

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

## **АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ**

**Клінічна настанова**

2017

### Робоча група з оновлення настанови

Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Божко Ляна Іванівна	заступник головного лікаря з організаційно-методичної роботи Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва
Гідзинська Ірина Миколаївна	завідувач консультативно-діагностичного центру (КДЦ), терапевтичного відділення КДЦ Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.м.н.;
Волобуєва Зоя Василівна	лікар-інтерніст м. Брізбен Австралія Член Української асоціації сімейної медицини;
Клименко Ліліана Вікторівна	доцент кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Корж Олексій Миколайович	завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н. професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Матвієць Людмила Григорівна	асистент кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Мороз Галина Зотівна	професор кафедри військової загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії МО України, головний науковий співробітник Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.м.н., професор;
Радченко Ганна Дмитрівна	провідний науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, д.м.н.;
Сіренко Юрій Миколайович	завідувач відділу симптоматичних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор;

Степаненко Алла Василівна	професор кафедри організації медичного забезпечення збройних сил Української військово-медичної академії МЗС України, д.м.н., професор;
Тарнавська Олена Олексіївна	завідувач амбулаторії №4 - сімейний лікар Комунального некомерційного підприємства "Центр первинної медико-санітарної допомоги" Печерського району м. Києва, аспірант кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика;
Титова Тетяна Анатоліївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Хімійон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Швець Олег Віталійович	доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.м.н., доцент.

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», ст.н.с., к.м.н.;
Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Нетяженко Нонна Василівна	провідний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», д.м.н.;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом  
**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних  
настанов)



**Рецензенти:**

Приступа Людмила  
Никодимовна      завідувач кафедри внутрішньої медицини післядипломної  
освіти Сумського державного університету, д.м.н., професор;

Жарінова  
Вікторія  
Юрїївна      науковий куратор кардіологічного відділення Державної  
установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова  
Національної академії медичних наук України», д.м.н.,  
професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2020 рік**

## Перелік скорочень

АВ	–	атріовентрикулярний
АГ	–	артеріальна гіпертензія
АТ	–	артеріальний тиск
АК	–	антагоніст кальцію
АКШ	–	аортокоронарне шунтування
АПФ	–	ангіотензинперетворюючий фермент
А/Р	–	відношення альдостерону до реніну
АСК	–	ацетилсаліцилова кислота
ББ	–	бета-блокатор
БРА	–	блокатор рецепторів ангіотензину
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛШ	–	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
(Д)АМАТ	–	(добове) амбулаторне моніторування артеріального тиску
ДМАТ	–	домашнє моніторування артеріального тиску
ДПП-4	–	діпептидилпептидаза-4
ІПАГ НАМН України	–	Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України
ЕКГ	–	електрокардіограма
ЗГТ	–	замісна гормональна терапія
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІОЛП	–	індекс обсягу лівого передсердя
ІСАГ	–	ізольована систолічна АГ
КІМ	–	комплекс інтима-медія
КЗС	–	коронарне захворювання серця
КСХН	–	кінцева стадія хвороби нирок
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛШ	–	лівий шлуночок/лівошлуночкова;
ГПІ	–	гомільково-плечовий індекс
МЛЖ	–	маса лівого шлуночка
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ОК	–	оральний контрацептив
УПА	–	ураження периферичних артерій
ППТ	–	площа поверхні тіла
РАА	–	ренін-ангіотензин-альдостерон
РАС	–	ренін-ангіотензинова система
РКД	–	рандомізовані контрольовані дослідження
рШКФ	–	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САТ	–	систолічний артеріальний тиск
СОАС	–	синдром обструктивного апное-гіпноное сну
СС(З)	–	серцево-судинне (захворювання)
ТІА	–	транзиторна ішемічна атака–
ТСХН	–	термінальна стадія хвороби нирок
ФВ	–	фракція викиду

