффект (4-5 мм рт. ст.) у лиц с гипертензией [339, 344, 345]. Поэтому рекомендуемое дневное потребление соли для любой популяции равняется 5-6 г. Эффект уменьшения потребления натрия выше среди темнокожих, пожилых и лиц с диабетом, метаболическим синдромом или ХБП, а уменьшение потребления соли может уменьшить количество и дозы гипотензивных препаратов [345, 346]. Влияние уменьшения потребления пищевой соли на СС явления остается неясным [347-350], хотя долгосрочное диспансерное наблюдение за пациента-

ми исследования Trials of Hypertension Prevention (ТОНР) показало связь уменьшения потребления соли со снижением риска СС событий [351]. В целом нет доказательств, что уменьшение потребления натрия с больших до средних количеств может нанести какой-то вред [352].

На индивидуальном уровне эффективного уменьшения потребления соли достичь не так просто. Необходимо давать советы по избеганию добавочной соли или продуктов с высоким содержанием соли. Уменьшение потребления соли в популяции остается первостепенной задачей здравоохранения, но требует совместных усилий пищевой промышленности, правительств и общественности в целом, т. к. 80% потребления соли включает «скрытую соль». Было подсчитано, что снижение соли в процессе производства хлеба, переработанного мяса и сыра, маргарина и каш приведет к увеличению продолжительности жизни с поправкой на качество [353].

1.1.2 Уменьшение потребления алкоголя

Между потреблением алкоголя, уровнем АД и распространенностью гипертензии существует линейная зависимость. Регулярное потребление алкоголя повышает АД у лиц с гипертензией, проходящих лечение [354]. В то время как умеренное потребление может не нанести большого вреда, злоупотребление спиртным ассоциируется с повышением АД и повышенным риском инсульта. Исследование Prevention And Treatment of Hypertension Study (PATHS) изучало влияние уменьшения потребления алкоголя на АД. В конце 6-месячного периода у интервенционной группы снижение АД было на 1,2/0,7 мм рт. ст. больше, чем у контрольной группы [355]. Для определения влияния уменьшения потребления алкоголя на СС исходы исследований спроектированы не были. Мужчинам с гипертензией, употребляющим алкоголь, необходимо рекомендовать уменьшить его потребление до 20-30 г, а женщинам – до 10-20 г чистого этанола в сутки. Общее недельное потребление алкоголя не должно превышать 140 г для мужчин и 80 г для женщин.

1.1.3 Другие изменения в составе пищи

Пациентам с гипертензией необходимо советовать употреблять овощи, молочные продукты низкой жирности, диетическую и растворимую клетчатку, необработанный зерно и растительные белки, снизить потребление насыщенных жиров и холестерина. Также рекомендуются свежие фрукты, хотя пациентам с лишним весом необходимо принимать их с

осторожностью, т. к. порой высокое содержание в них углеводов может спровоцировать увеличение веса [339, 356]. В последнее время большой интерес представляет средиземноморская диета. Ряд исследований и мета-анализов показал протективный эффект, оказываемый этой диетой на сердечно-сосудистую систему [357, 358]. Пациентам с гипертензией должна быть рекомендована рыба не реже 2 раз в неделю и 300-400 г/день овощей и фруктов. Выявлено, что соевое молоко снижает АД по сравнению с обезжиренным коровьим молоком [359]. Составление диеты должно сопровождаться другими изменениями образа жизни. По сравнению с одной только диетой Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) у пациентов с повышенным АД комбинация этой диеты с физической нагрузкой и снижением веса привела к большему снижению АД и ММЛЖ [360]. Что касается потребления кофе, недавний систематический анализ выявил, что большинство имеющихся исследований (10 РКИ и 5 когортных) были недостаточного качества, чтобы разрешить или запретить потребление кофе пациентами с гипертензией [361].

1.1.4 Снижение массы тела

Гипертензия тесно связана с излишним весом [362], а снижение массы тела способствует снижению АД. В мета-анализе средние показатели снижения САД и ДАД, ассоциированные со средним снижением веса на 5,1 кг, равнялись 4,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно [363]. Снижение веса рекомендуется пациентам с излишним весом и ожирением для контроля факторов риска, но для многих из них разумной целью может быть нормализация веса. У пациентов с установленными признаками ССЗ данные наблюдений показывают худший прогноз после снижения веса. Схожая тенденция наблюдается и среди пожилых лиц. Лицам с нормальным АД рекомендуется поддерживать здоровую массу тела (ИМТ около 25 кг/м²) и обхват талии (<102 см у мужчин и <88 см у женщин) для предотвращения гипертензии, а с гипертензией – для снижения АД. Следует отметить, однако, что оптимальный ИМТ неясен, основываясь на двух крупных мета-анализах проспективных неэкспериментальных демографических исследований. Совместные проспективные исследования выявили, что самая низкая смертность наблюдается при ИМТ около 22,5-25 кг/м² [364], в то время как более недавний мета-анализ показал, что смертность ниже всего у пациентов с избыточным весом [365]. Снижение веса может повысить эффективность гипотензивных препаратов и степень СС риска. Снижение веса – мультидисципли-

лиментарный подход и должно сопровождаться советами о питании и рекомендацией регулярных физических нагрузок. Программы по снижению веса не слишком успешны, и их влияние на АД может быть преувеличено. Кроме того, краткосрочные результаты часто не сохраняются надолго. В систематическом анализе пациентов с диабетом [366] среднее снижение веса после 1-5 лет составляло 1,7 кг. У пациентов с предиабетом сочетание диеты и физических нагрузок обеспечило дополнительное снижение веса на 2,8 кг после 1 года и еще на 2,8 кг после 2 лет: несмотря на недостаточность показателя, он достаточен, чтобы иметь защитный эффект против случаев заболеваемости диабетом [367]. При диагностированном сахарном диабете (СД) 2 типа целенаправленное снижение веса, согласно исследованию Action for Health in Diabetes (AHEAD), не снизило количество СС событий, так что, по сути, общий контроль факторов риска, вероятно, более важен, чем снижение веса. Снижение массы тела может быть достигнуто препаратами от ожирения, например, орлистатом, или, в большей степени, бариатрической операцией, которая, возможно, снижает СС риск у пациентов с тяжелым ожирением [368]. Подробности доступны в недавнем докладе ЕОАГ и Европейской ассоциации по изучению ожирения [368].

1.1.5 Регулярные физические нагрузки

Эпидемиологические исследования предполагают, что регулярная аэробная физическая нагрузка может быть полезна как для предотвращения, так и для лечения гипертензии и снижать СС риск и смертность. Мета-анализ рандомизированного контролируемого испытания показал, что аэробные нагрузки снижают САД и ДАД в покое на 3,0/2,4 мм рт. ст. в целом и на 6,9/4,9 мм рт. ст. у пациентов с гипертензией [369]. Даже низкая и непродолжительная регулярная физическая нагрузка ассоциируется с 20% снижением смертности в когортных исследованиях [370, 371], то же самое справедливо для умеренных физических тренировок [372]. Пациентам с гипертензией рекомендуется посвящать хотя бы 30 мин динамическим аэробным упражнениям средней интенсивности (ходьба, бег трусцой, бег или езда на велосипеде) 5-7 дней в неделю [373]. Аэробные интервальные тренировки также снижают АД [374]. Влияние на показатели АД других упражнений, например, изометрических силовых упражнений (развитие мышечной силы без движения) и динамических силовых упражнений (развитие силы, связанное с движением) недавно было проанализировано [375, 376]. Динамические силовые

упражнения сопровождались значительным снижением АД, а также улучшением показателей обмена веществ, поэтому они могут быть рекомендованы 2-3 раза в неделю. Изометрические упражнения не рекомендуются, т. к. имеются данные, полученные в нескольких исследованиях.

1.1.6 Отказ от курения

Курение является важным фактором риска для ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз. Хотя в большинстве европейских стран (где действует законодательный запрет курения) процент курящих снижается, курение все еще распространено во многих регионах и возрастных группах, частично из-за связанного с различным уровнем образования [377]. Существуют также доказательства вреда пассивного курения [378]. Курение приводит к резкому увеличению АД и ЧСС, длящемуся более 15 мин после выкуривания 1 сигареты [340], что является следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [379]. Была установлена связь курения с параллельным изменением катехоламинов плазмы и АД и с ухудшением барорефлекса [379-381]. Исследования с применением СМАД показали, что курильщики с нормотонией и нелеченной гипертензией имеют более высокое дневное АД, чем некурящие [341, 342, 382]. Для офисного АД [383] не выявлено стойкого снижения АД при отказе от курения. Кроме влияния на значение АД, курение – серьезный фактор СС риска, и отказ от курения, возможно, является единственной наиболее эффективной мерой изменения образа жизни, которая может предотвратить ССЗ, включая инсульт, инфаркт миокарда и заболевание периферических сосудов [384-386]. Поэтому факт табакокурения должен устанавливаться на каждом приеме, и курящим пациентам с гипертензией необходимо советовать бросить курить.

Даже среди мотивированных больных программы по отказу от курения успешны (после 1 года) только у 20-30% [387]. При необходимости могут быть рассмотрены препараты, способствующие отказу от курения, например, никотинозамещающая терапия, бупропион или варениклин. Мета-анализ 36 исследований, сравнивающих долгосрочные уровни отказа от курения с использованием бупропиона в сравнении с контрольными группами, показал относительно успешный уровень в 1,69 (1,53-1,85) [388], в то время как доказательства дополнительной пользы добавления бупропиона к никотинозамещающей терапии были недостаточными [389]. Частичный агонист

никотиновых рецепторов варениклин обладает скромным преимуществом над никотинозамещающей терапией и бупропионом [388], U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Администрация США по контролю за продуктами питания и лекарствами) недавно издала предупреждение о профиле безопасности варениклина (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Хотя в клинических исследованиях была показана эффективность этих лекарств, они недостаточно используются из-за побочных явлений, противопоказаний, низкого приятия, высокой стоимости и отсутствия льготного датирования во многих странах. Предотвращение рецидива – важный пункт борьбы с никотиновой зависимостью, но эта область мало изучена, а существующие доказательства неутешительны [388]. Отсутствуют достаточные доказательства в поддержку использования какого-то особого поведенческого вмешательства; некоторые положительные результаты можно ожидать от вмешательств, сосредоточенных на определении и разрешении ситуаций искушения, а также от стратегий, направляющих пациентов к изменениям в поведении, например, мотивационное консультирование. Продолжительное лечение варениклином может предотвратить рецидив, но исследования продолжительного лечения с никотиновым замещением отсутствуют [390].

5.1.7 Резюме рекомендаций по изменению образа жизни

Ниже перечисленные меры по изменению образа жизни рекомендуются всем пациентам с гипертензией для снижения АД и/или количества факторов СС риска.

5.2 Лекарственная терапия

5.2.1 Выбор антигипертензивных препаратов

В версиях 2003 и 2007 годов [1,2] рекомендаций ЕОАГ/ЕОК было рассмотрено большое количество рандомизированных исследований гипотензивной терапии и выявлено, что главная польза антигипертензивного лечения кроется в снижении АД и во многом зависит от применяемого лекарства. Хотя время от времени появляются мета-анализы, доказывающие превосходство одного класса агентов над другим по каким-то конечным показателям [391-393], это во многом зависит от смещения отбора исследований, и самые крупные из доступных мета-анализов не показывают значительного различия между классами препаратов [284, 394, 395]. Поэтому настоящие рекомендации подтверждают, что диуретики (включая тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-бло-

Изменение образа жизни

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^{bd}	Уровень ^{be}	Ссылки ^c
Ограничение суточного потребления соли до 5-6 г.	I	A	B	339, 344-346, 351
Ограничение потребления алкоголя до 20-30 г у мужчин и 10-20 г у женщин чистого этанола в сутки.	I	A	B	339, 354, 355
Увеличение потребления овощей, фруктов и молочных продуктов низкой жирности.	I	A	B	339, 356-358
При отсутствии противопоказаний – снижение веса до ИМТ 25 кг/м ² и обхвата талии до <102 см у мужчин и <88 см у женщин.	I	A	B	339, 363-365
Регулярная физическая нагрузка, т.е. не менее 30 мин умеренных динамических упражнений 5-7 дней в неделю.	I	A	B	339, 369, 373, 376
Советовать курящим бросить курить и оказывать в этом помощь.	I	A	B	384-386

ИМТ – индекс массы тела.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

^dОсновано на влиянии на АД и/или профиль СС риска.

^eОсновано на исследованиях конечных точек

каторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина подходят для начала лечения и поддерживающей терапии как самостоятельно, так и в некоторых комбинациях. Однако некоторые из недавно поднятых вопросов освещены ниже.

5.2.1.1 Бета-блокаторы

Причины, по которым, несмотря на противоречие с некоторыми руководствами, бета-блокаторы вошли в состав вариантов гипотензивного лечения, были приведены в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года, а также описаны в пересмотренном документе 2009 года [2,141]. Признавая небольшое количество доказательств, Кокрановский мета-анализ (по существу, воспроизведший мета-анализ 2006, проведенный той же группой) [396, 397] выяснил, что бета-

блокаторы могут уступать некоторым (но не всем) другим классам препаратов по некоторым конечным точкам. В частности, они проигрывают антагонистам кальция (но не диуретикам и блокаторам РАС) по количеству СС событий и смертности, антагонистам кальция и блокаторам РАС по количеству инсультов и находятся наравне с антагонистами кальция, блокаторами РАС и диуретиками по количеству ИБС. С другой стороны, крупный мета-анализ Лоу и др. выявил, что терапия, начатая с бета-блокаторов, (1) так же эффективна, как другие основные классы антигипертензивных агентов для предотвращения коронарных событий и (2) высоко эффективна для предотвращения СС событий у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью [284]. Схожее количество СС исходов при лечении бета-блокаторами и/или диуретиками и их комбинации по сравнению с другими классами препаратов было отмечено в мета-анализе лечения, направленного на снижение АД, проведенном сотрудничеством исследователей [394].

Меньшая эффективность бета-блокаторов в предотвращении инсульта [284] приписывается их меньшей способности снижать центральное САД и пульсовое давление [398, 399]. Однако невысокая эффективность в предотвращении инсульта также отмечена при лечении ингибиторами АПФ [284], хотя эти препараты снижают центральное АД лучше, чем бета-блокаторы [398]. Также похоже, что бета-блокаторы (1) имеют больше побочных эффектов (хотя разница с другими лекарствами менее заметна в двойных слепых исследованиях) [400] и (2) чуть менее эффективны, чем блокаторы РАС и антагонисты кальция в регрессе или отсрочивании ПО, таких как ГЛЖ, каротидная ТКМ, аортальная жесткость и ремоделирование малых артерий [141]. Также бета-блокаторы, как правило, приводят к увеличению веса [401] и, особенно при использовании в комбинации с диуретиками, могут способствовать развитию диабета у предрасположенных пациентов [402]. Этот феномен может чрезмерно преувеличивать факт (способствование в развитии диабета), т. к. все анализы исследований были ограничены количеством пациентов, не страдающих диабетом, или пациентами с уровнем глюкозы <7,0 ммоль/л. В них игнорировался тот факт, что у значительного количества пациентов, с диагностированным диабетом на исходном этапе, в конце исследования не был подтвержден диагноз диабета, что, очевидно, снижает удельный вес диабета, вызванного лечением, и поднимает вопрос о точности определения диабета,

использовавшегося в указанных анализах [403]. Некоторые ограничения для традиционных бета-блокаторов не присущи определенным сосудорасширяющим бета-блокаторам, таким как целипролол, карведилол и небиволол (сегодня использующиеся более часто), которые снижают центральное пульсовое давление и аортальную жесткость лучше, чем атенолол или метопролол [404-406] и меньше влияют на чувствительность к инсулину, чем метопролол [407, 408]. Недавно было выявлено, что небиволол не ухудшает толерантность к глюкозе по сравнению с плацебо и в сочетании с гидрохлоротиазидом [409]. Карведилол и небиволол успешно прошли проверку в РКИ, хотя не для лечения артериальной гипертензии, а для сердечной недостаточности [410]. Наконец, недавно было заявлено, что бета-блокаторы не увеличивают, а наоборот даже понижают риск обострений и снижают смертность среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [411].

5.2.1.2 Диуретики

Диуретики остаются краеугольным камнем антигипертензивного лечения с 1977 года, когда был опубликован первый отчет Joint National Committee (JNC) Объединенного национального комитета (ОНК) [412], и первого отчета ВОЗ в 1978 [413], а в 2003 они были классифицированы как препарат первого выбора, с которого можно начинать лечение, как ОНК-7 [264], так и ВОЗ/Руководством международного общества по артериальной гипертензии [55, 264]. Широкое использование тиазидных диуретиков должно принимать во внимание наблюдение, сделанное в исследовании Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [414], что их комбинация с ингибиторами АПФ была менее эффективна в снижении количества СС событий, чем комбинация тех же ингибиторов АПФ с антагонистами кальция. Интересные выводы исследования ACCOMPLISH будут рассмотрены в Разделе 5.2.2, но они требуют подтверждения, потому что другие рандомизированные исследования не выявили значительного превосходства антагонистов кальция над диуретиками. Поэтому доказательства, предоставленные исследованием ACCOMPLISH, не обладают достаточным весом для исключения диуретиков из списка лекарств первого выбора.

Также существовало мнение, что диуретикам вроде хлорталидона или индапамида должно отдаваться предпочтение по сравнению с традиционными тиазидными диуретиками, например, гидрохло-

рогитазидом [271]. Заявление о том, «что доказательства, подтверждающие пользу начальной терапии на клинические исходы с низкими дозами гидрохлортиазида» [271], недостаточны, не подтверждено более обширным анализом имеющихся доказательств [332, 415]. Мета-анализы, утверждающие, что гидрохлортиазид обладает меньшей способностью снижать амбулаторное АД, чем другие агенты, или исходы, чем хлорталидон [416, 417], ограничиваются небольшим количеством исследований и не включают прямое сравнение разных диуретиков (отсутствуют крупные рандомизированные исследования). В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) хлорталидон и гидрохлортиазид не сравнивались рандомизированно, и в целом дозы хлорталидона были выше доз гидрохлортиазида [418]. Поэтому нельзя дать рекомендации в пользу какого-то одного диуретика.

Было выявлено, что спиронолактон имеет положительный эффект при сердечной недостаточности [419] и, хотя он никогда не тестировался в РКИ по гипертензии, может использоваться как препарат 3 и 4 линии (см. Раздел 6.14) и помогает в эффективном лечении не диагностированных случаев первичного гиперальдостеронизма. Эплеронон также проявил защитный эффект при сердечной недостаточности и может использоваться как альтернатива спиронолактону [420].

5.2.1.3 Антагонисты кальция

С антагонистов кальция было снято подозрение в относительном увеличении коронарных приступов теми же авторами, которые это подозрение зародили. Некоторые мета-анализы полагают, что эти агенты могут быть чуть более эффективны в предотвращении инсульта [284, 394, 421], хотя неясно, можно ли это приписать особому защитному влиянию на мозговое кровообращение или немного лучший или более единообразный контроль АД лекарствами этого класса [141]. Вопрос о том, являются ли антагонисты кальция менее эффективными, чем диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, в предотвращении ранней сердечной недостаточности, все еще открыт. В крупнейшем из доступных мета-анализе [284] антагонисты кальция снизили впервые диагностированную сердечную недостаточность примерно на 20% по сравнению с плацебо, но, по сравнению с диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ, отставали примерно на 20% (что означает 19%-ое снижение вместо 24%-ного снижения). Меньшая эффективность антагонистов кальция

при ранней сердечной недостаточности также может быть результатом дизайна исследования, указывающего на этот вывод, который требовал не назначать или отменять прием препаратов, важных для лечения сердечной недостаточности, таких как диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, пациентам, рандомизированным в группу антагонистов кальция [422]. На самом деле, во всех исследованиях, дизайн которых позволял или предписывал одновременный прием диуретиков, бета-блокаторов или ингибиторов АПФ [269, 299, 301, 423], антагонисты кальция в комбинации с вышеперечисленными группами препаратов не проигрывали в предотвращении сердечной недостаточности. Антагонисты кальция показали большую эффективность, чем бета-блокаторы, в замедлении развития атеросклероза сонных артерий и в снижении гипертрофии ЛЖ в нескольких контролируемых исследованиях (см. Разделы 6.11.4 и 6.12.1).

5.2.1.4 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина

Оба класса широко используются в антигипертензивной терапии. Некоторые мета-анализы предполагают, что ИАПФ могут уступать другим классам в предотвращении инсульта [284, 395, 421] и что БРА могут уступать ИАПФ в предотвращении инфаркта миокарда [424] или смертности по всем причинам [393]. Гипотеза, выдвинутая этими мета-анализами, была опровергнута результатами крупного исследования ONTARGET, напрямую сравнивающего исходы при лечении ИАПФ рамиприлом и БРА телмисартаном (раздел 5.2.2.2). Исследование ONTARGET показало, что телмисартан статистически не уступает рамиприлу в отношении крупных сердечных событий, инсульта и смерти по всем причинам. Исследование также опровергло гипотезу о том, что деятельность рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (РАПП), телмисартан может придавать этому соединению большую эффективность в предотвращении или отсрочивании начала диабета: количество вновь диагностированного диабета незначительно отличалось между телмисартаном и рамиприлом в исследовании ONTARGET.