ФР	–	фактор ризику
XXH	–	хронічна хвороба нирок
ЦД	–	цукровий діабет
ЧКВ	–	черезшкірне коронарне втручання
ШПХ	–	швидкість пульсової хвилі
ABCD	–	дослідження щодо належного контролю тиску при діабеті
ACCESS	–	дослідження виживання при призначенні кандесартану цилексетилу в гострому періоді інсульту
ACCOMPLISH	–	дослідження щодо запобігання серцево-судинних подій на комбінованій терапії у хворих систолічною гіпертензією
ACCORD	–	дослідження активного контролю серцево-судинного ризику при діабеті
ACTIVE I	–	дослідження клопідогрелю та ірбесартану для профілактики судинних подій при фібриляції передсердь
ADVANCE	–	дослідження активного контролю діабету і судинної патології: контрольована оцінка Претеракса і діамікрон-МВ
AHEAD	–	дослідження заходів з підтримки здоров'я при діабеті;,,,,;
ALLHAT	–	дослідження антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії в профілактиці інфаркту міокарда
ALTITUDE	–	дослідження аліскірена при діабеті 2 типу з оцінкою кардіоренальних кінцевих точок
ANTIPAF	–	дослідження антагоніста ангіотензину II при пароксизмальній фібриляції передсердь
APOLLO	–	рандомізоване контрольоване дослідження аліскірена в профілактиці основних серцево-судинних подій у літніх людей
ARIC	–	територіальне дослідження ризику атеросклерозу
ASCOT	–	англо-скандинавське дослідження серцевих подій
ASCOT-LLA	–	англо-скандинавське дослідження серцевих подій, група гіполіпідемічної терапії
ASTRAL	–	дослідження ангіопластики і стентування при ураженні ниркової артерії
CAPP	–	дослідження профілактики за допомогою каптоприлу
CAPRAF	–	дослідження кандесартана в профілактиці рецидиву фібриляції передсердь
CHNIPS	–	дослідження з контролю гіпертензії відразу ж після інсульту
CKD-EPI	–	група, яка співпрацює з епідеміології хронічної хвороби нирок
CONVINCE	–	дослідження впливу верапамілу на серцево-судинні кінцеві точки
DASH	–	дослідження дієтичних підходів до лікування гіпертензії
DCCT	–	дослідження контролю діабету та ускладнень;
DIRECT	–	дослідження кандесартана при діабетичній ретинопатії
EAS	–	Європейське товариство атеросклерозу
EASD	–	Європейська асоціація з вивчення діабету
ELSA	–	Європейське дослідження лацидипіну при атеросклерозі
ESC	–	Європейське кардіологічне товариство
ESH	–	Європейське товариство з гіпертензії
EXPLOR	–	комбінація амлодипіну з валсартаном знижує центральний систолічний артеріальний тиск більш ефективно, ніж комбінація