Недавно была поднята гипотеза о связи БРА с началом рака [425]. Намного более крупный мета-анализ, включавший все важные рандомизированные исследования, изучавшие все главные соединения классов, не нашел доказательств увеличения уровня заболеваемости раком [426], для чего также

нет механистической основы [427]. Среди известных дополнительных характеристик ИАПФ и БРА – их необычная эффективность в снижении протеинурии (см. Раздел 6.9) и улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности (см. Раздел 6.11.2).

5.2.1.5 Ингибиторы ренина

Алискирен, прямой ингибитор ренина на месте активации, доступен для лечения пациентов с гипертензией как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными агентами. В настоящее время доступные доказательства указывают на то, что при самостоятельном применении алискирен снижает САД и ДАД у молодых и пожилых пациентов с гипертензией [428]; что он обладает большим гипотензивным эффектом при сочетании с тиазидным диуретиком, блокаторами РАС или антагонистом кальция [429, 430]; и что продолжительное применение в комбинированной терапии может иметь положительный эффект (1) на бессимптомное ПО, например, выделение белка в моче [431] или (2) на прогностические биомаркеры сердечной недостаточности, например, натрийуретические пептиды В-типа [432].

Исследования по изучению влияния алискирена на СС и почечную заболеваемость и фатальные конечные точки при гипертензии не проводились. Крупномасштабное исследование пациентов с диабетом ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE), в котором алискирен применялся в сочетании с блокатором РАС, недавно было приостановлено, т. к. у пациентов с высоким риском СС и почечных событий проявилось большее количество нежелательных явлений, почечных осложнений (конечная стадия ХПН и почечная смерть), гиперкалиемии и гипотензии [433]. Поэтому подобная стратегия лечения противопоказана при таких состояниях, подобно противопоказаниям по применению комбинации ИАПФ/БРА, выявленных в исследовании ONTARGET (см. раздел 5.2.2) [331]. Еще одно крупномасштабное исследование A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People (APOLLO), в котором алискирен использовался самостоятельно и в комбинации с тиазидным диуретиком или блокатором кальциевых каналов, также было остановлено, хотя доказательств причинения вреда в группе, получавшей алискирен, не было. В ближайшее время не ожидается проведение исследований, изучающих применение алискирена. Добавление алискирена к стандартному лечению сер-

дечной недостаточности в недавнее время не показало положительного влияния на смертность и уровень госпитализации [434].

5.2.1.6 Прочие гипотензивные агенты

Центрально активные агенты и блокаторы альфа-рецепторов также являются эффективными гипотензивными агентами. Сегодня они чаще всего используются в комбинации нескольких препаратов. Альфа-блокатор доксазозин был эффективно использован как препарат третьей линии в исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Это будет подробнее рассмотрено в разделе о резистентной гипертензии (6.14).

5.2.1.7 Гипотензивные агенты и вариабельность артериального давления от приема к приему

Недавно было обращено внимание на связь между вариабельностью индивидуального АД от приема к приему при антигипертензивном лечении и количеством СС событий (особенно инсульта) у пациентов группы высокого риска [435]. У пациентов с ИБС и гипертензией устойчивый контроль АД между приемами сопровождался меньшей частотой СС заболеваемости и смертности, независимо от среднего уровня АД [436]. Однако у пациентов с умеренной гипертензией и низким СС риском в исследовании ELSA среднее АД во время лечения, а не вариации АД от приема к приему, прогнозировали прогрессирование атеросклероза сонных артерий и количество СС событий [437]. Таким образом, клиническая значимость вариабельности АД от приема к приему среди пациентов, получающих лечение, в отношении достигнутого долгосрочного среднего показателя АД еще не полностью доказана.

Анализ исследования ASCOT предположил, что вариабельность АД от приема к приему может быть ниже при комбинации антагониста кальция и ИАПФ, чем бета-блокатора с диуретиком [438]. Кроме того, мета-анализ нескольких исследований привел к выводу, что вариабельность АД от приема к приему более заметна у пациентов при применении бета-блокаторов, чем у других классов препаратов [439, 440]. И все же базовая причина вариабельности АД от приема к приему неизвестна: действительно ли она провоцируется лекарствами или является маркером соблюдения врачебных указаний. Также выше упомянутые мета-анализы основывались на результатах межиндивидуальной вариабельности АД (т. е. диапазон эффектов медикаментозной терапии на АД у всех пациентов), а не на внутри-

индивидуальной вариабельности. Применение меж-индивидуальной вариабельности АД как суррогатной точки внутри-индивидуальной вариабельности для классификации гипотензивных агентов по отношению к большему или меньшему влиянию на вариации АД от приема к приему или более или менее постоянному контролю АД [439, 440] кажется обоснованным, т. к. между двумя измерениями были замечены расхождения [441]. Более того, несмотря на возможные совпадения, эти два типа вариабельности не должны оценивать один и тот же феномен [442]. В практическом смысле, пока внутрииндивидуальная вариабельность АД от приема к приему не будет проанализирована в новых крупномасштабных исследованиях, межиндивидуальная вариабельность не должна использоваться в качестве критерия выбора гипотензивного препарата. Однако это является интересной темой для будущего изучения.

5.2.1.8 Должны ли антигипертензивные агенты быть ранжированы по очередности выбора?

Как только было достигнуто единое мнение о том, что 1) главный механизм положительного эффекта антигипертензивной терапии – это собственно снижение АД, 2) эффекты различных препаратов на причинно-следственные конечные точки сходны или незначительно отличаются, 3) тип конечных точек у конкретного пациента непредсказуем и 4) любые классы антигипертензивных препаратов имеют как преимущества, так и противопоказания (Таблица 14), стало очевидно, что любое универсальное ранжирование препаратов для общего гипотензивного использования не имеет под собой доказательств [141, 443].

Вместо того, чтобы проводить универсальное ранжирование, рабочая группа решила подтвердить (с небольшими изменениями) таблицу, опубликованную в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года [2], содержащую препараты, которые стоит рассмотреть при определенных состояниях, основываясь на том факте, что некоторые классы были преимущественно использованы при изучении определенных заболеваний или показали большую эффективность при определенных типах ПО (см. Mancía и др. для детальных доказательств) [2] (Таблица 15). Однако нет доказательств, что разный выбор должен быть сделан на основе возраста или пола (кроме осторожности в использовании блокаторов РАС у женщин детородного возраста из-за возможного тератогенного эффекта) [444, 445]. В любом случае, терапевты должны обращать внимание на нежелательные явления, пусть даже исключительно субъективные,

т.к. они являются мощным препятствием соблюдению рекомендаций по лечению. При необходимости дозы или лекарства должны быть изменены, чтобы совместить эффективность с переносимостью.

5.2.2 Монотерапия и комбинированная терапия

5.2.2.1 Плюсы и минусы двух подходов

В рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 подчеркивается, что, независимо от применяемого лекарства, монотерапия может эффективно снизить АД только у ограниченного количества пациентов, и что большинство больных должно получать комбинацию не менее двух препаратов для достижения контроля АД [2]. Поэтому вопрос не в том, полезна ли комбинированная терапия, а всегда ли ей должна предшествовать монотерапия, и может ли (и когда) комбинированная терапия применяться сразу.

Очевидное преимущество начала лечения с монотерапии состоит в том, что используется один агент, поэтому можно оценить его эффективность и побочные эффекты. Недостаток состоит в том, что, когда монотерапия одним агентом неэффективна или недостаточно эффективна, поиск альтернативной монотерапии, которая будет более эффективна или лучше переносима, – это сложный процесс, который может снизить приверженность пациента лечению. Вдобавок мета анализ более 40 исследований показал, что сочетание двух агентов из любых классов усиливает снижение АД намного больше, чем повышение дозы одного агента [446]. Преимущества начала лечения с комбинированной терапии состоит в более быстром эффекте у большего количества пациентов (потенциально полезно у пациентов с высоким риском), более высокая вероятность достижения целевого АД у пациентов с более высокими показателями АД и меньшая вероятность снижения приверженности пациентов лечению при изменении лечения. Действительно, недавнее исследование показало, что пациенты, проходящие комбинированную терапию, прекращают лечение реже, чем пациенты, получающие монотерапию [447]. Еще одним преимуществом является то, что между разными классами агентов существует физиологическая и фармакологическая синергия, которая может показать не только более выраженное снижение АД, но также привести к меньшему количеству побочных эффектов и принести больше пользы, чем одиночный агент. Недостаток начала лечения с комбинации лекарств кроется в том, что один из препаратов может быть неэффективным.

Таблица 14. Абсолютные и возможные противопоказания для использования антигипертензивных препаратов

Препарат	Абсолютные	Возможные
Диуретики (тиазиды)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкалиемия Гипокалиемия
Бета-блокаторы	Бронхиальная астма АВ-блокада 2–3-й степени	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты Хроническая обструктивная болезнь легких (кроме сосудорасширяющих бета-блокаторов)
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардия Сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	АВ-блокада 2–3-й степени Трифасцикулярная блокада Тяжелая дисфункция ЛЖ Сердечная недостаточность	
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангионевротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста
Антагонисты рецепторов минералокортикоидов	Острая или тяжелая почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин) Гиперкалиемия	

АВ – предсердно-желудочковый, ЛЖ – левый желудочек, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

В целом, предположение, высказанное в рекомендациях 2007 года [2], по рассмотрению возможности начала лечения с комбинации лекарств у пациентов с высоким риском или очень высоким АД на исходном этапе может быть подтверждено.

При начале лечения с монотерапии или с комбинации двух препаратов дозы могут при необходимости увеличиваться ступенчато для достижения целевого АД; если цель не достигнута комбинацией максимальных доз двух препаратов, можно рассмотреть возможность применения комбинации двух других лекарств или добавления третьего препарата. Однако у пациентов с резистентной гипертензией добавление препарата к препарату должно производиться с учетом результатов лечения, и любой компонент, заведомо неэффективный или минимально эффективный, должен быть заменен, а не сохранен автоматически в ступенчатом мультилекарственном подходе (Схема 3).

5.2.2.2 Предпочтительные лекарственные комбинации

Только косвенные данные доступны из рандомизированных исследований, дающие информацию о лекарственных комбинациях, эффективных для снижения СС исходов. Среди большого количества РКИ по ан-

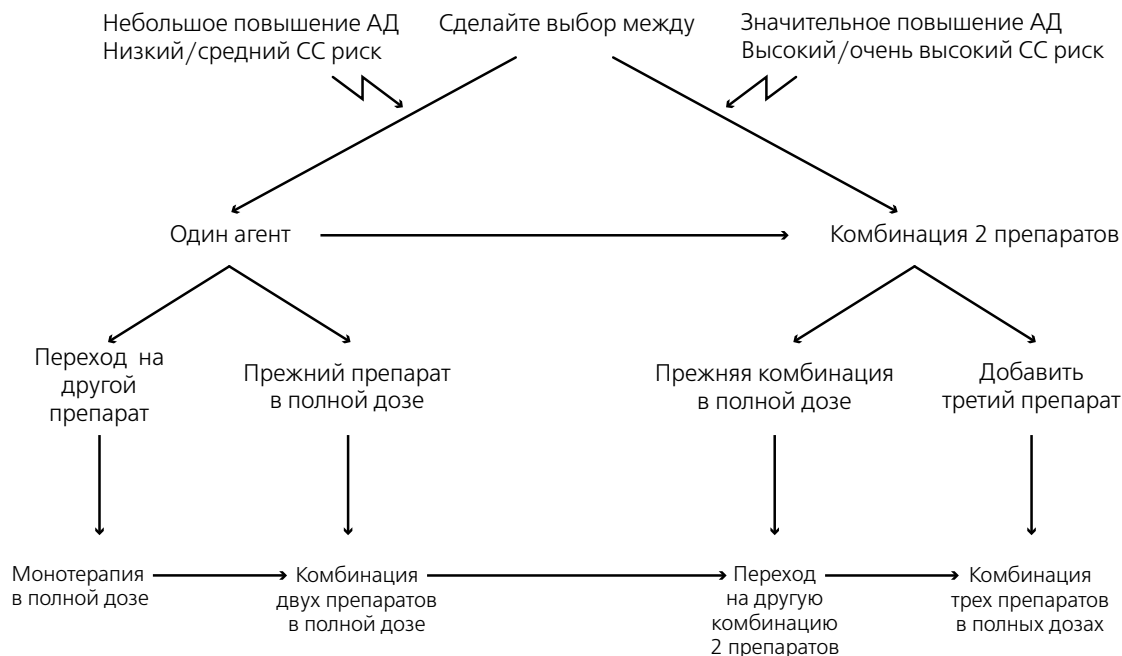
тигипертензивной терапии только три систематически использовали заданную комбинацию двух лекарств минимум в одной группе: исследование ADVANCE сравнивало комбинацию ИАПФ/диуретик с плацебо (но на основе продолжительной фоновой терапии) [276], исследование FEVER сравнивало комбинацию антагонист кальция/диуретик с диуретиком (плюс плацебо) [269], а исследование ACCOMPLISH сравнивало комбинацию того же ИАПФ с диуретиком или антагонистом кальция [414]. В остальных исследованиях лечение начиналось с монотерапии в одной из групп, или у некоторых пациентов добавлялся другой препарат (или иногда несколько других). В некоторых исследованиях второй препарат выбирался исследователем среди тех, которые не используются в других группах, как в исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) [448].

Учитывая эту важную оговорку, таблица 16 показывает, что, за исключением БРА и антагониста кальция (которые обычно не используются в исследованиях конечных точек), все комбинации использовались как минимум в одной группе активного лечения плацебо-контролируемых исследований, в которых группа активного лечения показала значительные преимущества [454]. В исследованиях, сравнивающих

Таблица 15. Лекарства, применяемые при определенных заболеваниях

Заболевание	Лекарство
Бессимптомное повреждение органа	
ГЛЖ	ИАПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	антагонист кальция, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Клинические СС явления	
Предшествующий инсульт	Любой агент, эффективно снижающий АД
Предшествующий инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, ББ, ИАПФ, БРА, антагонисты рецепторов минералокортикоидов
Аневризма аорты	ББ
Фибрилляция предсердий, профилактика	Рассмотреть БРА, ИАПФ, ББ или антагонисты рецепторов минералокортикоидов
Фибрилляция предсердий, контроль желудочкового ритма	ББ, недигидропиридиновый антагонист кальция
АПН/протеинурия	ИАПФ, БРА
Атеросклероз артерий нижних конечностей	ИАПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСГ (пожилых)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдофа, ББ, антагонист кальция
Темнокожие	Диуретик, антагонист кальция

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ББ – бета-блокатор, СС – сердечно-сосудистый, АД – артериальное давление, ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности, ИСГ – изолированная систолическая гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка



АД – артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый

Схема 3. Монотерапия против стратегий комбинации препаратов для достижения целевого АД. Если целевое АД не достигнуто, необходимо двигаться от менее к более интенсивной терапевтической стратегии

Таблица 16. Важные лекарственные комбинации, используемые в исследованиях гипотензивного лечения при ступенчатом подходе или как рандомизированные комбинации

Исследование	Группа сравнения	Тип пациентов	Разница САД (мм.рт.ст.)	Исходы
Комбинация ИАПФ и диуретик				
Комбинация ИАПФ и диуретик	Плацебо	Предшествующий инсульт или ТИА	-9	-28% инсультов (P< 0,001)
ADVANCE ²⁷⁶	Плацебо	Диабет	-5,6	-9% микро/макро сосудистых событий (P = 0,04)
HYVET ²⁸⁷	Плацебо	Пациенты с гипертензией старше 80 лет	-15	-34% СС событий (P< 0,001)
CAPP ⁴⁵⁵	ББ + Д	Пациенты с гипертензией	+3	+5% СС событий (P = НД)
Комбинация БРА и диуретика				
SCOPE450	Д + плацебо	Пациенты с гипертензией ≥ 70 лет	-3,2	-28% не фатальных инсультов (P = 0,04)
LIFE457	ББ + Д	Пациенты с гипертензией и ГЛЖ	-1	-26% инсультов (P< 0,001)
Комбинация антагониста кальция и диуретика				
FEVER ²⁶⁹	Д + плацебо	Пациенты с гипертензией	-4	-27% СС событий (P< 0,001)
ELSA ¹⁸⁶	ББ + Д	Пациенты с гипертензией	0	НД разница в СС событиях
CONVINCE ⁴⁵⁸	ББ + Д	Пациенты с гипертензией с факторами риска	0	НД разница в СС событиях
VALUE ⁴⁵⁶	БРА+ Д	Пациенты с гипертензией высокого риска	-2,2	-3% СС событий (P = НД)
Комбинация ИАПФ и антагониста кальция				
SystEur ⁴⁵¹	Плацебо	Пожилые лица с ИСГ	-10	-31% СС событий (P< 0,001)
SystChina ⁴⁵²	Плацебо	Пожилые лица с ИСГ	-9	-37% СС событий (P< 0,004)
NORDIL ⁴⁶¹	ББ + Д	Пациенты с гипертензией	+3	НД разница в СС событиях
INVEST ⁴⁵⁹	ББ + Д	Пациенты с гипертензией и ИБС	0	НД разница в СС событиях
ASCOT ⁴²³	ББ + Д	Пациенты с гипертензией с ФР	-3	-16% СС событий (P< 0,001)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ИАПФ + Д	Пациенты с гипертензией с ФР	0	-21% СС событий (P< 0,001)
Комбинация ББ и диуретика				
Coope & Warrender ⁴⁵³	Плацебо	Пожилые с гипертензией	-18	-42% инсультов (P< 0,03)
SHEP ⁴⁴⁹	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-13	-36% инсультов (P<0,001)
STOP ⁴⁵⁴	Плацебо	Пожилые с гипертензией	-23	-40% СС событий (P = 0,003)
STOP 2 ⁴⁶⁰	ИАПФ или АК	Пожилые с гипертензией	0	НД разница в СС событиях
CAPP ⁴⁵⁵	ИАПФ+Д	Пожилые с гипертензией	-3	-5% СС событий (P = NS)
LIFE ⁴⁵⁷	БРА+Д	Пациенты с гипертензией и ГЛЖ	+1	+26% инсультов (P< 0,001)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ИАПФ+ББ	Пациенты с гипертензией с ФР	-2	НД разница в СС событиях
ALLHAT ⁴⁴⁸	АК+ББ	Пациенты с гипертензией с ФР	-1	НД разница в СС событиях
CONVINCE ⁴⁵⁸	АК+Д	Пациенты с гипертензией с ФР	0	НД разница в СС событиях
NORDIL ⁴⁶¹	ИАПФ+АК	Пациенты с гипертензией	-3	НД разница в СС событиях
INVEST ⁴⁵⁹	ИАПФ+АК	Пациенты с гипертензией с ИБС	0	НД разница в СС событиях
ASCOT ⁴²³	ИАПФ+АК	Пациенты с гипертензией с ФР	+3	+16% СС событий (P< 0,001)
Комбинация двух блокаторов РАС/ ИАПФ+БРА или блокатор РАС + ингибитор ренина				
ONTARGET ⁴⁶³	ИАПФ или БРА	Пациенты высокого риска	-3	Больше почечных событий
ALTITUDE ⁴³³	ИАПФ или БРА	Пациенты с диабетом высокого риска	-1,3	Больше почечных событий

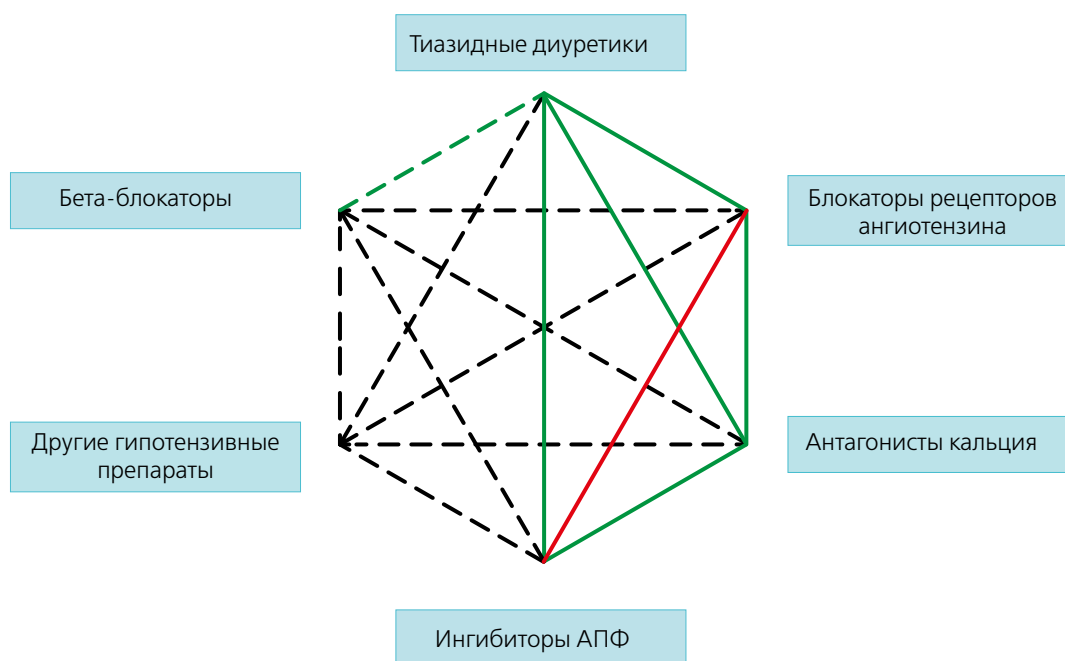
САД – систолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ББ – бета-блокатор, Д – диуретик, СС – сердечно-сосудистый, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИСГ – изолированная систолическая гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АК – антагонист кальция, НД – не достоверный, ФР – факторы риска

различные схемы приема лекарств, все комбинации были использованы в крупных или мелких группах пациентов при отсутствии существенных различий в положительных результатах [186, 445, 448, 455, 456, 458-461]. Единственным исключением являются два исследования, в которых большая группа пациентов получила комбинацию БРА/диуретик или комбинацию антагонист кальция/ИАПФ [423, 457], обе из которых обладают преимуществом над комбинацией бета-блокатор/диуретик в уменьшении СС событий. Надо сказать, что комбинация бета-блокатор/диуретик настолько же эффективна, как и другие комбинации в нескольких других исследованиях [448, 455, 460, 461], и более эффективна, чем плацебо в трех исследованиях [449, 453, 454]. Однако, похоже, что комбинация бета-блокатор/диуретик вызывает больше случаев впервые выявленного диабета у чувствительных лиц по сравнению с другими комбинациями [462].

Единственное исследование, напрямую сравнивающее две комбинации у всех пациентов (ACCOMPLISH) [414], обнаружило значительное превосходство комбинации ИАПФ/антагонист кальция над комбинацией ИАПФ/диуретик, хотя между двумя группами не было разницы в значениях АД. Эти неожиданные

результаты заслуживают повторения, потому что исследования, сравнивающие терапию, основанную на антагонистах кальция, с терапией, основанной на диуретиках, еще никогда не показывали превосходство антагонистов кальция. Тем не менее, вероятность, что результаты ACCOMPLISH могли быть вызваны более эффективным снижением центрального АД при комбинации блокатора РАС с антагонистом кальция, заслуживает более подробного изучения [398, 399, 464].

Единственная комбинация, которую нельзя рекомендовать на основе результатов исследований, – это комбинация двух блокаторов РАС. Выводы ONTARGET [331, 463] о том, что комбинация ИАПФ и БРА сопровождается значительным повышением случаев ТСПН, недавно были подтверждены результатами исследования ALTITUDE среди пациентов с диабетом [433]. Это исследование было преждевременно прервано из-за превышения случаев конечной стадии ХБП и инсульта в группе, где к предшествующему лечению ИАПФ или БРА был добавлен ингибитор ренина алискирен. Нужно отметить, однако, что в ALTITUDE показатели АД по гипотензии отслеживались не так тщательно. Комбинации двух препаратов, использующихся наиболее часто, указаны на схеме 4.



АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Схема 4. Возможные комбинации классов гипотензивных препаратов. Зеленые сплошные линии: предпочтительные комбинации; зеленая прерывистая линия: полезная комбинация (с некоторыми ограничениями); черные прерывистые линии: возможные, но менее изученные комбинации; красная сплошная линия: не рекомендуемая комбинация. Хотя верапамил и дилтиазем никогда не используются с бета-блокатором для улучшения контроля желудочкового ритма при постоянной фибрилляции предсердий, обычно только дигидропиридиновые антагонисты кальция должны комбинироваться с бета-блокаторами.

5.2.2.3 Фиксированные комбинации (или комбинация в одной таблетке)

Как и в предыдущих руководствах, рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2013 года выступают в пользу комбинации двух гипотензивных препаратов с фиксированной дозировкой в одной таблетке, т. к. снижение количества таблеток, принимаемых ежедневно, улучшает соблюдение назначений, которое, к сожалению, невелико при лечении гипертензии, и увеличивает возможность контроля АД [465, 466]. Этому подходу способствует доступность различных комбинаций с фиксированной дозировкой тех же двух препаратов, что минимизирует одно из неудобств, а именно – невозможность увеличить дозировку одного препарата независимо от другого. Это касается также фиксированной дозировки в комбинации трех препаратов (обычно – блокатора РАС, антагониста кальция и диуретика), которые становятся все более доступными. Доступность распространяется на так называемую полипилюлю (т. е. комбинация фиксированных доз нескольких гипотензивных препаратов со статином или низкой дозой аспирина) с тем обоснованием, что пациенты с гипертензией часто имеют дислипидемию и зачастую имеют высокий СС риск [12, 13]. Одно исследование показало, что при комбинации с полипилюлей разные агенты сохраняют все или большинство ожидаемых эффектов [467]. Упрощение лечения, связанное с этим подходом, однако, может быть рассмотрено, только если ранее была установлена необходимость применения каждого компонента полипилюли [141].

5.2.3 Резюме рекомендаций по стратегии лечения и выбору препаратов

См. таблицу «Стратегии лечения и выбор препаратов».

6. ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

6.1 Гипертензия «белого халата»

Если доказательства в пользу медикаментозного лечения гипертензии 1 степени у пациентов с низким и средним риском скудны (см. Раздел 4.2.3), доказательств для гипертензии белого халата еще меньше. У пациентов с этим состоянием никогда не проводилось рандомизированного исследования для выяснения вопроса о том, ведет ли прием препаратов, снижающих АД, к уменьшению СС заболеваемости и фатальных явлений. В настоящее время информация ограничена анализом подгруппы в исследовании SYSTolic Hypertension in Europe (SYSTEUR), которое заключило, что медикаментозное лечение снижает

Стратегии лечения и выбор препаратов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ и БРА возможны и рекомендуются для начала и поддержания антигипертензивной терапии, как при монотерапии, так и в комбинации друг с другом.	I	A	284, 332
Некоторые агенты нужно рассматривать в качестве первостепенного выбора при особых состояниях (в связи с их использованием в исследованиях этих состояний или из-за большей эффективности при определенных типах ПО).	IIa	C	-
Начало антигипертензивной терапии с комбинации двух препаратов может быть рассмотрено у пациентов с исходно значительно повышенным уровнем АД или высоким СС риском	IIb	C	-
Не рекомендуется комбинация двух антагонистов РАС.	III	A	31, 433, 463
Должны быть рассмотрены другие комбинации препаратов. Возможно, они благотворны в отношении снижения АД. Однако комбинации, которые были удачно использованы в исследованиях, могут быть предпочтительнее.	IIa	C	-
Комбинации двух антигипертензивных препаратов фиксированной дозировки в одной таблетке могут быть рекомендованы, и им может быть отдано предпочтение, т.к. уменьшение количества ежедневно принимаемых таблеток улучшает соблюдение рекомендаций, которое среди пациентов с гипертензией находится на низком уровне	IIb	B	465

ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; OD, organ damage; RAS, renin-angiotensin system.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting levels of evidence.

амбулаторное АД и СС заболеваемость и смертность у пациентов с гипертензией «белого халата» меньше, чем у пациентов со стабильной гипертензией, что основано на малом количестве событий [468].

Следующие положения могут помочь принятию решения в индивидуальных случаях. Лица с гипертензией белого халата зачастую могут иметь дисметаболические факторы риска и некоторые бессимптомные ПО (см. раздел 3.1.3), наличие которых повышает

СС риск. У этих пациентов высокой группы риска с гипертензией белого халата возможность медикаментозного лечения может быть рассмотрена также, когда нормальные амбулаторные показатели АД сопровождаются ненормальными домашними значениями (или наоборот), т.к. это состояние также характеризуется повышенным СС риском [105]. При отсутствии дополнительных факторов СС риска вмешательство может быть ограничено только изменениями образа жизни, но это решение должно сопровождаться тщательным диспансерным наблюдением (включая периодическое внеофисное мониторирование АД), потому что у лиц с гипертензией белого халата внеофисное АД часто выше, чем у лиц с истинной нормотензией, и пациенты с гипертензией «белого халата» подвержены более высокому риску развития ПО, прогрессирования до диабета и стабильной гипертензии (см. раздел 3.1.3). Также необходимо уделить внимание тому факту, что из-за высокой распространенности (особенно при мягкой и умеренной гипертензии) гипертензия «белого халата» была предположительно хорошо представлена в исследованиях антигипертензивных препаратов, которые установили, что клиническое снижение АД является стратегией лечения. Рекомендации по стратегии лечения при гипертензии белого халата приведены ниже.

6.2 Маскированная гипертензия

Изолированная амбулаторная или маскированная гипертензия диагностируется нечасто, т. к. выявление нормального клинического АД очень редко ведет к измерению домашнего или амбулаторного АД. Однако, когда это состояние диагностируется, необходимо рассматривать возможность применения гипотензивного медикаментозного лечения и изменения образа жизни, т. к. маскированная гипертензия доказано имеет СС риск, близкий к риску офисной и внеофисной гипертензии [109, 112, 117, 469]. Как во время назначения лечения, так и во время диспансерного наблюдения, внимание должно быть уделено дисметаболическим факторам риска и ПО, т. к. эти явления куда более часто встречаются у пациентов с маскированной гипертензией, чем с нормотензией. Эффективность гипотензивного лечения должна определяться измерением амбулаторного и/или домашнего АД.

6.2.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии

Стратегии лечения при гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с гипертензией белого халата без дополнительных факторов риска, терапевтическое вмешательство должно быть ограничено изменениями образа жизни, но это решение должно сопровождаться тщательным диспансерным наблюдением.	IIa	C
У пациентов с гипертензией «белого халата» с более высоким СС риском из-за метаболических расстройств или бессимптомным ПО, вдобавок к изменениям образа жизни нужно рассмотреть медикаментозное лечение.	IIb	C
При маскированной гипертензии нужно рассмотреть меры по изменению образа жизни и гипотензивное медикаментозное лечение, т.к. этот тип гипертензии доказано имеет СС риск, близкий к риску офисной и внеофисной гипертензии.	IIa	C

СС – сердечно-сосудистый, ПО – повреждение органа.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

6.3 Пожилые

В предыдущих разделах (4.2.5 и 4.3.3) было отмечено, что имеются четкие доказательства пользы от снижения АД антигипертензивным лечением у пожилых пациентов, ограниченной лицами с начальным САД >160 мм рт. ст., у которых САД было снижено до показателя <150, но не <140 мм рт. ст. Поэтому рекомендация снижать САД до <150 мм рт. ст. у пожилых пациентов с САД >160 мм.рт.ст. имеет под собой веские основания. Однако, по крайней мере у пожилых больных моложе 80 лет, антигипертензивное лечение может быть рассмотрено при значении САД >140 мм рт. ст. и направлено на показатели <140 мм рт. ст., если пациенты физически крепкие и лечение хорошо переносится.

Прямые доказательства влияния антигипертензивного лечения на пожилых пациентов с гипертензией (старше 80 лет) все еще отсутствовали во время издания рекомендаций ЕОАГ/ЕОК 2007 года. Более поздние публикации результатов исследования Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [287], сравнивавшего активное лечение (диуретик индапамид, при необходимости дополнялся ИАПФ периндоприлом) с плацебо у 80-89-летних пациентов с начальным САД >160 мм рт. ст., выявили значительное снижение тяжелых СС явлений и смертей по всем причинам, нацеливаясь на показатели САД <150 мм рт. ст. (среднее достигнутое значение САД – 144 мм рт. ст.). Исследование HYVET целенаправленно отбирало

пациентов в хорошем физическом и умственном состоянии и исключало больных или хилых лиц, которые часто встречаются среди лиц 80-89 лет, а также пациентов с клинически значимой ортостатической гипертензией. Длительность диспансерного наблюдения также была довольно небольшой (в среднем – 1,5 года), т. к. исследование было прервано раньше времени советом по контролю безопасности.

РКИ, показавшие благотворный эффект антигипертензивного лечения у пожилых пациентов, использовали различные классы компонентов, и поэтому имеются доказательства в пользу диуретиков [287, 449, 454, 470, 471], бета-блокаторов [453, 454], антагонистов кальция [451, 452, 460], ИАПФ [460] и БРА [450]. Три исследования изолированной систолической гипертензии использовали диуретик [449] или антагонист кальция [451, 452].

Проспективный мета-анализ сравнил пользу схем приема разных антигипертензивных препаратов пациентами моложе и старше 65 лет и подтвердил отсутствие доказательств того, что разные классы обладают разной эффективностью у более молодых и более пожилых пациентов [444].

6.3.1 Резюме рекомендаций по стратегиям антигипертензивного лечения пожилых пациентов

См. таблицу «Стратегии антигипертензивного лечения пожилых пациентов».

6.4 Молодежь

Для молодежи с относительно высоким АД почти невозможно предоставить рекомендации, основанные напрямую на доказательствах из интервенционных исследований, т. к. исходы отсрочены на годы. Недавно были обнародованы результаты важного неэкспериментального исследования 1,2 млн. мужчин в Швеции, первоначально обследованных в среднем возрасте 18,4 года во время воинского призыва и наблюдавшихся в среднем до 24 лет [472]. Связь САД и общей смертностью U-образна с низшим показателем около 130 мм рт. ст., но связь с СС смертностью увеличивалась монотонно (чем выше АД, тем выше риск). У этих молодых мужчин (со здоровыми артериями) связь ДАД с общей и СС смертностью была даже сильнее, чем аналогичная связь САД, причем очевидный порог находился на уровне 90 мм рт. ст. Около 20% от уровня общей смертности среди этих мужчин может быть объяснена уровнем их ДАД. У молодых людей с гипертензией иногда может наблюдаться изолированное увеличение ДАД. Несмотря на отсутствие доказательств РКИ о пользе антигипертензивного лечения таких молодых людей, прием ими препара-

тов можно считать благоразумным действием и, особенно когда имеются другие факторы риска, АД должно быть снижено до уровня менее 140/90 мм рт. ст. С молодыми лицами, у которых плечевое САД повышено, а ДАД находится на нормальном уровне (менее 90 мм рт. ст.), наблюдается иная ситуация. Как говорилось в разделах 3.1.6 и 4.2.4, эти лица иногда проявляют нормальное центральное САД, и им может быть рекомендовано только изменение образа жизни.

6.5 Женщины

Репрезентация женщин в РКИ гипертензии оставляется 44% [473], но только 24% всех СС исследований показали результаты, специфичные для женского пола [474-475]. Субгрупповой анализ по половому

Стратегии антигипертензивного лечения пожилых пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пожилых пациентов с гипертензией с САД >160 мм рт.ст. имеются четкие доказательства, позволяющие рекомендовать снижение САД до 150-140 мм рт.ст.	I	A	141, 265
У физически крепких пожилых пациентов моложе 80 лет антигипертензивное лечение может быть рассмотрено при САД более 140 мм рт.ст. с целевым САД менее 140 мм рт.ст., если лечение хорошо переносится.	IIb	C	-
У пациентов старше 80 лет с начальным САД более 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до 150-140 мм рт.ст. при условии, что они находятся в хорошем физическом и психическом состоянии.	I	C	287
У слабых пожилых пациентов рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии лечащему врачу и основываться на мониторинговании клинических эффектов лечения.	I	A	-
Когда пациенту, проходящему лечение, исполняется 80 лет, нужно рассмотреть возможность продолжения антигипертензивной терапии, если она хорошо переносится.	IIa	C	-
Все антигипертензивные агенты рекомендуются и могут быть использованы у пожилых, хотя диуретики и антагонисты кальция предпочтительны при изолированной систолической гипертензии.	I	B	444, 449, 451, 452

САД – систолическое артериальное давление.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательств.

признаку 31 РКИ обнаружил сходное снижение АД у мужчин и женщин и отсутствие доказательств того, что два пола получают разный уровень защиты после снижения АД, или что схемы приема препаратов, основанные на ИАПФ, антагонистах кальция, БРА или диуретиках/бета-блокаторах были более эффективны у одного пола, чему другого [445].

У женщин детородного возраста необходимо избегать применения ИАПФ и БРА, которые могут иметь тератогенный эффект. То же самое касается алискирена, прямого ингибитора ренина, хотя не было ни единого свидетельства применения алискирена при беременности.

6.5.1 Оральные контрацептивы

Использование оральных контрацептивов (ОК) ассоциировано с небольшим, но значимым увеличением АД и с развитием гипертензии примерно у 5% пациентов [476, 477]. Стоит отметить, что эти исследования оценивали ОК прошлого поколения, содержащие относительно более высокие дозы эстрогена, чем сегодняшние (менее 50 мг эстрогена, в большинстве случаев – 20-35 мг этинилэстрадиола и маленькая доза прогестинов 2 и 3 поколения). Риск развития гипертензии быстро снижался при отмене ОК и женщины, принимавшие ОК раньше, проявляли лишь слегка повышенный риск [2]. Схожие результаты были позже выявлены в исследовании Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease (PREVEND), в котором ОК 2 и 3 поколения оценивались раздельно [478]: в этом исследовании после увеличения в начале приема ОК экскреция альбумина в моче уменьшалась с прекращением приема ОК. Дроспиренон (3 мг), более новый прогестин с антиминералокортикоидным диуретическим эффектом, в сочетании с разными дозами этинилэстрадиола, снизил САД на 1-4 мм рт. ст. по всем группам [479]. К сожалению, появляется все больше доказательств, что дроспиренон ассоциируется с большим риском венозной тромбоэмболии, чем левоноргестрел (синтетический прогестин 2 поколения) [480].

Связь между комбинированными ОК и риском инфаркта миокарда активно изучались, и выводы противоречивы. Более ранние проспективные исследования стабильно выявляли повышенный риск острого инфаркта миокарда у женщин, использующих ОК, в частности, у курящих, и включили в эту категорию также женщин, бросивших курить и принимающих ОК [481]. Существует два исследования типа «случай-контроль», использовавших ОК 2 и 3 поколения, но их результаты противоречат друг другу [482, 483]. Крупномасштабное шведское популяционное про-

спективное исследование, в котором большинство женщин, принимающих ОК, получали низкие дозы эстрогена и прогестины 2 и 3 поколения, не выявило связи между приемом ОК и повышенным риском инфаркта миокарда [484]. Данные наблюдательных исследований ОК, содержащих только прогестаген, не показывают увеличения риска инфаркта миокарда [485].

Три самостоятельных мета анализа, суммирующих более 30 лет исследований, показали, что женщины, принимающие ОК, подвержены в два раза большему риску инсульта, чем женщины, не принимающие ОК [486-488]. В израильском популяционном когортном исследовании ОК, содержащие дроспиренон, не были ассоциированы с повышенным риском ТИА и инсульта [489].

Конечные данные о новейших не оральных гормональных контрацептивах (инъекцируемые, местного применения, вагинальные кольца) отсутствуют. Однако трансдермальные пластыри и влагалищные кольца доказано ассоциируются с повышенным риском венозного тромбоза, по сравнению с контролем по возрастным группам [490].

Хотя количество инфарктов миокарда и ишемических инсультов в группе пациентов, принимающих ОК, невелико, риск ОК мал в абсолютном выражении, но не имеет важного влияния на здоровье женщины, т.к. 30-45% женщин детородного возраста пользуются ОК. Согласно текущим рекомендациям, ОК должны быть отобраны и назначены после взвешивания плюсов и минусов для каждой пациентки [491]. АД должно быть оценено, используя правильно снятые измерения, и одного измерения АД недостаточно для диагностики гипертензии [492]. Женщины старше 35 лет должны проходить оценку факторов СС риска, включая гипертензию. Прием ОК не рекомендуется женщинам с неконтролируемой гипертензией. Прекращение приема комбинированных ОК женщинами, больными гипертензией, может улучшить их контроль АД [493]. Курящим женщинам и переступившим 35-летний порог ОК следует прописывать с осторожностью [494].

6.5.2 Гормонозаместительная терапия

Гормонозаместительная терапия (ГЗТ) и селективные модуляторы рецептора эстрогена не должны использоваться для первичного или вторичного предотвращения ССЗ [495]. При периодическом лечении молодых женщин в перименопаузе от тяжелых симптомов менопаузы польза ГЗТ должна быть сравнена с возможными рисками [490, 496]. Вероятность увели-

чения АД при ГЗТ у женщин с гипертензией в менопаузе невелика [497].