	атенололу з амлодипіном
FDA	– Управління продуктами харчування і лікарськими засобами США
FEVER	– дослідження зниження частоти подій при лікуванні фелодипіном
GISSI-AF	– дослідження італійської групи з оцінки виживаності після інфаркту міокарда з фібриляцією передсердь
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
HOPE	– дослідження з профілактики серцевих результатів
HOT	– дослідження оптимальної терапії гіпертензії
HYVET	– дослідження гіпертензії у дуже старих пацієнтів
INTERHEART	– дослідження впливу потенційно модифікуючих факторів ризику інфаркту міокарда в 52 країнах
INVEST	– Міжнародне дослідження верапамілу МВ/Т і трандолапріла
I-PRESERVE	– дослідження ірбесартану при серцевій недостатності зі збереженою систолічною функцією
JNC	– Об'єднаний національний комітет
JUPITER	– інтервенційне дослідження розувастатину для обґрунтування застосування статинів з метою первинної профілактики
LIFE	– дослідження впливу лозартану на зниження частоти кінцевих точок у хворих гіпертензією
MDRD	– дослідження модифікації харчування при хворобі нирок
MRFIT	– дослідження з корекції множинних факторів ризику
NORDIL	– Північне інтервенційне дослідження дилтіазему
ONTARGET	– дослідження глобальних кінцевих точок при продовженні монотерапії телмісартаном і в комбінації з раміприлом
PATHS	– дослідження з профілактики та терапії гіпертензії
PPAR	– пероксисомні проліфератор-активуючі рецептори
PREVEND	– профілактика термінального ураження нирок і судин
PROFESS	– режим превентивної терапії для ефективної профілактики вторинних інсультів
PROGRESS	– дослідження протективної дії периндоприлу щодо повторних інсультів
ROADMAP	– рандомізоване дослідження профілактики мікроальбумінурії при діабеті за допомогою олмесартану
SCAST	– дослідження блокатора рецепторів до ангіотензину кандесартана для лікування гострого інсульту
SCOPE	– дослідження когнітивних функцій і прогнозу у літніх осіб
SCORE	– систематична оцінка коронарного ризику
SHEP	– програма з систолічної гіпертензії у осіб літнього віку
STOP	– шведські дослідження у літніх хворих на гіпертензію
STOP-2	– друге шведське дослідження у літніх хворих на гіпертензію
SYSTCHINA	– китайське дослідження систолічної гіпертензії у літніх осіб
SYSTEUR	– Європейське дослідження систолічної гіпертензії
TRANSCEND	– рандомізована оцінка телмісартана у хворих серцево-судинними захворюваннями, що не переносять інгібітори АПФ
UKPDS	– Британське проспективне дослідження діабету
VADT	– дослідження діабету ветеранської адміністрації
VALUE	– дослідження тривалої антигіпертензивної терапії валсартаном

## Зміст

Передмова робочої групи з оновлення та адаптації клінічної настанови. синтез даних

1. Введення
  - 1.1. Принципи
  - 1.2. Нові аспекти
2. Епідеміологічні аспекти
  - 2.1 Зв'язок артеріального тиску з ураженням серцево-судинної системи і нирок
  - 2.2 Визначення та класифікація гіпертензії
  - 2.3 Поширеність гіпертензії
  - 2.4 Гіпертензія і загальний серцево-судинний ризик
    - 2.4.1 Оцінка загального серцево-судинного ризику
    - 2.4.2 Обмеження
    - 2.4.3 Резюме рекомендацій по оцінці загального серцево-судинного ризику
3. Діагностичне обстеження
  - 3.1 Вимірювання артеріального тиску
    - 3.1.1 Артеріальний тиск, виміряний в кабінеті лікаря або клініці
    - 3.1.2 Артеріальний тиск, виміряний поза офісом
    - 3.1.3 Ізольована офісна гіпертензія (або «гіпертензія білого халата») і маскована гіпертензія (або ізольована амбулаторна гіпертензія)
    - 3.1.4 Клінічні показання до амбулаторного вимірювання артеріального тиску
    - 3.1.5 Артеріальний тиск під час фізичного навантаження і лабораторного стресу
    - 3.1.6 Центральний артеріальний тиск
  - 3.2 Медичний анамнез
  - 3.3 Фізикальне обстеження
  - 3.4 Короткий огляд рекомендацій по вимірюванню артеріального тиску, збору анамнезу та фізикального обстеження
  - 3.5 Лабораторне та інструментальне обстеження
  - 3.6 Генетичні дослідження
  - 3.7 Виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней
    - 3.7.1 Серце
    - 3.7.2 Кровоносні судини
    - 3.7.3 Нирки
    - 3.7.4 Дослідження очного дна
    - 3.7.5 Головний мозок
    - 3.7.6 Клінічне значення та обмеження
    - 3.7.7 Резюме рекомендацій з виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней, серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок
  - 3.8 Виявлення вторинної гіпертензії
4. Підходи до лікування
  - 4.1 Докази необхідності терапевтичного зниження високого артеріального тиску
  - 4.2 Коли починати медикаментозну антигіпертензивну терапію



- 4.2.1 Попередні рекомендації
- 4.2.2 Гіпертензія 2 і 3 ступеня і гіпертензія 1 ступеня високого ризику
- 4.2.3 Гіпертензія 1 ступеня низького і середнього ризику
- 4.2.4 Ізольована систолічна гіпертензія у молодих
- 4.2.5 Гіпертензія 1 ступеня у літніх осіб
- 4.2.6 Високий нормальний артеріальний тиск
- 4.2.7 Резюме рекомендацій за призначенням антигіпертензивної медикаментозної терапії
- 4.3 Цільові показники артеріального тиску
  - 4.3.1 Значення, дані в попередніх рекомендаціях
  - 4.3.2 Хворі на гіпертензію низького і середнього ризику
  - 4.3.3 Гіпертензія у осіб похилого та старечого віку
  - 4.3.4 Пацієнти високого ризику
  - 4.3.5 Порівняння концепції «чим нижче, тим краще» і J-подібної кривої
  - 4.3.6 Докази вибору цільових значень АТ, отриманих в дослідженнях ураження органів-мішеней
  - 4.3.7 Порівняння цільових значень АТ в клініці, в домашніх умовах і при амбулаторному моніторингу
  - 4.3.8 Резюме рекомендацій по цільовим значенням АТ у хворих гіпертензією
- 5. Підходи до лікування
  - 5.1 Зміна способу життя
    - 5.1.1 Обмеження споживання солі
    - 5.1.2 Помірне споживання алкоголю
    - 5.1.3 Інші зміни харчування
    - 5.1.4 Зниження маси тіла
    - 5.1.5 Регулярні фізичні навантаження
    - 5.1.6 Відмова від куріння
    - 5.1.7 Резюме рекомендацій щодо впровадження зміни в способі життя
  - 5.2 Медикаментозна терапія
    - 5.2.1 Вибір антигіпертензивних препаратів
    - 5.2.2 Монотерапія та комбінована терапія
    - 5.2.3 Резюме рекомендацій з тактики лікування та вибору препаратів
- 6. Підходи до лікування в особливих ситуаціях
  - 6.1 «Гіпертензія білого халата»
  - 6.2 Маскована гіпертензія
  - 6.3 Хворі похилого та старечого віку
  - 6.4 Молоді хворі
  - 6.5 Жінки
    - 6.5.1 Оральні контрацептиви
    - 6.5.2 Замісна гормональна терапія
    - 6.5.3 Вагітність
    - 6.5.4 Віддалені серцево-судинні ускладнення гестаційної гіпертензії
    - 6.5.5 Резюме рекомендацій з тактики лікування гіпертензії у жінок
  - 6.6 Цукровий діабет
  - 6.7 Метаболічний синдром
  - 6.8 Обструктивне апное сну

- 6.9 Діабетична і недіабетична нефропатія
  - 6.9.1 Резюме рекомендацій з тактики лікування хворих гіпертензією з нефропатією
  - 6.9.2 Хронічна хвороба нирок 5D стадії (термінальна)
- 6.10 Цереброваскулярна хвороба
  - 6.10.1 Гострий інсульт
  - 6.10.2 Інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі
  - 6.10.3 Когнітивна дисфункція і вогнища в білій речовині головного мозку
  - 6.10.4 Резюме рекомендацій з тактики лікування хворих гіпертензією і цереброваскулярної хворобою
- 6.11 Хвороби серця
  - 6.11.1 Ішемічна хвороба серця
  - 6.11.2 Серцева недостатність
  - 6.11.3 Фібриляція передсердь
  - 6.11.4 Гіпертрофія лівого шлуночка
  - 6.11.5 Резюме рекомендацій з тактики лікування хворих гіпертензією із захворюваннями серця
- 6.12 Атеросклероз, артеріосклероз і ураження периферичних артерій
  - 6.12.1 Атеросклероз сонних артерій
  - 6.12.2 Підвищена жорсткість артерій
  - 6.12.3 Ураження периферичних артерій
  - 6.12.4 Резюме рекомендацій з тактики лікування хворих гіпертензією з атеросклерозом, артеріосклерозом і поразкою периферичних артерій
- 6.13 Статева дисфункція
- 6.14 Резистентна гіпертензія
  - 6.14.1 Стимуляція барорецепторів каротидного синуса
  - 6.14.2 Денервації нирок
  - 6.14.3 Інші інвазивні підходи
  - 6.14.4 Динамічне спостереження при резистентної гіпертензії
  - 6.14.5 Резюме рекомендацій з тактики лікування хворих з резистентною гіпертензією
- 6.15 Злоякісна гіпертензія
- 6.16 Гіпертонічний криз і невідкладні стани
- 6.17 Періопераційне ведення гіпертензії
- 6.18 Реноваскулярна гіпертензія
- 6.19 Первинний гіперальдостеронізм
- 7. Корекція супутніх факторів ризику
  - 7.1 Гіполіпідемічні препарати
  - 7.2 Антитромбоцитарна терапія
  - 7.3 Лікування гіперглікемії
  - 7.4 Короткий огляд рекомендацій щодо корекції факторів ризику, асоційованих з гіпертензією
- 8. Динамічне спостереження
  - 8.1 Динамічне спостереження хворих з гіпертензією
  - 8.2 Динамічне спостереження осіб з високим нормальним АТ і з «гіпертензією білого халата»