6.5.3 Беременность

Гипертонические расстройства при беременности недавно были проанализированы в Руководстве ЕОК по управлению ССЗ во время беременности [498] и другими организациями [499]. Из-за отсутствия РКИ рекомендации могут основываться только на мнениях экспертов. Несмотря на единое мнение о том, что медикаментозное лечение тяжелой гипертензии при беременности (САД выше 160 или ДАД выше 110 мм рт. ст.) необходимо и благотворно, польза гипотензивной терапии неясна для слегка или средне увеличенного АД при беременности (менее 160/110 мм рт. ст.), существовавшего ранее или вызванного беременностью, разве что для уменьшения риска развития тяжелой формы гипертензии [500]. Международные и национальные рекомендации отличаются в отношении порога для начала лечения и целевого АД при беременности. Предложение, содержащееся в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 [2] по рассмотрению возможности медикаментозного лечения всех беременных женщин с устойчивым повышением АД более 150/95 мм рт. ст., подтверждено данными из США, показывающими увеличивающееся число госпитализаций, связанных с беременностью, по причине инсульта (особенно в послеродовой период) с 1994 по 2007 год [501], и анализом жертв инсульта с тяжелой преэклампсией и эклампсией [502]. Несмотря на недостаточность доказательств, рабочая группа 2013 подтверждает, что терапевты должны рассматривать возможность раннего начала гипотензивного лечения при показателях более 140/90 мм рт. ст. у женщин с 1) гипертензией беременных (с или без протеинурии), 2) ранее существовавшей гипертензией при сочетании с гипертензией беременных и 3) гипертензией с бессимптомным ПО или симптомами в любой период беременности.

После публикации предыдущих рекомендаций [2] не было получено дополнительной информации о том, какие антигипертензивные препараты следует применять у беременных женщин с гипертензией: поэтому рекомендации по приему метилдофа, лабеталола и нифедипина как единственного антагониста кальция, тестированного среди беременных, могут быть подтверждены. Бета-блокаторы (при назначении на раннем этапе беременности потенциально являющиеся причиной задержки роста плода) и диуретики (при ранее существовавшем снижении объема плазмы крови) нужно применять с осторож-

ностью. Как отмечено выше, все препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ИАПФ, РАБ, ингибиторы ренина), должны быть исключены. В экстренных случаях (преэклампсия) препаратом выбора является лабеталол внутривенный, второй вариант – нитропруссид натрия или нитроглицерин внутривенно.

Имеются противоречивые данные, касающиеся эффективности аспирина в низких дозах для предотвращения преэклампсии. Несмотря на крупный мета-анализ, показавший небольшую пользу аспирина в предотвращении преэклампсии [503], два других недавних анализа пришли к противоположным выводам. Rossi и Mullin использовали обобщенные данные, полученные примерно у 5000 женщин с высоким риском и 5000 – с низким риском преэклампсии, и не обнаружили эффекта аспирина в низких дозах на предотвращение заболевания [504]. Vujold и др. [505] обобщили данные о более чем 11000 женщинах, участвующих в РКИ применения аспирина в низких дозах у беременных женщин, и выяснили, что женщины, начавшие лечение ранее 16 недели беременности, имели значительное и очевидное снижение относительного риска развития преэклампсии (относительный риск – 0,47) и тяжелой преэклампсии (относительный риск – 0,09) по сравнению с контрольной группой [505]. Учитывая такие противоречивые данные, единственный разумный совет состоит в следующем: женщинам с высоким риском преэклампсии (из-за гипертензии во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунного заболевания, такого как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, диабета 1 или 2 типа или хронической гипертензии) или более чем с одним фактором среднего риска преэклампсии (первая беременность, возраст больше 40 лет, разница между двумя беременностями больше 10 лет, ИМТ больше 35 кг/м² на первом приеме, семейный анамнез преэклампсии и многоплодная беременность) может быть рекомендован ежедневный прием 75 мг аспирина за 12 недель до рождения ребенка, если риск желудочно-кишечного кровотечения невелик.

6.5.4 Долгосрочные сердечно-сосудистые последствия при гипертензии беременных

Из-за СС и метаболического стресса беременность предоставляет уникальную возможность определить пожизненный риск; преэклампсия может быть ранним показателем риска ССЗ. Недавний крупный мета-анализ выявил, что женщины с анамнезом преэклампсии подвержены вдвое большему риску

развития ИБС, инсульта и венозных тромбоэмболических явлений через 5-15 лет после беременности [506]. Риск развития гипертензии почти в четыре раза выше [507]. Женщины с рано проявившейся преэклампсией (роды до 32 недели беременности), с мертворожденными детьми или задержкой роста плода причисляются к группе высокого риска. Факторы риска до беременности для развития гипертензии – это поздняя беременность, повышенное АД, дислипидемия, ожирение, семейная история ССЗ, антифосфолипидный синдром и нарушение толерантности к глюкозе. Гипертеннические состояния были признаны важным фактором риска ССЗ у женщин [495]. Поэтому для уменьшения будущего ССЗ после родов рекомендуются изменение образа жизни и регулярный контроль АД и метаболических факторов.

6.5.5 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения гипертензии у женщин

См. таблицу «Стратегии лечения гипертензии у женщин».

6.6 Сахарный диабет

Повышенное АД – общая черта для диабета 1 и 2 типа, при которых маскированная гипертензия – частое явление [121], поэтому оправдано использование в диагностическом алгоритме суточного мониторирования амбулаторного АД у нормотензивных, на первый взгляд, пациентов с диабетом. Предыдущие разделы (4.2.6 и 4.3.4) упоминали, что нет четких доказательств положительного эффекта при назначении антигипертензивного медикаментозного лечения при уровне САД менее 140 мм рт. ст. (высокое нормальное АД). Также нет доказательств пользы установления целевого САД ниже 130 мм рт. ст. Причиной этого является отсутствие соответствующих исследований, изучавших данные вопросы. Также неясно, требуется ли назначение медикаментозной терапии при наличии микроаскулярного заболевания (почечного, глазного или неврологического) при диабете, и каковы целевые показатели для снижения АД. Лечение отдаляет проявление или уменьшает микроальбуминурию, но исследования диабетической популяции, включая нормотензивных и гипертензивных лиц, не смогли убедительно показать, что снижение протеинурии также сопровождается уменьшением тяжелых СС исходов (см. раздел 6.9) [274, 276, 329]. В исследовании Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) не было выявлено влияния антигипертензивной терапии на диабетическую ретинопатию у нормотензивных лиц и пациен-

Стратегии лечения гипертензии у женщин

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Гормональная терапия и селективные модуляторы рецептора эстрогена не рекомендуются и не должны использоваться для первичного или вторичного предотвращения ССЗ. Если рассматривается лечение молодых женщин в перименопаузе, страдающих от тяжелых симптомов менопаузы, необходимо сопоставить пользу с возможными рисками.	III	A	495, 496
Рекомендуется медикаментозное лечение тяжелой гипертензии при беременности (САД более 160 мм рт.ст. или ДАД более 110 мм рт.ст.).	I	C	-
Медикаментозное лечение возможно у беременных женщин с постоянным повышением АД более 150/95 мм рт.ст., а также у женщин с АД выше 140/90 мм рт.ст. при наличии гипертензии беременных, субклинического ПО или симптомов.	IIb	C	-
Возможно применение аспирина в низких дозах за 12 недель до родов у женщин с высоким риском преэклампсии (при низком риске у них желудочно-кишечного кровотечения).	IIb	B	503, 504, 505
Блокаторы РАС не рекомендуется назначать женщинам детородного возраста.	III	C	-
Метилдофа, лабетолол и нифедипин должны считаться антигипертензивными препаратами выбора при беременности. В экстренных случаях (преэклампсия) должны применяться лабетолол или нитропруссид внутривенно.	IIa	B	498

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ПО – повреждение органа, РАС – ренин-ангиотензиновая система.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательств.

тов с гипертензией [508], и у нормотензивных лиц с диабетом 1 типа в исследовании Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) [509]. Наконец, антигипертензивные препараты, похоже, не оказывают значительного влияния на нейропатию [510]. Поэтому рекомендации, подтвержденные доказательствами, состоят в том, чтобы начинать антигипертензивную медикаментозную терапию у всех пациентов с диабетом, имеющих среднее САД более 160 мм рт. ст. Лечение также настоятельно рекомендуется пациентам с диабетом с САД более 140 мм рт. ст. с целью его снижения до постоянного уровня менее 140 мм рт. ст.

Как указано в разделе 4.3.4.1, целевое ДАД в промежутке 80-85 мм рт. ст. подтверждено результатами исследований HOT и United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)[290, 293]. Неясно, насколько ниже 140 мм рт. ст. должно быть целевое АД у пациентов с диабетом, т. к. только в двух исследованиях, показывающих снижение СС исходов при диабете путем снижения САД ниже 140 мм рт. ст. действительно уменьшили САД до среднего значения 139 мм рт. ст. [270, 275]. Сравнение уменьшения СС событий в разных исследованиях указывает на то, что при схожей разнице САД польза более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, когда разница САД находится в нижней части промежутка 139-130 мм рт. ст. [314]. Свидетельства против снижения САД ниже 130 мм рт. ст. также доступны в исследовании ACCORD [295], ретроспективном анализе РКИ и общенациональном регистровом неэкспериментальном исследовании в Швеции, предполагающих, что положительные эффекты не усиливаются при АД ниже 130 мм рт. ст. [326, 511, 512]. Случай па-циентов с диабетом и повышенным выделением белка в моче описан в разделе 6.9.

Выбор антигипертензивного препарата должен быть основан на эффективности и переносимости. Все классы антигипертензивных препаратов эффективны, согласно мета-анализу [394], но для улучшения результатов лечения рекомендуется индивидуальный подбор с учетом сопутствующей патологии. Т.к. контроль АД при диабете является сложной проблемой [324], большинство пациентов во всех исследованиях получало комбинированную терапию, что и рекомендуется пациентам с гипертензией и диабетом. Из-за большей эффективности блокаторов РАС на выделение белка в моче (см. раздел 6.9) [513] разумно назначать комбинированную терапию с ИАПФ или АРА. Однако одновременный прием двух блокаторов РАС (включая ингибитор ренина алискирен) необходимо избегать у пациентов с высоким риском из-за повышенного риска, выявленного в исследованиях ALTITUDE и ONTARGET [433, 463]. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики эффективны и часто используются вместе с блокаторами РАС. Была показана эффективность антагонистов кальция, особенно в комбинации с блокатором РАС. Бета-блокаторы, хотя они потенциально и ухудшают чувствительность к инсулину, могут применяться для контроля АД при комбинированной терапии, особенно у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью.

6.6.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения пациентов с диабетом

Стратегии лечения пациентов с диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Хотя начало антигипертензивной медикаментозной терапии обязательно у пациентов с диабетом и с САД выше 160 мм рт.ст., настоятельно рекомендуется начинать медикаментозное лечение при САД выше 140 мм рт.ст.	I	A	495, 496
У пациентов с диабетом рекомендуется целевое САД ниже 140 мм рт.ст.	I	A	270,275, 276,295
Рекомендованное целевое ДАД у пациентов с диабетом – ниже 85 мм рт.ст.	I	A	290, 293
Все классы антигипертензивных препаратов рекомендованы и могут быть использованы у пациентов с диабетом; предпочтение может быть отдано блокаторам РАС, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии.	I	A	394, 513
При индивидуальном выборе препарата рекомендуется принимать во внимание сопутствующие патологии.	I	C	-
У пациентов с диабетом следует избегать одновременного применения двух блокаторов РАС.	III	B	433

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

6.7 Метаболический синдром

Метаболический синдром определяется по-разному, особенно из-за разных подходов к определению центрального ожирения, в 2009 году было представлено так называемое согласованное определение [514]. В настоящее время вопрос о том, является ли метаболический синдром полезной клинической концепцией, оспаривается, во многом из-за того, что было сложно доказать его вклад в прогнозирующую способность индивидуальных факторов [515, 516]. Высокое нормальное АД и гипертензия являются наиболее частыми компонентами метаболического синдрома [517], хотя он может быть диагностирован и при отсутствии повышенного АД. Это соответствует выводу о том, что гипертензия, высокое нормальное АД и гипертензия «белого халата» часто ассоциируются с увеличенным обхватом талии и инсулиновой резистентностью. Сосуществование гипертензии и метаболических расстройств увеличивает общий риск, а рекомендации (см. раздел 4.2.3) о назначении антигипертензивных препаратов (после соответствующего периода изменений образа жизни) лицам с АД выше 140/90 мм

рт. ст. должны выполняться с особой осторожностью у пациентов с гипертензией и с метаболическими расстройствами. Нет доказательств того, что снижающие АД препараты имеют положительный эффект на СС исходы у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих высокое нормальное АД [277, 278]. Часто метаболический синдром считают стадией «предиабета», поэтому такие препараты, как блокаторы РАС и антагонисты кальция, являются предпочтительными, т.к. они потенциально улучшают (или хотя бы не снижают) чувствительность к инсулину, в то время как бета-блокаторы (за исключением сосудорасширяющих бета-блокаторов) [407-409] и диуретики могут рассматриваться только как дополнительные препараты, предпочтительно – в низких дозах. При использовании диуретиков стоит рассмотреть их применение с калийсберегающим мочегонным средством [409], т.к. имеются доказательства, что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе [518]. Изменения образа жизни, в частности, снижение массы тела и повышенные физические нагрузки, рекомендуются всем лицам с метаболическим синдромом. Это улучшит не только АД, а также метаболические показатели и отсрочит начало диабета [369, 519, 520].

6.7.1 Резюме рекомендаций по стратегиям лечения пациентов с гипертензией и метаболическим синдромом

См. таблицу «Стратегии лечения гипертоников с метаболическим синдромом»

6.8 Обструктивное апноэ во время сна

Недавно эта тема была предметом совместного доклада ЕОАГ и Европейского респираторного общества [521]. Связь между обструктивным апноэ во время сна и гипертензией хорошо документирована, особенно в отношении ночной гипертензии. Похоже, обструктивное апноэ во время сна отвечает за большую долю случаев повышения АД или отсутствия ночного снижения АД. Хотя несколько проспективных исследований связали тяжелое обструктивное апноэ во время сна с фатальными и нефатальными СС событиями и смертностью по всем причинам, эта связь оказывается больше выражена для инсульта, чем ИБС, и незначительна при обструктивном апноэ небольшой или средней тяжести [521]. Вопрос о том, стоит ли систематически проводить мониторинг СС и респираторных показателей во время ночного сна у пациентов с резистентной гипертензией, остается открытым; также еще не был проведен анализ экономической эффективности. В настоящее время эти сложные методы

Стратегии лечения пациентов с гипертензией и с метаболическим синдромом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Всем пациентам с метаболическим синдромом следует рекомендовать изменение образа жизни, особенно снижение массы тела и физические нагрузки. Эти вмешательства улучшают не только АД, но также метаболические показатели синдрома и тормозят начало диабета.	I	B	369, 519, 520
Т.к. метаболический синдром может считаться стадией «предиабета», антигипертензивные агенты, потенциально улучшающие или хотя бы не снижающие чувствительность к инсулину, например, блокаторы РАС и антагонисты кальция, должны рассматриваться в первую очередь. Бета-блокаторы (за исключением сосудорасширяющих бета-блокаторов) и диуретики могут рассматриваться как дополнительные препараты, предпочтительно – вместе с калийсберегающим мочегонным средством.	Ila	C	-
С особой тщательностью рекомендуется назначать антигипертензивные препараты пациентам с гипертензией и метаболическими расстройствами при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. после соответствующего периода изменений образа жизни и удерживать АД ниже 140/90 мм рт.ст.	I	B	141
Снижающие АД препараты не рекомендованы пациентам с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД.	III	A	277, 278

АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

должны предваряться СМАД, выявляющим патологические показатели АД, или ночной оксиметрией. Из-за связи ожирения с обструктивным апноэ во время сна должно быть рекомендовано снижение массы тела и физические нагрузки, но, к сожалению, крупномасштабные контролируемые исследования отсутствуют [521]. СРАР-терапия (англ. Continuous Positive Airway Pressure) (длительная неинвазивная вентиляция легких) является успешной процедурой для уменьшения обструктивного апноэ во время сна; однако по данным четырех доступных мета-анализов влияние СРАР-терапии на амбулаторное АД очень мало (снижение на 1-2 мм рт. ст.) [522-525]. Причиной может быть несоблюдение сложных указаний по

применению данного метода или ограниченный период наблюдения, но недавнее исследование с периодом наблюдения свыше 3 лет не выявило разницы в уровнях АД и в количестве препаратов среди пациентов с апноэ во время сна, продолжившими СРАР-терапию или отказавшимися от нее [526]. Однако два недавних проспективных исследования показали, что 1) нормотензивные пациенты с обструктивным апноэ во время сна в течение 12-летнего периода наблюдения характеризовались значительным повышением риска развития гипертензии [527] и 2) риск впервые выявленной гипертензии был ниже у лиц, получавших СРАР-терапию [528], хотя польза явно была ограничена у лиц с проявлением дневной сонливости [527].

В заключении, несмотря на потенциальное влияние обструктивного апноэ во время сна на здоровье, количество хорошо спланированных терапевтических исследований слишком мало. Два наиболее срочных вопроса, требующие рассмотрения, состоят в том, действительно ли обструктивное апноэ во время сна увеличивает СС риск развития гипертензии, и ведет ли длительная терапевтическая коррекция обструктивного апноэ к снижению АД и СС событий [529].

6.9 Диабетическая и недиабетическая нефропатия

В наблюдательных исследованиях выявлена прямая и прогрессивная связь между АД и прогрессированием ХБП и конечной стадии ХБП [530]. Также среди японского мужского населения в целом высокое нормальное АД ассоциировалось с повышенной распространенностью ХБП [531]. Так же в мета-анализе исследований с вмешательствами у пациентов с недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, и самое медленное прогрессирование (ХБП) наблюдалось у пациентов на фоне лечения с достижением САД в среднем 110-119 мм рт. ст. [532].

К сожалению (см. Раздел 4.3.4.3), эти не экспериментальные данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых пациенты с ХБП были рандомизированы в группы с более низким (менее 125-130 мм рт. ст.) и более высоким (менее 140 мм рт. ст.) целевым АД [304-306]: разницы между двумя группами в развитии почечной недостаточности или смерти обнаружено не было, кроме периода диспансерного наблюдения в двух из этих исследований, в котором пациенты, изначально рандомизированные в группу с более низким АД, проявляли меньше случаев терминальной ПН и смерти, при условии наличия протеину-

рии [307, 308, 313]. У пациентов с диабетической и недиабетической почечной болезнью САД нужно снижать <140 мм рт. ст., а при наличии явной протеинурии можно стремиться к величинам менее 130 мм рт. ст., при условии, что выявляются изменения рСКФ.

У пациентов с терминальной ПН, находящихся на диализе, недавний мета-анализ показал снижение СС событий, СС смерти и смертей по всем причинам благодаря снижению САД и ДАД [533]. Однако информация о достигнутых абсолютных показателях АД не была предоставлена, а снижение смертности наблюдалось только среди пациентов с сердечной недостаточностью.

Снижение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии) считается терапевтической целью, после того как анализ данных наблюдательных РКИ выявил, что изменения в экскреции белка с мочой являются предикторами нежелательных почечных и СС явлений [534-536]. Нужно повторить, что отсутствуют убедительные доказательства из исследований, сравнивающих СС и почечные исходы в группах, рандомизированных для более или менее агрессивного снижения протеинурии. Несколько РКИ четко показали, что блокада РАС более эффективна в снижении альбуминурии, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты при диабетической нефропатии, недиабетической нефропатии и у пациентов с ССЗ [513, 537], а также эффективна в предотвращении микроальбуминурии [329, 538]. Ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической силой, чтобы оценить влияние на СС исходы.

Достижение целевого АД обычно требует применения комбинированной терапии, и блокаторы РАС должны комбинироваться с другими антигипертензивными средствами. Субанализ исследования ACCOMPLISH выявил, что комбинация ИАПФ с антагонистом кальция, а не с тиазидным диуретиком, более эффективна в предотвращении удвоения креатинина сыворотки крови и терминальной ХПН, хотя менее эффективна в предотвращении протеинурии [539]. Как описано в разделе 6.6, комбинация двух блокаторов РАС обычно не рекомендуется, хотя она и является потенциально более эффективной в снижении протеинурии [433, 463]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов нельзя рекомендовать при ХБП, особенно в сочетании с блокатором РАС, из-за риска чрезмерного снижения почечной функции и гиперкалиемии [540]. Тиазиды нужно заменить на петлевые диуретики, если уровень креатинина в сыворотке крови составляет 1,5 мг/дл или рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

6.9.1 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с гипертензией и нефропатией

Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и нефропатией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стоит рассмотреть снижение САД ниже 140 мм рт.ст.	IIa	B	303, 313
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть значения САД ниже 130 мм рт.ст., при условии, что наблюдаются изменения рСКФ	IIb	B	307, 308, 313
Блокаторы РАС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с гипертензией при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии.	I	A	513, 537
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, и рекомендуется комбинировать блокаторы РАС с другими гипотензивными агентами.	I	A	446
Не рекомендуется комбинация двух блокаторов РАС, хотя она потенциально и является более эффективной в снижении протеинурии.	III	A	331, 433, 463
Антагонисты альдостерона не должны рекомендоваться при ХБП, особенно в сочетании с блокатором РАС, из-за риска чрезмерного снижения почечной функции и гиперкалиемии.	III	C	-

САД – систолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, РАС – ренин-ангиотензиновая система, АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

6.9.2 Хроническая болезнь почек 5 стадии

Гипертензия обнаруживается практически у всех пациентов на гемодиализе и имеет серьезное влияние на выживание. Подробные рекомендации об управлении высоким АД у пациентов на гемодиализе доступны в руководствах, изданных нефрологическими научными обществами, и здесь будет приведено лишь несколько общих наблюдений. Во-первых, точное измерение АД очень важно для ведения пациентов на гемодиализе. Однако АД до гемодиализа может не соответствовать среднему АД, которое имеется у пациента. Поэтому вопрос о том, как и где должны проводиться измерения, имеет особую значимость, причем очевидное предпочтение отдается самостоятельному измерению АД на дому над показателями АД до гемодиализа. Во-вторых, АД, к которому нужно стремиться у пациентов на гемодиализе, в этом контексте еще не было установлено. Очевидная сложность состоит в том, что большие изменения в

натриевом и водном балансе делают АД особенно переменчивым, и что уровень снижения АД может зависеть от наличия осложнений, например, кардиомиопатии, а не от контроля АД, вызванного лекарствами. В-третьих, все антигипертензивные препараты, кроме диуретиков, могут использоваться у пациентов на гемодиализе, причем дозы определяются по гемодинамической нестабильности и способности препарата быть диализированным. Для минимизации гипотензии во время быстрого и интенсивного снижения объема крови, связанного с диалитическими манипуляциями, нужно избегать препаратов, вмешивающихся в приспособления для обеспечения гомеостаза к уменьшению объема крови (уже серьезно поврежденного почечной недостаточностью).

РКИ пациентов с гемодиализом проводятся редко и должны приветствоваться. Более длительный или частый диализ может решить гемодинамические проблемы, связанные с ограничением потребления соли и кратким временем диализа [541].

6.10 Церебро-васкулярные заболевания

6.10.1 Острый инсульт

Управление АД во время острой фазы инсульта уже долгое время является предметом дискуссий. Результаты небольшого исследования Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke (CHNIPS) показало положительный эффект от применения лизиноприла или ателнолола у пациентов с острым инсультом и САД более 160 мм рт. ст. [542]. К тому же выводу пришло исследование Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival (ACCESS) [543], в котором была выявлена польза от приема кандесартана в течение 7 дней после острого инсульта. Эта последняя гипотеза была тщательно проверена в исследовании Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke (SCAST), в котором приняло участие более 2000 пациентов с острым инсультом [544]. Это исследование показало нейтральные результаты исходов и ожидаемые СС результаты, включая повторный инсульт, и не смогло выявить подгруппы с заметным положительным эффектом. Недавний анализ предоставляет полезное обновление информации в этой сложной области [545].

6.10.2 Предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака

В разделах 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминались данные из трех крупных плацебо-контролируемых РКИ гипотензивного лечения пациентов с недавним (но не острым)

инсультом или ТИА [279, 296, 297], которые оставляют противоречивые доказательства. Пока нет свидетельств того, что повторный инсульт можно предотвратить, если терапия начинается при АД в пределах высокого нормального АД, а также нет доказательств о необходимости снижения САД ниже 130 мм рт. ст.

Т.к. профилактика инсульта является самым важным положительным результатом антигипертензивной терапии и, как было отмечено почти во всех крупных РКИ, использовавших схемы приема разных препаратов, все схемы допустимы для предотвращения инсульта, при условии, что АД эффективно снижается [546]. Мета-анализы и мета-регрессионные анализы предполагают, что антагонисты кальция могут быть чуть более эффективны в предотвращении инсульта [284, 395, 421], но два успешных исследования по вторичной профилактике инсульта использовали диуретик или диуретик в комбинации с ИАПФ [279, 296]. Бóльший церебро-васкулярный защитный эффект также был отмечен среди АРБ против ряда других препаратов в одиночных исследованиях и мета-анализах [547, 548].

6.10.3 Когнитивные расстройства и поражения белого вещества

Важность гипертензии в прогнозировании сосудистой деменции была подтверждена в недавнем скрупулезно проведенном наблюдательном японском исследовании [549], но доказательства о влиянии снижения АД скудны и противоречивы. Когнитивное субисследование HUYET среди пациентов с гипертензией 80-89 лет почти не добавило информации из-за недостаточного периода диспансерного наблюдения, а сопутствующий мета-анализ показал весьма ограниченный положительный эффект [550]. Срочно необходимо проведение исследований по предотвращению когнитивной дисфункции и отсрочиванию деменции, когда когнитивные расстройства уже начались. Хотя поражения белого вещества (зоны гиперинтенсивности на МРТ) ассоциируются с повышенным риском инсульта, снижения когнитивных способностей и деменции (см. раздел 3.7.5), нет информации о том, может ли антигипертензивное лечение изменить их развитие. Небольшое субисследование PROGRESS и недавнее проспективное исследование предполагают, что предотвращение гиперинтенсивности белого вещества путем снижения АД возможно [551, 552], но это предположение требует подтверждения в крупном РКИ.

6.10.4 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиями у пациентов с гипертензией и церебро-васкулярными заболеваниями

Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и церебро-васкулярными заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Не рекомендуется начинать терапию по снижению АД в первую неделю после острого инсульта, независимо от уровня АД, хотя при очень высоких значениях АД нужно руководствоваться клинической ситуацией.	III	B	544, 545
Антигипертензивное лечение рекомендуется пациентам с АГ и инсультом или ТИА в анамнезе, даже когда начальное САД на уровне 140-159 мм рт.ст.	I	B	280, 296
У пациентов с гипертензией и инсультом или ТИА в анамнезе нужно рассмотреть целевое САД менее 140 мм рт.ст.	IIa	B	280, 296, 297
У пожилых пациентов с АГ и предшествующим инсультом или ТИА значения САД для вмешательства и целевое САД могут быть немного выше.	IIb	B	141, 265
Любые схемы медикаментозной терапии рекомендованы для профилактики инсульта при условии эффективного снижения АД.	I	A	284

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АГ – артериальная гипертензия.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

6.11 Заболевания сердца

6.11.1 Ишемическая болезнь сердца

На ИБС оказывают влияние несколько факторов риска, но уровень АД в большом и непрерывном диапазоне является одним из самых важных, причем связь сильнее при САД около 140 мм рт. ст. Исследование Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction (INTERHEART) показало, что около 50% присущего населению риска инфаркта миокарда может быть объяснено липидами, в то время как на долю гипертензии выпадает около 25% [553]. Несколько факторов риска для ИБС, в частности, САД и ДАД, тесно связаны с ИМТ [554], вывод, который подчеркивает необходимость срочно остановить неумолимое увеличение случаев ожирения среди населения.

Разделы 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминали, что РКИ, касающиеся антигипертензивного лечения, не предоставили убедительных доказательств того, что целевое САД должно быть ниже 130 мм рт. ст. у пациентов с гипер-

тензией и явной ИБС, и того, что антигипертензивное лечение должно начинаться при высоком нормальном АД. Напротив, ряд последовательных анализов, высказавших подозрения о наличии J-образной связи между достигнутым АД и СС исходами, включали большое количество пациентов с ИБС [317, 318, 322, 323]. Разумно предположить, что если такая связь существует, то особенно ярко она проявится у пациентов со стенозирующим поражением коронарных артерий. Рекомендация снижать САД ниже 140 мм рт. ст. косвенно подтверждается ретроспективным анализом исследования INternational VErapamil SR/T Trandolapril (INVEST) (изучавшего всех пациентов с ИБС), который показал, что количество исходов обратно пропорционально постоянному контролю САД (т. е. ниже 140 мм рт. ст.) в течение последующего наблюдения [436].

Что касается вопроса, какие препараты предпочтительнее для пациентов с гипертензией, существуют доказательства большей пользы от бета-блокаторов после недавнего инфаркта миокарда [284], состояние, при котором также ИАПФ с успехом были использованы [555, 556]. В дальнейшем могут применяться все гипотензивные агенты [284]. При наличии четких клинических симптомов стенокардии предпочтение лучше отдать бета-блокаторам и антагонистам кальция.

6.11.2 Сердечная недостаточность

Гипертензия является ведущим фактором риска в развитии сердечной недостаточности, которая сегодня является почти таким же частым осложнением гипертензии, как и инсульт [557]. Профилактика сердечной недостаточности является одним из самых важных способностей препаратов, снижающих АД [395], включая пожилых пациентов [287]. Это утверждение было сделано при использовании диуретиков, бета-блокаторов, ИАПФ и БРА. Сравнительные исследования показали, что антагонисты кальция менее эффективны, по крайней мере, в тех исследованиях, где они назначались вместо диуретиков [395]. В исследовании ALLHAT [448] было выявлено, что ИАПФ менее эффективен, чем диуретик, но дизайн исследования подразумевал изначальную отмену диуретиков, поэтому небольшое превышение количества эпизодов ранней сердечной недостаточности могло быть результатом этой отмены. В исследованиях Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes (PROFESS) и Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) [297, 558] количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе БРА не было мень-

ше, чем в группе плацебо (в которой лечение состояло из не блокирующих ренин-ангиотен-зиновую систему агентов), а в исследовании ONTARGET [463] БРА оказался (незначительно) менее эффективным, чем ИАПФ.

Хотя гипертензия часто встречается в анамнезе у пациентов с сердечной недостаточностью, повышенное АД может исчезать, когда развивается сердечная недостаточность с систолической дисфункцией ЛЖ. РКИ с целью проверить эффекты снижения АД у этих пациентов не проводились (в большинстве исследований гипотензивной терапии пациенты с сердечной недостаточностью исключаются из участия). У этих пациентов доказательства в пользу приема бета-блокаторов, ИАПФ, БРА и антагонистов рецепторов минералокортикоидов были получены из исследований, в которых эти агенты были направлены на коррекцию повышенной активности сердечной симпатической системой и PAC, а не на снижение АД (и действительно, в ряде этих исследованиях изменения АД не отмечались) [411]. В мета-анализе 10 проспективных наблюдательных исследований пациентов с сердечной недостаточностью более высокое САД ассоциировалось с лучшими исходами [559].

Гипертензия чаще встречается у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Однако в направленных на исход исследованиях, специально включающих этих пациентов, у немногих была неконтролируемая гипертензия, вероятно потому, что ранее они проходили усиленную терапию антигипертензивными агентами. В одном из этих исследований, Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) [560], блокатор рецепторов ангиотензина ирбесартан не смог уменьшить СС события по сравнению с плацебо. Однако для оптимизации уже имеющейся антигипертензивной терапии (включала 25% ИАПФ) была добавлена рандомизированная терапия, и начальное АД было только 136/76 мм рт. ст., что еще больше укрепило вопрос о том, имеет ли снижение АД ниже 140 мм рт. ст. какую-то дополнительную пользу.

6.11.3 Мерцательная аритмия

Как в Европе, так и в США гипертензия является самой частой сопутствующей патологией у пациентов с мерцательной аритмией [561]. Даже высокое нормальное АД ассоциируется с развитием мерцательной аритмии [562], и гипертензия может быть обратимым причинным фактором [154]. Отношения между гипертензией, антигипертензивной терапией и мерцательной аритмией недавно были описаны в

меморандуме рабочей группы ЕОАГ [563].

У пациентов с гипертензией и мерцательной аритмией необходимо оценивать риск тромбэмболии по шкале, упомянутой в недавнем Руководстве ЕОАГ [561], и, при отсутствии противопоказаний, большинство из них должно получить оральную антикоагуляционную терапию для предотвращения инсульта и других эмболических явлений [564, 565]. Современная терапия основывается на антагонистах витамина К, но более новые препараты – прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) или ингибиторы фактора Ха (ривороксабан, апиксабан) – не уступают, а иногда оказываются и более эффективны, чем варфарин [561, 563]. Это многообещающие новинки в этой области, хотя их ценность вне клинических исследований еще не выявлена. У пациентов, получающих антикоагуляционную терапию, хороший контроль АД имеет дополнительное преимущество в снижении эпизодов кровотечения [566].

При мерцательной аритмии большинство пациентов проявляют частый желудочковый ритм [565]. Поэтому бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция рекомендуются в качестве антигипертензивных препаратов у пациентов с мерцательной аритмией и частым желудочковым ритмом.

Последствия мерцательной аритмии включают повышенную общую смертность, инсульт, сердечную недостаточность и госпитализации; поэтому необходима профилактика или замедление прогрессирования впервые диагностированной мерцательной аритмии [154]. Повторные анализы исследований пациентов с ГЛЖ и гипертензией выявили, что БРА (лозартан, валсартан) лучше предотвращают первый эпизод мерцательной аритмии, чем терапия бета-блокаторами (атенолол) или антагонистами кальция (амлодипин), что соответствует схожим анализам пациентов с сердечной недостаточностью [567-571]. Этот вывод не был подтвержден некоторыми недавними исследованиями пациентов высокого риска с доказанной атеросклеротической болезнью, такими как PROFESS и TRANSCEND [297, 558]; и ирбесартан не улучшил выживание в исследовании Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVEI) среди пациентов с доказанной мерцательной аритмией [572]. БРА не предотвращали рецидив пароксизмальной или устойчивой мерцательной аритмии (исследования 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] и ANgioTensin II Anta-

gonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) [575]). Учитывая гетерогенность доступных данных, было предположено, что благотворный эффект БРА может быть ограничен предотвращением эпизодов мерцательной аритмии у пациентов с гипертензией со структурными поражениями сердца, например, ГЛЖ, или дисфункция ЛЖ, или общий высокий риск, но не с мерцательной аритмией в анамнезе [568, 576]. У пациентов с сердечной недостаточностью бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидов могут также предотвращать мерцательную аритмию [577, 578]. Предположение было косвенно подтверждено результатами врачебной базы данных в Соединенном Королевстве, содержащей около 5 млн. амбулаторных карт, которые показывают, что применение ИАПФ и БРА ассоциировалось с более низким риском мерцательной аритмии по сравнению с антагонистами кальция [579]. То же самое наблюдалось для бета-блокаторов при сердечной недостаточности. Поэтому эти агенты могут считаться предпочтительными антигипертензивными препаратами у пациентов с гипертензией и поражением сердца для предотвращения эпизодов мерцательной аритмии.

6.11.4 Гипертрофия левого желудочка

Пересмотренный документ ЕОАГ 2009 года обобщил доказательства того, почему ГЛЖ, особенно концентрического типа, связана с риском ССЗ выше 20% за 10 лет (т. е. высокий СС риск) [141]. Ряд небольших исследований, в частности, исследование LIFE [330], отмечало, что уменьшение ГЛЖ тесно связано со снижением АД. По результатам рандомизированных сравнительных исследований для схожего снижения АД БРА, ИАПФ и антагонисты кальция оказались более эффективны, чем бета-блокаторы [580]. В исследовании LIFE, которое отбирало только пациентов с гипертензией и ГЛЖ, вызванное терапией снижение ММЛЖ было вплотную связано с уменьшением количества СС событий [261]. Эта тема далее рассматривается в разделе 8.4.

6.11.5 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с гипертензией и поражением сердца

См. таблицу «Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и поражением сердца».

Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и поражением сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с гипертензией и ИБС целевое САД следует рассматривать ниже 140 мм рт.ст.	IIa	B	141, 265
У пациентов с гипертензией и недавно перенесенным инфарктом миокарда рекомендуются бета-блокаторы. При других формах ИБС могут использоваться все антигипертензивные препараты, но предпочтение лучше отдать бета-блокаторам и антагонистам кальция при наличии симптомов (стенокардии).	I	A	284
Диуретики, бета-блокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и/или антагонисты рецепторов минералокортикоидов рекомендованы пациентам с сердечной недостаточностью или тяжелой дисфункцией ЛЖ для снижения смертности и количества госпитализаций.	I	A	411
У пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ нет доказательств, что антигипертензивная терапия сама по себе или любой отдельный препарат имеют положительный эффект. Однако у этих пациентов, как и у пациентов с гипертензией и систолической дисфункцией, снижение САД до 140 мм рт.ст. должно быть рассмотрено. Также стоит подумать о лечении, направленном на устранение симптомов (диуретики при застойных явлениях, бета-блокаторы при высокой ЧСС и т.д.)	IIa	C	-
ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (а также бета-блокаторы и антагонисты рецепторов минералокортикоидов при сопутствующей сердечной недостаточности) должны быть рассмотрены в качестве антигипертензивных агентов у пациентов с риском возникновения или рецидива мерцательной аритмии.	IIa	C	-
Всем пациентам с ГЛЖ рекомендуется принимать антигипертензивные агенты.	I	B	458
У пациентов с ГЛЖ начинать лечение рекомендуется одним из препаратов, показавших лучшую способность вызывать регрессию ГЛЖ, т.е. ИАПФ, БРА и антагонистов кальция.	IIa	B	580

ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

6.12 Атеросклероз, артериосклероз и заболевание периферических артерий

6.12.1 Атеросклероз сонных артерий

Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2007 года заключили, что прогрессирование атеросклероза сонных артерий может быть отсрочено снижением АД [2], но антагонисты кальция были более эффективными, чем диуретики и бета-блокаторы [186], а ИАПФ более эффективными, чем диуретики [581]. Пока нет достаточно данных о том, имеют ли антагонисты кальция большую эффективность на ТКИМ сонных артерий, чем блокаторы РАС.

6.12.2 Повышенная жесткость артерий

Все антигипертензивные препараты уменьшают жесткость артериальной стенки, т. к. снижение АД уменьшает непосредственную нагрузку на артериальную стенку, что приводит к пассивному уменьшению СРПВ. Недавний мета-анализ и мета-регрессионный анализ РКИ показал, что ИАПФ и БРА снижают СРПВ [582, 583]. Однако, учитывая отсутствие РКИ высокого качества и достаточной статистической силы, неясно, обладают ли они превосходством над другими антигипертензивными препаратами в отношении влияния на жесткость артерий. Способность блокаторов РАС снижать артериальную жесткость, что оценивается СРПВ, похоже, не зависит от их способности снижать АД [582-584]. Однако, хотя комбинация амлодипин/валсартан снижала центральное САД более эффективно, чем комбинация амлодипин/атенолол, в исследовании Amlodipin-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipin-Atenolol Combination (EXPLOR) обе комбинации снижали СРПВ на 0,95 м/с при отсутствии значительной разницы за период наблюдения 24 недели [399]. Также в рандомизированном исследовании мягкой и умеренной гипертензии сосудорасширяющий бета-блокатор небиволол уменьшал центральное пульсовое давление больше, чем несосудорасширяющий бета-блокатор метопролол после 1 года лечения, хотя ни при одном препарате не было отмечено значительных изменений в индексе аугментации или каротидно-бедренной СРПВ [406]. Уменьшение артериальной ригидности благодаря лечению было задокументировано на протяжении долгого времени [585]. Связь между снижением артериальной жесткости и количества СС событий была отмечена только в одном исследовании с ограниченным количеством пациентов с поздними стадиями почечной недостаточности [586].

6.12.2 Заболевания периферических артерий (ЗПА)

Проспективный наблюдательный анализ исследования UKPDS показывает, что количество ампутаций и смертей, связанных с ЗПА, четко связано с диабетом и обратно пропорционально связано с САД, достигнутым лечением [315, 587]. Выбор антигипертензивного препарата менее важен, чем сам контроль АД у пациентов с ЗПА [199]. ИАПФ показали преимущество в субгрупповом анализе более 4000 пациентов с ЗПА, участвовавших в исследовании HOPE [588], но группа, получавшая ИАПФ, показывала более низкое АД, чем сравнительная группа.

Ранее считалось, что использование бета-блокаторов у пациентов с ЗПА может усугубить симптомы хромоты. Два мета-анализа исследований, опубликованных о пациентах с ЗПА и небольшой и средней ишемией конечностей, не подтвердили связь приема бета-блокаторов с обострением симптомов ЗПА [589, 590].

Число случаев стеноза почечных артерий увеличено среди пациентов с ПАБ. Поэтому нужно иметь в виду этот диагноз, когда у этих пациентов обнаруживается резистентная гипертензия [587].

6.12.4 Резюме рекомендаций по терапевтическим стратегиям у пациентов с гипертензией и атеросклерозом, артериосклерозом и заболеванием периферических артерий

См. таблицу «Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и атеросклерозом, артериосклерозом и заболеванием периферических артерий».

6.13 Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция чаще встречается у лиц с гипертензией, чем у лиц с нормальным АД, но доступная информация в основном касается мужчин. Эректильная дисфункция считается независимым фактором СС риска и ранним диагностическим индикатором бессимптомного или клинического ПО [591]. Поэтому подробный анамнез заболевания должен включать данные о наличии или отсутствии сексуальной дисфункции. Изменения образа жизни могут улучшить эректильную функцию [592]. По сравнению со старыми антигипертензивными препаратами, более новые агенты (БРА, ИАПФ, антагонисты кальция и сосудорасширяющие бета-блокаторы) имеют нейтральное или даже положительное влияние на эректильную функцию [593]. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 могут безопасно применяться у больных гипертензией, даже у тех, кто принимает несколько лекарств (с возможным исключением альфа-блокаторов и при отсутствии назначения нитратов) [594] и могут

Терапевтические стратегии у пациентов с гипертензией и атеросклерозом, артериосклерозом и заболеванием периферических артерий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
При наличии атеросклероза сонных артерий нужно рассмотреть назначение антагонистов кальция и ИАПФ, т.к. эти препараты показали большую эффективность в отсрочивании прогрессирования атеросклероза, чем диуретики и бета-блокаторы.	IIa	B	186, 581
У пациентов с гипертензией и СРПВ выше 10 м/с любые антигипертензивные препараты следует рассматривать при условии достижения стойкого снижения АД <140/90 мм рт.ст.	IIa	B	138, 582, 586
Антигипертензивная терапия рекомендуется пациентам с гипертензией и ЗПА для достижения цели < 140/90 мм рт.ст. из-за высокого риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и СС смерти.	I	A	284
Хотя необходимо тщательное диспансерное наблюдение, бета-блокаторы могут быть рекомендованы для лечения артериальной гипертензии у пациентов с ЗПА, т.к. их использование не ассоциируется с обострением симптомами ЗПА.	IIb	A	589, 590

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, АД – артериальное давление, ПАБ – периферическая артериальная болезнь, СС – сердечно-сосудистый.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательств.