- 8.3 Підвищення артеріального тиску на контрольних візитах
- 8.4 Постійне виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней
- 8.5 Чи можна знизити дози або скасувати антигіпертензивні препарати?
- 9. Поліпшення контролю артеріального тиску при гіпертензії
- 10. Комплексне ведення гіпертензії як захворювання
  - 10.1 Бригадний підхід до ведення захворювання
  - 10.2 Способи надання медичної допомоги
  - 10.3 Роль інформаційних та комунікативних технологій
- 11. Прогалини в доказах і необхідність подальших досліджень
- 12. Список літератури

## ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОНОВЛЕННЯ (2017) КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) проходять лікування в амбулаторних (поліклінічних) медичних закладах. Світовий досвід, узагальнений ВООЗ, свідчить про те, що своєчасна діагностика, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, своєчасне призначання адекватної медикаментозної терапії, залучення до участі в процесі лікування пацієнта та членів його родини затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності. Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта і досягнення успіхів у контролі АТ серед населення країни в цілому значною мірою залежить від узгодженості дій лікарів загальної практики – сімейної медицини та лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, що забезпечує єдиний діагностичний і лікувальний підхід. Саме це завдання робоча група розглядала як основу при підготовці клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія».

### Синтез настанови

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» як джерела доказової інформації про найкращу медичну практику, були затверджені наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012. З цього часу вийшла оновлена версія клінічної настанови з ведення АГ Європейського товариства з гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2013 ESH/ESC) та ряд інших настанов, зокрема, КН Американського товариства гіпертензії і Міжнародного товариства з гіпертензії (2013 ASH/ISH), якими було внесено зміни та уточнення у деякі положення щодо діагностики та лікування АГ. Саме це стало приводом для оновлення в Україні КН «Артеріальна гіпертензія» та подальшої адаптації положень КН до організаційних, управлінських особливостей та фінансових можливостей системи охорони здоров'я України.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013**. Крім того, робоча група також використала інші третинні джерела доказової медицини та окремі положення клінічних настанов, що розроблені в останні роки, зокрема:

1. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).

Організації, що займаються створенням клінічних настанов, приділяють велику увагу проблемі їх впровадження. З цією метою створюють настанови не тільки для медичного персоналу, але і для всіх учасників процесу надання медичної допомоги, в тому числі, для менеджерів та пацієнтів. За аналогією до клінічної настанови NICE «CG 127 Hypertension: understanding NICE guidance», нами створено та пропонується до використання лікарями інформаційні матеріали для пацієнта з АГ, який наведений у Додатку 1 до адаптованої клінічної настанови і можуть бути використані для підвищення поінформованості цієї категорії хворих. Крім того, у Додатку 2 до даної

клінічної настанови наводиться орієнтовна програма індивідуальних або групових занять для пацієнтів з АГ – «Школа пацієнта з АГ».