улучшить приверженность к антигипертензивной терапии [595]. Исследования влияния гипертензии и антигипертензивной терапии на сексуальную дисфункцию у женщин находятся на начальном этапе и должны поддерживаться [596].

6.14 Резистентная гипертензия

Гипертензия считается резистентной лечению, когда терапевтический подход, включающий меры по изменению образа жизни плюс диуретик и два других антигипертензивных препарата, принадлежащие разным классам, в адекватных дозах (но не обязательно включая антагонист рецепторов минералокортикоидов), не может снизить показатели САД и ДАД до <140 и 90 мм рт. ст. соответственно. В зависимости от обследованной популяции и уровня медицинского скрининга, распространенность резистентной гипертензии составляет 5-30% от общей гипертензивной популяции, с показателем меньше 10%, вероятно, отражающим истинную распространенность. Резис-

тентная гипертензия ассоциируется с высоким риском СС и почечных событий [597-600].

Резистентная гипертензия может быть истинной, только кажущейся или ложной. Частой причиной ложной резистентной гипертензии является несоблюдение указаний по приему прописанных препаратов, печально известный общий феномен, который является причиной низкого контроля АД у гипертензивной популяции во всем мире. Отсутствие контроля АД может, однако, также зависеть от 1) сохраняющейся реакции на процедуру измерения АД с увеличением офисного (но не внеофисного) АД, 2) использования маленьких манжет на больших руках с неадекватным давлением на баллон и 3) псевдогипертензии, т. е. значительная жесткость артерий (более частая у пожилых, особенно в сильно кальцифицированных артериях), которая не дает плечевой артерии смыкаться.

Истинная резистентная гипертензия может возникнуть из-за: 1) факторов образа жизни, таких как ожирение или большое прибавление веса, злоупотребление алкоголем (даже в случае запойного пьянства) и высокое потребление соли, которые могут ограничивать влияние антигипертензивных препаратов на снижение АД через систематическое сужение сосудов, задержку воды и соли и (при ожирении) симпатико-стимулирующий эффект резистентности к инсулину и повышенные уровни инсулина; 2) хронический прием вазопрессоров или натрий-удерживающих веществ; 3) обструктивное апноэ во время сна (обычно, но не всегда ассоциированное с ожирением) [521], возможно, из-за того, что ночная гипоксия, стимуляция хеморецепторов и лишение сна могут вызывать продолжительный сосудосуживающий эффект; 4) недиагностированные вторичные формы гипертензии и 5) запущенные и необратимые ПО, особенно, когда это затрагивает функцию почек или ведет к значительному увеличению соотношения стенки артериолы к ее просвету или снижению растяжимости крупных артерий.

Правильный диагностический подход к резистентной гипертензии требует глубокого изучения анамнеза заболевания пациента (включая характеристики образа жизни), тщательный медицинский осмотр и лабораторные тесты для определения ассоциированных факторов риска, ПО или изменений метаболизма глюкозы, а также прогрессирующую почечную дисфункцию (через задержку натрия), снижающую эффект антигипертензивных препаратов. Возможность вторичных причин гипертензии всегда должна рассматриваться: первичный альдостеронизм может

быть более частым, чем считалось несколько лет назад [601], а стеноз почечных артерий атеросклеротической природы довольно часто выявляется у пожилых людей. Наконец, регулярно должно проводиться СМАД не только для исключения ложной резистентной гипертензии, но также для более точной оценки повышения АД и последующего эффекта лечения [598, 602].

В клинической практике определение низкой приверженности к лечению может представлять особые сложности, потому что 1) информация, предоставляемая пациентом, может быть обманчивой и 2) методы для объективного определения соблюдения указаний не применяются в повседневной медицинской практике. Нездоровый образ жизни может быть зацепкой, так же, как и высказывание пациентом негативного отношения о медикаментозной терапии в целом. В итоге терапевты могут столкнуться с необходимостью отменить все текущие препараты и начать с более простой схемы лечения под пристальным медицинским наблюдением. Этот подход может также избежать бесполезного использования неэффективных препаратов. Хотя госпитализация с гипертензией считается неуместной в большинстве европейских стран, несколько дней в стационаре могут быть необходимы для определения влияния антигипертензивных препаратов на АД под строгим контролем.

Хотя при резистентной гипертензии может наблюдаться снижение АД при дальнейшем увеличении дозы диуретиков (см. ниже), большинство пациентов с этим состоянием требуют назначения более трех препаратов. Субгрупповой анализ крупномасштабных исследований и наблюдательных исследований предоставил доказательства того, что все классы препаратов с механизмом действия, частично или полностью отличающихся от механизма действия уже применяемых трех лекарств, могут снизить АД хотя бы у некоторых лиц с резистентной гипертензией [603]. Хороший ответ был выявлен при использовании антагонистов рецепторов минералокортикоидов, т. е. спиронолактона, даже в низких дозах (20-50 мг/день) или эплеренона, альфа-1-блокатора доксазозина и дальнейшее повышение дозы диуретика [604-608], с замещением тиазидов или хлорталидона петлевым диуретиком, если функция почек нарушена. Учитывая, что при рефрактерной гипертензии объем циркулирующей крови может быть повышен [609], амилорид может прибавить свой эффект к воздействию ранее применявшегося тиазида или схожего с ним диуретика, хотя его использование может спровоцировать гиперкалиемию, и он не показан пациентам

со значительным снижением рСКФ. Реакция АД на спироноактон или эплеренон может объясняться повышенным уровнем альдостерона в плазме, часто сопровождающим резистентную гипертензию, или потому, что секреция альдостерона не попадает под раннее снижение, ассоциируемое с блокадой РАС [610], или из-за не диагностированного первичного альдостеронизма.

В отличие от предыдущих отчетов [611], не было доказано, что антагонисты эндотелина эффективно снижают клиническое АД при резистентной гипертензии, и их использование также ассоциировано с значительной долей побочных эффектов [612]. Новые снижающие АД препараты (донаторы оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы альдостерон-синтазы и др.) проходят ранние стадии изучения [613]. В настоящее время нет других новых подходов к медикаментозному лечению пациентов с резистентной гипертензией.

6.14.1 Стимуляция барорецепторов сонной артерии

Недавно было выявлено, что электрическая стимуляция каротидных синусов в проблемной области через имплантированные аппараты снижает САД и ДАД у пациентов с резистентной гипертензией [614-616]. Снижение было довольно значимым в случаях, когда исходные показатели АД были очень высокими, и эффект подтверждался амбулаторным АД и сохранялся до 53 месяцев [615]. Однако более длительные наблюдения пока включали ограниченное количество пациентов, и для подтверждения стойкой эффективности процедуры необходимы дальнейшие данные о большем количестве лиц с повышенным АД, не реагирующих на лечение несколькими препаратами. Хотя пока было выявлено только несколько обратимых побочных эффектов локального характера (инфекции, повреждения нервов, боль, возникающая от языкоглоточного нерва и т. д.), для окончательного установления безопасности данного вмешательства необходима более крупная база данных. Сейчас проводится тестирование современных технических усовершенствований для снижения неудобств, которые создаются хирургической имплантацией аппаратов-стимуляторов, и для увеличения длительности действия батареи, производящей стимуляцию.

6.14.2 Почечная денервация

Развивающимся немедикаментозным терапевтическим подходом к лечению резистентной гипертензии является двусторонняя деструкция почечных нервов, расположенных вдоль почечной артерии, катетерами

радиочастотной абляции различного дизайна, чрескожно вводимыми через бедренную артерию [617-621]. Логическое обоснование почечной денервации состоит в важности симпатического влияния на почечное сосудистое сопротивление, выделение ренина и реабсорбцию натрия; повышенный симпатический тонус почки и других органов у лиц с гипертензией [622-624]; прессорный эффект почечных афферентных волокон, отмеченный у подопытных животных [625, 626]. Было показано, что процедура вызывает значительное снижение офисного АД, которое сохраняется после одного года, а у небольшого количества пациентов – два или три года после процедуры денервации. Ограниченное снижение было отмечено в амбулаторном и домашнем АД и необходимости в гипотензивных препаратах [627], в то время как были получены некоторые доказательства дополнительных преимуществ, таких как уменьшение артериальной жесткости, регрессия ГЛЖ и диастолической дисфункции, защита почек и улучшение толерантности к глюкозе [628-630]. Кроме редких проблем, связанных с процедурой катетеризации (местная гематома, диссекция сосуда и т.д.), других крупных осложнений или ухудшений функции почек отмечено не было.

В настоящее время метод почечной денервации является многообещающим, но он нуждается в дополнительных данных из тщательно спроектированных долгосрочных сравнительных исследований, чтобы окончательно подтвердить его безопасность и стойкую эффективность по сравнению с наилучшим возможным лекарственным лечением. Понимание того, что делает почечную денервацию эффективной или неэффективной (характеристики больного или невозможность достичь почечную симпатэктомию), также будет полезным для избегания процедуры у пациентов, у которых она не вызовет реакцию. За подробностями следует обращаться к меморандуму ЕОАГ по почечной денервации [631].

6.14.3 Другие инвазивные подходы

Исследования в этой области продолжаются в настоящее время, а новые инвазивные процедуры изучаются. Примерами могут служить создание артериовенозной фистулы и нейрососудистая декомпрессия хирургическими способами, которые снижают АД в некоторых случаях тяжелой резистентной гипертензии (предположительно, путем уменьшения центральной симпатической гиперактивности), эффект которой, однако, ослабевает спустя 2 года [632]. Также доступны новые катетеры, способные сократить процедуру почечной абляции и достичь почечной

денервации не только высокими частотами, но и ультразвуком.

В целом, почечная денервация и стимуляция барорецепторов сонной артерии должны ограничиваться пациентами с резистентной гипертензией с особенно высоким риском после полного документирования неэффективности дополнительных гипотензивных препаратов для достижения контроля. Для любого из подходов будет чрезвычайно важно установить, сопровождается ли снижение АД уменьшением количества СС заболеваемости и фатальных событий, учитывая недавние доказательства из исследований FEVER и Valsartan Anti-hypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) о том, что у пациентов, получающих лечение несколькими препаратами, СС риск 1) был выше, чем у пациентов на изначальной рандомизированной монотерапии и 2) не снижался в результате уменьшения АД [633, 634]. Этим поднимается вопрос о возможной необратимости риска, что требует дальнейшего подтверждения.

6.14.4 Диспансерное наблюдение при резистентной гипертензии

За пациентами с резистентной гипертензией должно вестись тщательное наблюдение. Офисное АД должно измеряться часто и регулярно, а амбулаторное – не реже раза в год. Также может рекомендоваться частое измерение домашнего АД и изучение структуры и функции органов (особенно почек), проводимое ежегодно. Хотя антагонисты рецепторов минералокортикоидов в низких дозах ассоциировались с относительно немногочисленными побочными эффектами, их использование должно сопровождаться частым измерением концентрации калия и креатинина в плазме крови, т. к. у этих пациентов может развиваться острое или хроническое нарушение функции почек, особенно, если происходит сопутствующее лечение блокатором РАС. Пока нет данных о долгосрочной эффективности и безопасности почечной денервации и стимуляции барорецепторов, применение этих процедур должно быть ограничено опытными специалистами, а диагностика и диспансерное наблюдение должны проводиться только в специализированных центрах по лечению гипертензии [631].

6.14.5 Резюме рекомендаций о терапевтических стратегиях у пациентов с резистентной гипертензией

6.15 Злокачественная гипертензия

Терапевтические стратегии у пациентов с резистентной гипертензией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с резистентной гипертензией терапевтам рекомендуется проверять, имеют ли препараты, включенные в схему лечения, снижающий АД эффект, и отменять их, если эффект отсутствует или минимален.	I	C	-
Если нет противопоказаний, стоит рассмотреть назначение антагонистов рецепторов минералокортикоидов, амилорид и альфа-1-блокатор доксазозин.	IIa	B	604, 606, 607, 608
В случае неэффективности медикаментозного лечения могут быть рассмотрены инвазивные процедуры, такие как, почечная денервация или стимуляция барорецепторов.	IIb	C	-
Пока недоступно больше доказательств о долгосрочной эффективности и безопасности почечной денервации и стимуляции барорецепторов, применение этих процедур должно быть ограничено опытными специалистами, а диагностика и диспансерное наблюдение должны проводиться только в специализированных центрах по лечению гипертензии.	I	C	-
Рекомендуется рассматривать инвазивные подходы только для пациентов с истинно резистентной гипертензией с клиническими показателями САД ≥ 160 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. Повышение АД должно быть подтверждено СМАД.	I	C	-

САД – систолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, РАС – ренин-ангиотензиновая система, АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

Злокачественная гипертензия – это гипертензивное неотложное состояние, клинически определяемое наличием очень высокого АД, ассоциированного с ишемическим ПО (сетчатка, почки, сердце или мозг). Хотя она встречается очень редко, абсолютное число новых случаев особо не менялось за последние 40 лет. Уровень выживания в течение 5 лет после диагностирования злокачественной гипертензии значительно увеличился (50 лет назад он примерно равнялся нулю), возможно, как результат ранней диагностики, более низкого целевого АД и доступности новых классов гипотензивных агентов [635]. При лечении ПО может регрессировать (по крайней мере, частично) [636], хотя долгосрочный прогноз остается неутешительным.

шительным, особенно при значительном снижении функции почек [637]. Из-за редкой встречаемости данного патологического состояния хороших контролируемых исследований с новыми агентами не проводилось. Сейчас лечение базируется на препаратах, которые могут вводиться внутривенным вливанием и титроваться, и поэтому могут действовать быстро, но постепенно, чтобы избежать чрезмерной гипотензии и дальнейшего ишемического ПО. Лабеталол, нитропруссид кальция, никардипин, нитраты и фуросемид являются наиболее часто используемыми внутривенными агентами, но у тяжелых пациентов лечение должно быть индивидуализировано терапевтом. Когда диуретиков недостаточно для удержания правильного объема, могут помочь ультрафильтрация и временный диализ.

6.16 Гипертензивные неотложные и экстренные случаи

Гипертензивные неотложные состояния определяются как значительные увеличения САД или ДАД (>180 и >120 мм рт.ст. соответственно), ассоциированные с возможным или прогрессирующим ПО, таким как большие неврологические изменения, гипертоническая энцефалопатия, инфаркт мозга, внутричерепное кровоизлияние, острая недостаточность ЛЖ, острый отек легких, расслоение аорты, почечная недостаточность или эклампсия. Изолированные повышения АД без острого ПО (гипертензивные экстренные случаи), часто ассоциирующиеся с прекращением лечения или снижением дозировок препаратов, а также с беспокойством, не должны считаться неотложными состояниями. Они лечатся восстановлением или интенсификацией лекарственной терапии и лечением тревожных расстройств. Недавно были высказаны предположения о возможном большем повреждающем эффекте максимальных показателей АД по сравнению с преобладающими (постоянно повышенными) [435]. Однако эта гипотеза требует уточнения, и чрезмерного снижения АД стоит избегать.

Лечение гипертензивных неотложных состояний зависит от типа ассоциированного ПО и колеблется от отсутствия снижения АД до чрезвычайно осторожного снижения АД при остром инсульте (см. раздел 6.10) до быстрого и агрессивного снижения АД при остром отеке легких или расслоении аорты. В большинстве других случаев терапевту рекомендуется проводить быстрое, но частичное снижение АД, нацеливаясь на снижение АД на 25% в первые часы, и продолжать далее с осторожностью. Лекарства, сначала вводимые внутривенно, а после – перорально,

совпадают с препаратами, рекомендованными при злокачественной гипертензии (см. Раздел 6.15). Все предложения в этой области, кроме относящихся к острому инсульту, основываются на клиническом опыте из-за недостатка РКИ, сравнивающих агрессивное и консервативное снижение АД, и решение о том, как проводить лечение, должно быть индивидуализировано.

6.17 Периоперационное управление гипертензией

Гипертензия – это одна из частых причин откладывания необходимой операции, но вопрос о том, нужно ли это, является спорным [638]. Более важным может быть стратификация общего СС риска кандидата на операцию [639]. Вопрос о том, нужно ли продолжать антигипертензивную терапию прямо перед операцией, часто вызывает споры. Необходимо избегать внезапной отмены клонидина или бета-блокаторов из-за потенциальных скачков АД или ЧСС. Оба вида агентов могут приниматься в операционный период, а если пациент не может принимать препараты перорально, бета-блокаторы могут вводиться парентерально, а клонидин – трансдермально. В день операции нужно избегать назначения диуретиков из-за возможной нежелательной связи с вызванной операцией гиповолемией. Эффект ИАПФ и БРА может усиливаться вызванной операцией гиповолемией, поэтому рекомендуется не применять их в день операции и возобновить прием после восстановления уровня жидкостей. Послеоперационное повышение АД, если оно наблюдается, часто вызвано тревожными расстройствами и болью после пробуждения и исчезает после купирования тревоги и боли. Все эти рекомендации основаны исключительно на опыте (Класс IIb, уровень C).

6.18 Реноваскулярная гипертензия

Вторичный атеросклеротический стеноз почечных артерий является достаточно частым, особенно среди пожилых людей, но он редко прогрессирует до гипертензии или почечной недостаточности [640]. Все еще ведутся споры о том, приносят ли пользу пациентам с гипертензией или почечной недостаточностью вмешательства: в основном, чрескожное стентирование почечной артерии. Хотя существует убедительная (хотя и неконтролируемая) информация в пользу этой процедуры у более молодых пациентов (преимущественно женщин) с неконтролируемой гипертензией при фиброзно-мышечной гиперплазии (82-100% успеха, ре-стеноз у 10-11%) [641] (Класс IIa, уровень B),

мнения крайне противоречивы при атеросклеротической реноваскулярной гипертензии. Два ретроспективных исследования показали улучшения (хотя не в смертности) у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, осложненным рецидивирующими эпизодами острой сердечной недостаточности [642]. При всех других состояниях со стенозом почечных артерий остается неясной польза от проведения ангиопластики и стентирования, несмотря на несколько контролируемых исследований. Два РКИ и 21 когортное исследование, опубликованные до 2007 года, не показали однозначной пользы. Недавнее исследование Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL), включавшее 806 пациентов, рандомизированных на проведение ангиопластики и стентирования плюс лекарственная терапия против только лекарственной терапии, не предоставило доказательств клинически значимой пользы данного вмешательства для АД, функции почек или СС событий [643].

Хотя из ASTRAL нельзя сделать окончательных выводов из-за некоторых ограничений в дизайне данного исследования (пациенты с четкими показаниями к вмешательству были исключены из рандомизации) и недостаточной статистической силы, в настоящее время вмешательство не рекомендуется при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, если функция почек была стабильной последние 6-12 месяцев, и если гипертензия контролируется допустимыми лекарственными препаратами (Класс III, уровень B). В лекарственные схемы могут включаться блокаторы РАС, кроме пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или односторонним стенозом артерий с доказательствами функциональной значимости, полученными благодаря УЗИ или сцинтиграфии.

6.19 Первичный альдостеронизм

При документированном одностороннем первичном альдостеронизме, вызванном производящей альдостерон аденомой или односторонней гиперплазией надпочечников, предпочтительным методом лечения является односторонняя лапароскопическая адренэктомия, в то время как лечение антагонистами рецепторов минералокортикоидов показано пациентам с двусторонней болезнью надпочечников (идиопатическая гиперплазия надпочечников и двусторонняя аденома). Излечимый глюкокортикоидами альдостеронизм лечится низкими дозами глюкокортикоидов длительного действия, например, дексаметазона.

Хирургическое лечение пациентов с односторонним первичным альдостеронизмом приводит к нормализации калия в сыворотке крови после операции у 100% пациентов [644], когда диагноз и показание к адренэктомии основаны на анализе крови из надпочечниковой вены. Гипертензия является управляемой (определяется как АД <140/90 мм рт. ст. без антигипертензивных препаратов) примерно у 50% (промежуток 35-60%) пациентов с первичным альдостеронизмом после односторонней адренэктомии. Излечение вероятнее всего возможно у пациентов, у которых среди родственников в первом колене не больше одного страдают гипертензией, с периоперационным приемом не более 2 гипотензивных препаратов, более молодым возрастом, меньшим временем существования гипертензии и при отсутствии сосудистого ремоделирования [645, 646].

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон, эплеренон) показаны пациентам с двусторонним поражением надпочечников и тем, кому по разным причинам не делают операцию по поводу одностороннего первичного альдостеронизма. Начальная дозировка спиронолактона должна составлять 12,5-25 мг в день в одной дозе; нужно найти самую низкую эффективную дозировку, постепенно титрируя вверх до достижения суточной дозы в 100 мг и выше. Случаи гинекомастии при приеме спиронолактона дозозависимы, в то время как точный процент менструальных расстройств у женщин в пременопаузе, принимающих спиронолактон, неизвестен. Небольшая доза тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида может быть добавлена с целью предупреждения повышения дозировки спиронолактона, который может иметь побочные эффекты.

Эплеренон является более новым селективным антагонистом рецепторов минералокортикоидов без антиандрогенного эффекта и без эффекта агониста прогестерона, тем самым снижая количество побочных эффектов. Он обладает 60% антагонистического потенциала спиронолактона. Из-за меньшей длительности действия назначать этот препарат необходимо несколько раз в день (с начальной дозой 25 мг дважды в день). В недавнем 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании, сравнивавшем антигипертензивный эффект эплеренона (100-300 мг один раз в день) и спиронолактона (75-225 мг один раз в день), при первичном альдостеронизме эффект спиронолактона превосходил эффект эплеренона в снижении АД [647].

7. ЛЕЧЕНИЕ АССОЦИИРОВАННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

7.1 Гиполипидемические препараты

Пациенты с гипертензией, особенно с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, часто страдают атерогенной дислипидемией, которая характеризуется повышением уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП и низкими показателями холестерина ЛПВП [12,13,648]. Польза от добавления статина к антигипертензивному лечению была подтверждена исследованием Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)[649], как описано в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2007 года [2]. Недостаток статистически значимой пользы в исследовании ALLHAT можно объяснить недостаточным снижением общего уровня холестерина (11% в ALLHAT по сравнению с 20% в ASCOT) [650]. Дальнейший анализ данных ASCOT показал, что добавление статина к основанной на амлодипине антигипертензивной терапии может снизить процент первичных СС исходов сильнее, чем добавление статина к основанной на атенололе терапии [651]. Положительный эффект от назначения статина пациентам без предшествующих СС явлений (цель – достижение значения холестерина липопротеинов низкой плотности $<3,0$ ммоль/л; (115 мг/дл) был подкреплен результатами исследования Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [652], которые показали, что снижение значения холестерина липопротеинов низкой плотности на 50% у пациентов с начальным значением $<3,4$ ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным С-реактивным белком уменьшало СС события на 44%. Это оправдывает использование статинов у пациентов с гипертензией с высоким СС риском.

Как подробно описано в недавних рекомендациях ЕОК/ЕОА [653], при наличии очевидной ИБС существуют четкие доказательства, что для достижения уровня холестерина ЛПНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) необходимо применять статины [654]. Положительный эффект терапии статинами также был выявлен у пациентов с предшествующим инсультом, с целевыми показателями холестерина ЛПНП $<3,5$ ммоль/л (135 мг/дл) [655]. Вопрос о том, имеется ли у них положительный эффект при снижении $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл), открыт для изучения в будущем. То же самое касается пациентов с гипертензией с низким и средним СС риском, для которых доказательства положительного влияния при назначении статина неясны [656].

7.2 Антитромбоцитарная терапия

Крупный мета-анализ, опубликованный в 2009 году, показал, что для вторичной профилактики СС событий применение аспирина привело к абсолютному снижению СС исходов, которое значительно выше абсолютных случаев крупных кровотечений [657]. Для первичной профилактики, однако, отношение между пользой и вредом иное, т.к. абсолютное снижение СС событий небольшое и лишь немного превышает абсолютное число крупных кровотечений. Более благоприятный баланс между пользой и вредом приема аспирина был изучен в специальных группах пациентов для первичной профилактики. Исследования, касающиеся диабета, пока не смогли установить благоприятное соотношение польза/риск, в то время как субисследование HOT, в котором пациенты с гипертензией были классифицированы на основе рСКФ при рандомизации, показал связь приема аспирина со значительной тенденцией к прогрессивному уменьшению крупных СС событий и смерти при низких исходных показателях рСКФ. Это уменьшение было особенно заметно среди пациентов с гипертензией с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². В этой группе пациентов риск кровотечения был умеренным по сравнению с СС пользой [658]. Терапия аспирином должна назначаться только при достижении хорошего контроля АД.

В заключении, разумные советы из рекомендаций ЕОАГ/ЕОК 2007 года могут быть подтверждены [2]: антитромбоцитарная терапия, особенно аспирин в низких дозах, должна быть назначена пациентам с гипертензией с предшествующими СС событиями и рассмотрена у пациентов с гипертензией со сниженной функцией почек или высоким СС риском. Аспирин не рекомендуется лицам с гипертензией с низким и средним риском, у которых абсолютная польза и риск равны. Следует отметить, что недавний мета-анализ показал меньший процент рака и смертности в аспириновой (но не варфаринной) группе в исследованиях по первичной профилактике [659]. Если это будет подтверждено, то это дополнительное действие аспирина может привести к более либеральной политике в его использовании. Назначение аспирина для профилактики эклампсии описано в разделе 6.5.3.

7.3 Лечение гипергликемии

Лечение гипергликемии для предотвращения СС осложнений у пациентов с диабетом оценивалось в ряде исследований. Для пациентов с диабетом 1 типа исследование Diabetes Control and Complications (DCCT) убедительно показало, что интенсивная инсу-

линовая терапия превосходит стандартное лечение в плане сосудистой защиты и уменьшению событий [660, 661]. Несколько крупномасштабных исследований изучали, имеет ли при диабете 2 типа пристальный контроль гипергликемии, основанный на оральных препаратах и/или инсулине, превосходство над менее пристальным контролем для СС профилактики. В исследовании UKPDS более строгий контроль гликемии сумел предотвратить микрососудистые, но не макрососудистые осложнения [662], кроме подгруппы с ожирением, получавшей лечение метформином [663]. Целевые уровни гликемии недавно изучались в исследованиях ADVANCE [664], ACCORD [665] и Veterans' Affairs Diabetes Trial (VADT) [666], которые рандомизировали одну часть пациентов в группу с очень низкими целевыми значениями HbA1c (< 6,5 или 6 %). Ни одно из этих исследований не показало значительного снижения комбинированной конечной точки ССЗ событий, но ряд более поздних метаанализов отметил, что более интенсивный контроль гликемии вероятнее снизит нефатальные коронарные события и инфаркт миокарда, а также нефропатию, но не инсульт, СС смертность или смертность по всем причинам [667-669]. Однако, особенно в ACCORD, группы с более низким целевым HbA1c ассоциировались со значительным количеством гипогликемических эпизодов и смертности по всем причинам. На основе этих данных Американская диабетологическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) [670] рекомендуют терапевтам индивидуализировать лечебные цели и избегать чрезмерного лечения слабых пациентов с высоким риском, применяя более строгий контроль гипергликемии к более молодым пациентам с недавно диагностированным диабетом, отсутствующими или незначительными сосудистыми осложнениями и большой ожидаемой продолжительностью жизни (целевой HbA1c < 7,0%), и рассматривая менее строгий уровень HbA1c (7,5-8,0%) или выше у более тяжелых или слабых пациентов, особенно у пожилых людей с когнитивными проблемами и ограниченной способностью заботиться о самих себе [670, 671]. За подробностями обращаться к Руководству ЕОК/ЕАИД по лечению диабета [672].

7.4. Резюме рекомендаций по лечению факторов риска, ассоциированных с гипертензией

См таблицу «Лечение факторов риска, ассоциированных с гипертензией»

Лечение факторов риска, ассоциированных с гипертензией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с высоким и средним СС риском рекомендуется использовать терапию статинами с целевым уровнем холестерина ЛПНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл).	I	A	649, 652
При наличии очевидной ИБС рекомендуется применять терапию статинами с достижением уровня холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).	I	A	654
Антитромбоцитарная терапия, в частности, аспирин в низких дозах, рекомендуется пациентам с гипертензией с предшествующими СС событиями.	I	A	657
Следует рассмотреть назначение аспирина у пациентов с гипертензией со сниженной функцией почек или высоким СС риском, если достигнут хороший контроль АД.	IIa	B	658
Аспирин не рекомендуется для СС профилактики у пациентов с гипертензией с низким и средним риском, у которых абсолютная польза и риск равны.	III	A	657
У пациентов с гипертензией и диабетом рекомендуется целевой уровень HbA1c <7,0% с назначением антидиабетического лечения.	I	B	670
У слабых пожилых пациентов с большой длительностью диабета, большим количеством сопутствующих заболеваний и высоким риском рекомендуется целевой уровень HbA1c < 7,5-8,0%.	IIa	C	-

СС – сердечно-сосудистый, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, HbA1c – гликированный гемоглобин.

^aКласс рекомендации.

^bУровень доказательств.

^cСсылки, поддерживающие уровень доказательства.

8. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

8.1 Последующее наблюдение гипертонических пациентов

После назначения антигипертензивной лекарственной терапии важно встречаться с пациентом каждые 2-4 недели, чтобы оценить влияние лечения на АД и возможные побочные эффекты. Действие некоторых препаратов проявляется в течение нескольких дней или недель, но непрерывная отсроченная реакция может возникнуть в течение первых 2 месяцев. Как только достигнуты целевые значения АД, промежутки между приемами можно увеличить до нескольких месяцев. Были получены доказательства, что нет разницы в контроле АД между 3- и 6-месячными интервалами [673]. В зависимости от местных особенностей организации медицинской помощи, многие

последующие приемы могут проводиться не терапевтами, а другими медработниками, например, медицинскими сестрами [674]. Для стабильных пациентов домашнее измерение АД и электронное общение с терапевтом (передача показаний домашнего АД посредством СМС, e-mail, социальных сетей или автоматической телекоммуникации) также может быть приемлемой альтернативой [675-677]. Тем не менее, хотя бы каждые 2 года рекомендуется оценивать факторы риска и бессимптомное ПО.

8.2 Последующее наблюдение лиц с высоким нормальным артериальным давлением и гипертензией «белого халата»

У лиц с высоким нормальным АД или гипертензией «белого халата» часто бывают дополнительные факторы риска, включая бессимптомное ПО, и более высокая вероятность развития офисной или стабильной гипертензии соответственно [285, 351, 678-681] (см. раздел 3.1.3). Даже если им не назначено медикаментозное лечение, нужно организовать регулярное последующее наблюдение (хотя бы ежегодные приемы), чтобы измерить офисное и внеофисное АД, а также оценить профиль СС риска. Регулярные ежегодные приемы также помогут напомнить рекомендации об изменении образа жизни, что является адекватным лечением для многих из этих пациентов.

8.3 Повышенное артериальное давление во время контрольных визитов

Пациенты и врачи склонны трактовать неконтролируемое АД на конкретном приеме случайными факторами и тем самым снижать его клиническую значимость. Этого стоит избегать, и выявление повышенного АД всегда должно побуждать врача к поиску причины(ы), особенно наиболее распространенных, например, несоблюдение указаний по приему лекарств, стойкий синдром «белого халата» и периодическое или довольно регулярное употребление препаратов или лекарств, повышающих АД или снижающих антигипертензивный эффект лечения (например, алкоголь, нестероидные противовоспалительные препараты). Тогда может потребоваться тактичный, но строгий опрос пациента (и его/ее родных), а также повторное измерение АД, чтобы ослабить исходную тревожную реакцию на процедуру измерения АД. Если причиной неадекватного контроля АД считается неэффективное лечение, схема лечения должна быть немедленно изменена во избежание клинической инертности – крупнейшей причины, способствующей низкому контролю АД во всем мире [682, 683]. Необходимо обратить внимание

на то, что вариабельность АД от приема к приему может быть решающим фактором СС риска независимо от средних уровней АД, достигнутых долгосрочным лечением, и что поэтому СС защита может быть выше у пациентов с постоянным контролем АД на всех визитах.

8.4 Постоянный поиск бессимптомного повреждения органов

Несколько исследований показало, что регрессия бессимптомного ПО, происходящая во время лечения, отражает вызванное лечением снижение СС заболеваемости и фатальных явлений, тем самым предоставляя ценную информацию о том, защищены ли пациенты выбранной стратегией лечения. Это справедливо для вызванной лечением регрессии электрокардиографической ГЛЖ (критерии по вольтажу и нагрузке), эхокардиографической ГЛЖ и эхографически полученных показателей ММЛЖ и размера левого предсердия [150, 151, 261, 684-686]. Меньшее количество СС событий и более медленное прогрессирование болезни почек также не раз ассоциировалось с вызванным лечением снижением экскреции белка в моче у пациентов с диабетом или без диабета [227, 262, 535, 536, 687, 688], но также были выявлены противоречивые результаты [329, 331], особенно при микроальбуминурии. То же самое относится к недавнему субанализу исследования ACCOMPLISH, в котором комбинация ИАПФ и антагониста кальция была более эффективна в предотвращении удвоения креатинина в сыворотке крови или терминальной ХПН и снижении протеинурии до меньшей степени, чем комбинация ИАПФ/диуретик [539]. Недавний анализ исследования ELSA, с другой стороны, не смог четко доказать прогностическую ценность для СС событий на фоне лечения снижения каротидной ТКМ (возможно, потому что изменения минимальные, и их влияние маскировалось большой разницей между субъектами) [188]. Этот вывод подкреплен мета-анализами [689-691], некоторые из них уже обсуждались [692]. Свидетельства о прогностической силе вызванных лечением изменений в других измерениях ПО (рСКФ, СРПВ и ЛПИ) ограничены или отсутствуют. В целом, кажется разумным выявлять как минимум одно бессимптомное ПО не только для исходной стратификации СС риска, но и для последующего наблюдения.

Анализ экономической эффективности того, какие признаки ПО лучше всего оценивать при последующем наблюдении пациентов с гипертензией, еще не был проведен. Оценка экскреции белка в моче может

быть достоверно проведена при анализе утренней мочи. Этот анализ низко затратен, общедоступен и может показать вызванный лечением эффект в течение нескольких месяцев. Также низкая стоимость и общедоступность предполагает частое использование ЭКГ, хотя она менее чувствительна к изменениям, зависящим от ГЛЖ. Вызванные лечением изменения также являются слишком медленными для эхокардиографических измерений ММЛЖ, которые характеризуются ограниченной доступностью, более высокой стоимостью, дополнительным затрачиваемым временем и необходимостью анализа результатов профессионалом для точной оценки. Информация, доступная для оценки ПО в процессе антигипертензивного лечения, приведена на схеме 5. Кроме того, измерения во время последующего наблюдения должны включать липидный профиль, глюкозу крови, креатинин и калий в сыворотке крови, и, независимо от уровня их способности, точно и быстро определить регрессию при лечении, все измерения ПО могут предоставить полезную информацию о прогрессировании зависящих от гипертензии аномалий, а также о возникновении состояний, требующих дополнительного терапевтического вмешательства, таких как аритмии, миокардиальная ишемия, стенозирующие бляшки и сердечная недостаточность.

8.5 Можно ли уменьшать или отменять антигипертензивные препараты?

У некоторых пациентов, у которых лечение сопровождается эффективным контролем АД в течение длительного периода, возможно снижение количества и дозировки препаратов. Это особо относится к случаям, когда контроль АД сопровождается переходом к здоровому образу жизни, т. е. снижению веса, постоянным физическим нагрузкам, диете с низким содержанием соли и жира, который устраняет прессорное влияние окружающей среды. Уменьшение препаратов должно проводиться постепенно, и пациент должен подвергаться частому контролю из-за риска повторного возникновения гипертензии.

9. УЛУЧШЕНИЕ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

Несмотря на обширные доказательства того, что гипертензия является крупным фактором СС риска и что стратегии снижения АД значительно снижают риск, исследования, проводимые за пределами Европы и в нескольких европейских странах [16,683] стабильно показывают, что 1) заметная часть лиц с гипертензией не знает о существовании своей болезни или, зная, не получает лечение [693,694], 2) целевое АД достигается редко, независимо от того, назначается ли лечение или пациент находится под наблюдением терапевта или врача-специалиста [695,696], 3) неудача в достижении контроля АД ассоциируется с сохранением повышенного СС риска [697,698] и 4) процент осведомленности о гипертензии и контроль АД растут медленно или совсем не растут – то же самое

Маркер повреждения органов	Чувствительность к изменениям	Время изменения ^b	Прогностическая ценность ^c
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭХОКГ	Средняя	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/кардиальный магнитный резонанс	Высокая	Среднее (>6 месяцев)	Нет данных
рСКФ	Средняя	Очень медленное (годы)	Нет данных
Экскреция белка с мочой	Высокая	Быстрое (недели-месяцы)	Средняя
Толщина стенки сонной артерии	Очень низкая	Медленное (>12 месяцев)	Нет
Скорость распространения пульсовой волны	Высокая	Быстрое (недели-месяцы)	Ограниченные данные
Лодыжечко-плечевой индекс	Низкая	Нет данных	Нет данных

ПО – повреждение органов, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО – эхокардиография, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Схема 5. Чувствительность определения вызванных лечением изменений, времени изменения и прогностической ценности изменения маркерами бессимптомного ПО

наблюдается во вторичной профилактике [699,700]. Т.к. в клинических испытаниях антигипертензивное лечение может достичь контроля АД у большинства пациентов [701], то эти данные отражают большой разрыв между потенциалом антигипертензивной терапии и реальностью. Как следствие, высокое АД остается ведущей причиной смерти и СС заболеваемости в Европе и во всем мире [702]. Поэтому существует острая необходимость выявлять и лечить как можно большее количество пациентов с гипертензией, а также повышать эффективность уже проводимой терапии.

В целом, было выделено три главные причины низкого уровня контроля АД в повседневной практике: 1) пассивность врача [703]; (2) плохое соблюдение рекомендаций пациентами [704,705] и 3) недостатки организации системы здравоохранения в подходах к лечению хронических заболеваний. Однако запоздалое начало лечения, когда ПО уже необратимо, или с трудом обратимо также может быть важным фактором [272]. Пассивность врача (т.е. недостаточные лечебные вмешательства, когда АД пациента неконтролируемо) создается несколькими факторами: сомнения о риске, представляемом высоким АД (особенно у пожилых людей), страх ухудшения кровоснабжения жизненно важных органов при снижении АД (феномен J-образной кривой) и беспокойство о побочных эффектах. Некоторые врачи также скептически относятся к рекомендациям из-за их многочисленности и происхождения из разных источников (международные и национальные научные общества, государственные органы, местные больницы и т.д.), из-за чего их содержание иногда может казаться непоследовательным. Рекомендации часто также воспринимаются как нереальные при внедрении их в клиническую практику [706].

Несоблюдение лечебных рекомендаций является еще более важной причиной плохого контроля АД, т.к. оно включает большое количество пациентов, и его связь с сохранением повышенного АД и высоким СС риском была тщательно подтверждена [704-710]. Несоблюдение было классифицировано в «Приостановившие» (пациенты, прекратившие лечение) и «Необязательные» (т.е. пациенты, получающие лечение нерегулярно из-за задержки в приеме лекарств(а) или повторяющихся коротких перерывов в назначенной терапевтической стратегии). Приостановившие лечение представляют более серьезную проблему, т.к. их поведение обычно имеет целенаправленный характер, а, будучи приостановленным, возобновление лечения становится более сложным.

Необязательные пациенты характеризуются более высокой вероятностью перехода в группу приостановивших лечение, поэтому их выявление очень важно.

Плохое соблюдение рекомендаций чрезвычайно часто встречается в отношении изменения образа жизни, но также распространяется и на назначенные препараты, для которых оно развивается довольно быстро: через 6 месяцев у более одной трети, а через год – около половины пациентов могут приостановить исходное лечение; более того, ежедневно 10% пациентов забывают принять лекарство [704,705]. При гипертензии (и других хронических заболеваниях) изучение соблюдения лечебных рекомендаций упрощается электронными методами его измерения и доступностью административных баз данных, предоставляющих информацию для всего населения [709,711].

Было предложено несколько подходов для снижения пассивности врачей, неосведомленности о гипертензии и несоблюдения лечебных рекомендаций. Программы подготовки терапевтов значительно снижают пассивность, хотя, возможно, с меньшим количеством положительных результатов, чем ожидается [712-714]. Также существует мнение, что обеспечение доступности простого, информативного материала в неспециализированной прессе, врачебных кабинетах, аптеках, школах и других публичных местах может иметь положительное влияние на информированность и мотивацию заинтересованных лиц [715]. Упор должен делаться на важность измерения и сообщения показателей АД даже на приемах, не связанных с гипертензией или проблемами СС природы, чтобы сопоставлять информацию о состоянии АД на протяжении лет. Соблюдение рекомендаций по лечению также может быть улучшено благодаря упрощению лечения [716] и использованию самостоятельного измерения домашнего АД [66]; дополнительный положительный эффект может быть достигнут через использование телеметрии для передачи записанных домашних показателей [98, 99]. Поставщики медицинских услуг должны способствовать применению рекомендаций как средства приобщения терапевта к свежим научным данным, а не в основном как инструмента наращивания стоимости. Они также должны поощрять мультидисциплинарный подход к СС профилактике, что может означать, что терапевты будут получать одно и то же поощряющее сообщение из разных источников. Наиболее серьезная попытка системы здравоохранения улучшить диагностический и лечебный аспекты гипертензии была сделана в Великобритании на основе при

нции оплаты по результату, т.е. для поощрения терапевтов, ставящих верный диагноз и назначающих лечение при хронических заболеваниях, включая гипертензию. Влияние на качество и исходы лечения гипертензии неясны. Предварительные данные показали, что внедрение такого подхода ассоциировалось с увеличением мониторинга АД и контроля среди врачей-терапевтов [717], в то время как более поздние отчеты выявили отсутствие данной тенденции. Более того, после внедрения оплаты по результату не было замечено статистически значимых изменений в кумулятивной частоте возникновения крупных, связанных с гипертензией нежелательных исходов или смертности в подгруппах пациентов, уже проходивших или только начавших лечение [718,719].

Список вмешательств, ассоциированных с улучшением соблюдения леченых указаний пациентами, приведен в Таблице 17.

10. УПРАВЛЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хотя существуют явные доказательства, что антигипертензивная терапия имеет защитный эффект (см. раздел 4.1), менее ясно, как ведение пациентов с

Таблица 17. Методы улучшения соблюдения врачебных рекомендаций

На уровне пациента
Информация в сочетании с мотивационными стратегиями (см. Раздел 5.1.6 об отказе от курения).
Групповые сессии (учеба).
Самоконтроль артериального давления.
Самоуправление с простыми пациенто-ориентированными системами.
Сложные вмешательства. ^a
На уровне медикаментозного лечения
Упрощение схемы приема препаратов.
Упаковка с напоминаниями.
На уровне системы здравоохранения
Интенсивный уход (мониторирование, телефонное наблюдение, напоминания, визиты на дом, телемониторинг домашнего артериального давления, социальная поддержка, консультирование при помощи компьютера и упаковка).
Вмешательства, напрямую привлекающие фармацевтов.
Экономические стратегии для улучшения вовлеченности терапевтов в оценку и лечение гипертензии.

^aПочти все вмешательства, отличающиеся долгосрочной эффективностью, были сложными, включая комбинации более удобного ухода, информации, напоминаний, самоконтроля, упрощения, консультирования, семейной терапии, психологических консультаций, кризисных консультаций, а также неавтоматизированное телефонное последующее наблюдение, заместительную терапию, программы на базе рабочих мест и аптек.

гипертензией должно быть организовано и предоставлено населению [720]. Однако нет сомнений, что для эффективного управления болезнью необходим мультидисциплинарный подход. Это значит вовлечение различных поставщиков медицинских услуг [720-722]: врачей-терапевтов, которые должны курировать большинство пациентов с гипертензией; врачей разных специализаций в зависимости от природы гипертензии и сложности в лечении; специально обученных медсестер, которые должны следить за пациентом во время его или ее лечения, и фармацевтов, которые имеют дело с рецептами терапевтов и часто напрямую сталкиваются с проблемами пациентов, отвечают на их вопросы. В идеале все поставщики медицинских услуг должны сотрудничать, чтобы успешно противостоять этому заболеванию. В анализе результатов 13 исследований применение программ по ведению пациентов с данной патологией привело к значительно большему снижению САД и ДАД, чем в контрольной группе. Эффект равнялся примерно 5 мм рт.ст и > 4 мм рт.ст. больший эффект на САД и ДАД соответственно [723].

10.1 Командный подход в управлении болезнью

Существуют большие различия в системах организации здравоохранения по всей Европе, но в большинстве стран гипертензия обычно диагностируется и лечится на уровне врачей-терапевтов. В некоторых странах профильные специалисты занимаются более сложными обследованиями (УЗИ и т.д.) и более сложными случаями в поликлиниках, а в других странах они доступны только в больницах или гипертонических центрах. В небольшом количестве государств специально подготовленные медсестры помогают терапевтам назначать лекарства лицам с повышенным АД, консультировать, выдавать направления к другим врачам и даже на госпитализацию. Однако в большинстве стран медсестры почти не делают обязанности с терапевтами.

Доступно несколько исследований, показывающих, что командный подход может снизить АД на несколько мм рт.ст. больше, чем стандартный [724], с большим снижением САД (около 10 мм рт.ст. – средний показатель) и примерно на 22% лучший показатель контроля АД в мета-анализе 37 сравнений между группами стандартного лечения и при использовании командного подхода [725].

Показаны преимущества командного подхода по сравнению с традиционным подходом, если он объединяет усилия медсестер и/или фармацевтов в поликлинике или жилом районе [724]. Положительное влияние участия фармацевтов и медсестер в

ведении пациентов с гипертензией проявлялось, когда в их задачу входило просвещение пациентов, медицинские и поведенческие консультации, оценка соблюдения врачебных рекомендаций и (для фармацевтов) общение с терапевтом в области терапии, основанной на рекомендациях [724,726,727]. В анализе 33-х РКИ, опубликованных с 2005 по 2009 гг., целевое АД достигалось чаще, когда взаимодействие включало алгоритм поэтапной помощи, воплощаемый медсестрами, а также вовлечение медсестер в телефонное мониторирование пациентов [726,728,729]. Очевидно, командные стратегии предлагают важный потенциальный метод улучшения антигипертензивного лечения по сравнению со стратегиями, в которых участвует только терапевт. Терапевты, медсестры и фармацевты должны входить в состав группы, а врачи-терапевты должны при необходимости обращаться к профильным специалистам, таким как кардиологи, нефрологи, эндокринологи и диетологи. Вклад медсестер может быть особенно важным для внедрения изменений образа жизни, долгосрочное соблюдение которых находится на очень низком уровне. Подробности организации командной работы для управления гипертензией можно найти в недавней публикации ЕОАГ о специализированных центрах (ESH Excellence Centres) [730].

10.2 Способ наблюдения

Наблюдение обычно происходит на основе непосредственного контакта, т.е. во время приема в условиях поликлиники, в кабинете профильного врача или в стационаре. Однако существуют и другие методы осуществления наблюдения, такие как телефонные опросы и продвинутая телемедицина (включая видеоконференции). Телефонные контакты эффективны в изменении поведения пациентов. У них также есть другое потенциальное преимущество – по сравнению с непосредственным контактом [726]: 1) охват пациентов больше, 2) не теряется или теряется совсем мало времени или рабочих часов и 3) контакты могут быть более частыми, шансы своевременно отреагировать на вопросы/беспокойства пациента выше; все это позволяет корректировать лечение и в итоге улучшать соблюдение врачебных рекомендаций. Тем не менее, важно подчеркнуть, что эти новые модели наблюдения не заменяют посещения врача, а, скорее, являются полезным дополнением стратегии установления хороших отношений между пациентом и поставщиками медицинских услуг.

10.3 Роль информационных и коммуникационных технологий

Исследования с использованием коммуникационных технологий показали, что есть много способов, благодаря которым медицинские команды могут общаться с пациентами, с теоретическим преимуществом своевременного и эффективного регулирования планов наблюдения. Телемониторинг домашнего АД является хорошим примером: несколько исследований показали, что электронная передача самостоятельного измерения АД может привести к лучшему соблюдению врачебных рекомендаций и более эффективному контролю АД [677,728,731,732]. Другие примеры включают использование смартфонов, мобильных телефонов, Bluetooth, СМС, личных электронных медицинских карт и интернет-порталов для пациентов, которые нацелены на самостоятельный мониторинг эффективности лечения, соблюдение предписаний врача и обратную связь с медперсоналом. Нужно отметить, однако, что эффективность этих аппаратов не была доказана РКИ; поэтому их преимущество над классическими медицинскими подходами еще должно быть установлено [723, 724, 731-734].

Влияние на управление риском и безопасность информационных и коммуникационных технологий в целом и компьютеризированных систем поддержки принятия решений, в частности, детально анализируется в электронном отчете, опубликованном Европейской комиссией в 2007 году (review.epractice-en/en/library/302671). Отчет утверждает, что эти системы: 1) предотвращают медицинские ошибки и нежелательные явления, 2) обеспечивают быструю реакцию на событие, позволяют отслеживать его и предоставляют обратную связь для анализа, 3) предоставляют информацию, которая может помочь в диагностических и терапевтических решениях и 4) поощряют включение пациента в процесс принятия решения с тем преимуществом, что достигается сотрудничество с ним/ней и соблюдение указаний [735].

Связывание медицинской карты пациента с другими электронными записями (из разных источников, аптек, лабораторий, больниц и страховщиков) может стимулировать развитие специальных инструментов для каждого конкретного пациента, увеличивая его или ее вовлеченность в процесс наблюдения или профилактики и улучшая исходы для здоровья и удовлетворенность пациента. Дальнейшее развитие включает внедрение компьютерных технологий, которое может помочь в процессе принятия решений по управлению высоким АД.

11. ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ И НЕОБХОДИМОСТЬ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основываясь на анализе доказательств, доступных для рекомендаций 2013 года о гипертензии, очевидно, что некоторые терапевтические вопросы все еще открыты и нуждаются в дальнейшем исследовании:

1. Стоит ли назначать антигипертензивное медикаментозное лечение всем пациентам с гипертензией 1 степени при низком и среднем риске?
2. Стоит ли назначать антигипертензивное медикаментозное лечение пожилым пациентам с САД 140-160 мм рт.ст.?
3. Стоит ли назначать медикаментозное лечение пациентам с гипертензией «белого халата»? Можно ли в этом состоянии выделить пациентов, нуждающихся и не нуждающихся в лечении?
4. Стоит ли начинать антигипертензивное медикаментозное лечение при высоком нормальном АД и, если да, то у каких пациентов?
5. Каковы оптимальные показатели офисного АД (т.е. наиболее протективные и безопасные), которых нужно добиваться при лечении в разных демографических и клинических условиях?
6. Имеют ли стратегии лечения, основанные на контроле вне офисного АД, преимущество (уменьшенная клиническая заболеваемость и смертность, меньше лекарств, меньше побочных эффектов) над стратегиями, основанными на традиционном контроле офисного АД?
7. Каковы оптимальные показатели внеофисного (домашнего и амбулаторного) АД, которых необходимо достичь лечением, и должны ли цели быть выше или ниже для пациентов с гипертензией с высоким риском?
8. Добавляет ли центральное АД прогностическую ценность СС явлений у пациентов с гипертензией, получающих и не получающих лечение?
9. Имеют ли инвазивные процедуры лечения резистентной терапии преимущество над лучшими медикаментозными стратегиями, и предоставляют ли они долгосрочный контроль АД и снижения заболеваемости/фатальных явлений?
10. Прогнозируют ли вызванные лечением изменения исход при бессимптомном ПО? Какие измерения (или их комбинация) являются наиболее ценными?
11. Могут ли меры по изменению образа жизни, снижающие АД, уменьшить заболеваемость и

смертность среди пациентов с гипертензией?

12. Усиливает ли вызванное лечением снижение вариабельности суточного АД СС защиту?
13. Уменьшает ли в значительной мере снижение АД СС риск при резистентной гипертензии?

Хотя РКИ остаются золотым стандартом для решения терапевтических вопросов, совершенно ясно, что неразумно ожидать, что эти вопросы могут быть решены в РКИ в обозримом будущем. Выяснение некоторых этих вопросов, например, о снижении СС заболеваемости и фатальных явлений благодаря лечению лиц с гипертензией 1 степени и низким риском ССЗ или уменьшение СС событий благодаря изменению образа жизни, требует исследований, в которых принимают участие тысячи испытуемых в течение долгого периода времени, и может также создать этические проблемы. Другие (например, польза медикаментозного лечения гипертензии «белого халата» или дополнительная прогностическая сила центрального против периферического АД) могут потребовать огромных исследовательских усилий при маленькой перспективной выгоде. Кажется разумным, по крайней мере, в ближайшие пару лет, сосредоточить РКИ на важных (и более доступных) проблемах, например, оптимальном целевом АД, которого нужно достигнуть лечением, показателях АД, при которых нужно начинать лечение, и целевом АД у пожилых пациентов с гипертензией, клиническим снижении заболеваемости и фатальных явлений благодаря новым подходам к лечению резистентной гипертензии и возможной пользе лечения лиц высокой группы риска с высоким нормальным АД. Другие важные вопросы (например, прогностическая сила внеофисного АД и ПО) вполне можно решить, добавив эти измерения в проект некоторых РКИ, запланированных в ближайшем будущем.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

В разработке этого документа принимали участие следующие лица

Научный совет ЕОАГ: Josep Redon (Президент) (Испания), Anna Dominiczak (Великобритания), Krzysztof Narkiewicz (Польша), Peter M. Nilsson (Швеция), Michel Burnier (Швейцария), Margus Viigimaa (Эстония), Ettore Ambrosioni (Италия), Mark Caulfield (Великобритания), Antonio Coca (Испания), Michael Hecht Olsen (Дания), Roland E. Schmieder (Германия), Costas Tsioufis (Греция), Philippe van de Borne (Бельгия).

Комитет практических рекомендаций ЕОК: Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Wix (Нидерланды), Hector Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Республика Чехия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Denis L. Clement (Координатор-рецензент ЕОАГ) (Бельгия), Antonio Coca (Сокоординатор-рецензент ЕОАГ) (Испания), Thierry C. Gillebert (Сокоординатор-рецензент ЕОК) (Бельгия), Michal Tendera (Сокоординатор-рецензент ЕОК) (Польша), Enrico Agabiti Rosei (Италия), Ettore Ambrosioni (Италия), Stefan D. Anker (Германия), Johann Bauersachs (Германия), Jana Brguljan Hitij (Словения), Mark Caulfield (Великобритания), Marc De Buyzere (Бельгия), Sabina De Geest (Швейцария), Genevieve Anne Derumeaux (Франция), Serap Erdine (Турция), Csaba Farsang (Венгрия), Christian Funck-Brentano (Франция), Vjekoslav Gerc (Босния и Герцеговина), Giuseppe Germane (Италия), Stephan Gielen (Германия), Herman Haller (Германия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Jens Jordan (Германия), Thomas Kahan (Швеция), Michel Komajda (Франция), Dragan Lovic (Сербия), Heiko Mahrholdt (Германия), Michael Hecht Olsen (Дания), Jan Ostergren (Швеция), Gianfranco Arati (Италия), Joer Perk (Швеция), Jorge Polonia (Португалия), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Lars Ryden (Швеция), Yuriy Sirenko (Украина), Alice Stanton (Ирландия), Harry Struijker-Boudier (Нидерланды), Costas Tsioufis (Греция), Philippe van de Borne (Бельгия), Charalambos Vlachopoulos (Греция), Massimo Volpe (Италия), David A. Wood (Великобритания).

Прочие организации: Ассоциации ЕОК: Ассоциации по сердечной недостаточности, Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации, Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации, Европейская ассоциация сердечного ритма. Рабочие группы ЕОК: Гипертензия и сердце, Сердечно-сосудистая фармакология и лекарственная терапия. Советы ЕОК:

Сердечно-сосудистое первичное наблюдение, Сердечно-сосудистое сестринство и схожие профессии, Кардиологическая практика.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Членство участников рабочей группы

Giuseppe Mancia (Председатель)¹, Robert Fagard (Председатель)², Krzysztof Narkiewicz (Сокоординатор раздела)³, Josep Redon (Сокоординатор раздела)⁴, Alberto Zanchetti (Сокоординатор раздела)⁵, Michael Bohm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen, Stephane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ruilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes I, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waeber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgium; ³Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ⁷General Practice and Family Healthcare, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic Centre; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹¹Cardioangiopathy with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Naples, Italy; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; ¹³Department of Social- and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Sweden; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, UK and Department of Cardiovascular Medicine, University of Munster, Germany; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmö, Sweden; ¹⁹Hypertension

Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Germany; ²¹Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norway; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Universite de Lorraine and CHU, Nancy, France.

Ограничение ответственности

Содержание этих рекомендаций европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы только для личного и образовательного использования. Коммерческое использование запрещено. Ни один из разделов рекомендаций ЕОК не может быть переведен или воспроизведен в любой форме без письменного разрешения ЕОАГ или ЕОК. Разрешение может быть получено после предоставления письменной заявки в ЕОАГ или ЕОК.

Рекомендации ЕОАГ/ЕОК представляют взгляды ЕОАГ и ЕОК и были составлены после тщательной оценки доступных во время написания доказательств. Работники сферы здравоохранения поощряются за принятие их во внимание при вынесении клинических решений. Однако эти рекомендации не отменяют личную ответственность медработников за вынесение адекватных решений в обстоятельствах каждого конкретного пациента, при консультации с этим пациентом или, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход за пациентом. Также обязанностью медработника является проверка правил и ограничений, применяемых к лекарствам и приборам, во время их назначения.

БЛАГДАРНОСТИ

Особая благодарность выражается миссис Кларе Синсх и миссис Донателле Михалич за их вклад.

Белорусская Лига по борьбе с высоким артериальным давлением является официальным дочерним обществом ЕОГ (Affiliated Society) получила официальное разрешение на перевод и распространение данных Рекомендаций.

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

- Mancia *et al.* Mancia *et al.* 1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *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.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen 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.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki 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.
- 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.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S–10S.
- Thomas F, Rudnicki 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.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52:570–583.
- 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.
- 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.
- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:623–629.

24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysoshoou 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, Ujic-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 control of hypertension 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 cross-sectional 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. Age and 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. Kasterinen 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 gene-environment 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 of 10-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, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:905–914.
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 Malmö 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, Rudnicki 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 Society of Hypertension Working Group on 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, Ombroni 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. Ombroni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16:733–738.
 74. Stenhem 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, Hoshida S, Hoshida 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, Chatzivilastou 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 of death 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, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852–857.
 98. Parati G, Ombroni 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, Santucci C, Ombroni 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. Segà 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, Segà 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, Battie 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 Society of Hypertension*. 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, Arseneault 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 rest and 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 hypertension 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 electrocardiographic 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, 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. Reichel 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. Tsifoulis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doulas 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. *JACC Cardiovasc 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/E0 ratio 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 nonischemic 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 Lacidipine 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 not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
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, Tiropeano 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, van der 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 postexercise 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, Muijsan 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, Sambucetti G, Schuijff 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, Mahmoodi 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 estimated 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 Vasc 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, Dahlöf 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. nonmydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *SAfr Med J* 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 EJ, 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, Knudsen MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the 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. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288:67–74.
 254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, et al. Cerebral white 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, MacMahon 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 Framingham 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 <140 mmHg 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? 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 perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
 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 Engl 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, Swaminathan 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. Ogiwara 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 SC, 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. Reboli 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 control for 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; 345:861–869.
 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, Dahlöf 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. Oviagele 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 from the 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 metaanalyses 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-month results 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, MacGregor 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. *N Engl J Med* 2010; 362:590–599.
 348. He FJ, MacGregor 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. Cobiaci 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 adherence to the 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 Engl 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 alone 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. *Arch Intern 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; 19:15–160.
 375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, 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 in the 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 for smoking 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 metaanalysis. *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 of randomised 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 betablockers 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, Dahlöf 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-analysis 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 Inhibitors and 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 (ASCOT-BPLA) 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. Angiotensinreceptor 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 angiotensin converting angiotensin converting 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. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1120–1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardioresenal 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 within individual 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 J Med* 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, Ekblom 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 in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.
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 RC, 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, Ekblom 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 metaanalysis. *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 drug treatment 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. Athobari 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. *Fertility and 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 guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1404-1423.
 496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in 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 of hormone 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 of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147-3197.
 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-Smith 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 hospitalization that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011; 42:2564-2570.
 502. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246-254.
 503. Duley L, Henderson-Smith 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 of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: 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 of preeclampsia 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 of cardiovascular 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, Jégo 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. Mancía 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 of type 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 Weerd 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, Agustí 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, Kōta 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, atherapeutic target for cardiovascular protection 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. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu 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, placebo-controlled, 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 for treatment 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 (INdividualData 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 (HYVETCOG): 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 hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009; 40:2219–2221.
 552. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011; 123:266–273.
 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: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59:198–204.
 563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Gikova 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, Omai 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, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf 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 Candesartan 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 EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival 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, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1034–1042.
 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. *N Engl 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 metaanalysis. *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. Clinical features of 8295 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. Yakovlevich 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. Václavík J, Sedlak R, Plachy M, Navrátil 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, double-blind, 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 long-term 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-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity 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–E1704; 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 catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1271–1277.
622. Esler M, Lambert G, Jennings 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 interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:837–841.
632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch 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 antihypertensive 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. Double-blind, randomized study comparing 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, Amarencu 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 lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–1158.
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, Bhalra 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. Amarencu 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 sulphonylureas or 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, Abaira 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, Abaira 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 patient-centred 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/ehi108.
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 interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn- Home study. *Hypertension* 2010; 55:1346–1351.
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 control of hypertension (TASMIN2): 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 metaanalysis. *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. DASH Sodium 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? *J Am 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, Painsi 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. Gerds 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, Dahlöf 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, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, Das Mahapatra P, Gao L, Wiegelsbauer K, Bots ML, Thompson SG. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2010; 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 control of 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 of cardiovascular 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, Listerri 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 low-density 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 drug treatments: 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 of pay-for-performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay-for-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 illness which 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, Suttrop 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 of team-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. Canzanella VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team 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 TeleBPCare 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.