Запропонована оновлена клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних заСАТ медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

Представлена клінічна настанова має бути переглянута мультидисциплінарною робочою групою не пізніше 2020 р.

## 1. ВСТУП

### 1.1 Принципи

Рекомендації з артеріальної гіпертензії (АГ) від 2013 року, розроблені Європейським товариством гіпертензії (ESH) та Європейським кардіологічним товариством (ESC), є продовженням рекомендацій, випущених спільно двома цими організаціями в 2003 і в 2007 рр. [1,2]. Публікація нового документа через 6 років після попереднього представляється своєчасною, тому що за цей час були проведені важливі дослідження, опубліковано багато нових даних, як по діагностиці, так і з лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ), що продиктувало необхідність уточнень, модифікації і розширення колишніх рекомендацій.

Рекомендації ESH/ESC 2013 року і раніше відповідають певним фундаментальним принципам, які лягли в основу рекомендацій 2003 і 2007 рр. А саме: (I) рекомендації ґрунтуються на адекватно виконаних дослідженнях, знайдених в ході всебічного аналізу літератури, (II) найбільш пріоритетними вважати дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і метааналізів таких досліджень, але не нехтувати (особливо при обговоренні питань діагностики) результатами обсервацій та інших досліджень належної наукової якості, і (III) відповідно до рекомендацій ESC вказувати клас наукових доказів і рекомендацій з основних питань діагностики та лікування, як це зроблено в європейських рекомендаціях з іншим захворюванням (таблиця 1 і 2). Хоча в рекомендаціях 2003 і 2007 рр. цього не було, в даний час вказувати клас конкретної рекомендації та рівень її доказовості вважається дуже важливим, оскільки це дає зацікавленому читачеві якусь стандартизовану основу, що дозволяє порівнювати стан наукового знання в різних областях медицини. Крім того, було вирішено, що за допомогою такого підходу можна ефективніше звертати увагу лікарів на ті рекомендації, які ґрунтуються тільки на думці експертів, але не на доказових даних. У медицині це зустрічається не так вже рідко, тому що з багатьох питань повсякденної медичної практики достовірних наукових даних не існує. Внаслідок цього деякі рекомендації вимушено виникають з міркувань здорового глузду і особистого клінічного досвіду - хоча і те, і інше може бути помилковим. Розуміння цього допоможе не сприймати рекомендації як імперативні і сприятиме проведенню досліджень з тими аспектами гіпертензії, де превалюють думки, але не доказові дані. Четвертий принцип, що відповідає освітній меті, полягає в наданні великої кількості таблиць і наборів чітких рекомендацій, до яких лікарі змогли б просто і швидко звертатися в повсякденній практиці.

Європейські члени робочої групи, які відповідали за рекомендації з АГ від 2013, були призначені ESH і ESC з урахуванням їх визнаної кваліфікації та відсутності суттєвих конфліктів інтересів [довідки про декларації інтересів можна подивитися на вебсайті ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) і ESH ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org))]. Кожному члену групи було дано конкретне завдання з написання певного розділу, який далі розглядався трьома координаторами, а потім - двома головами, один - від ESH, а інший - від ESC. Підсумковий текст розробляли приблизно протягом 18 місяців, коли члени робочої групи кілька разів збиралися і в періоди між засіданнями вели інтенсивне листування один з одним. Перед публікацією даний документ був двічі розглянуто 42 європейськими фахівцями, половина з яких була обрана ESH, половина - ESC. Таким

чином, можна з упевненістю стверджувати, що випущені в 2013 році рекомендації ESH/ESC по АГ практично повністю відображають сучасний стан проблеми. Витрати на проведення засідань та іншу роботу були поділені між ESH і ESC.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Класи рекомендацій	Визначення	Запропоноване формулювання
Клас I	Дані та/або загальна згода, що конкретний метод лікування або процедура корисна, ефективна, має переваги	Рекомендується / показаний
Клас II	Суперечливі дані та/або розбіжність думок про користь/ ефективність конкретного методу лікування або процедури	
Клас IIa	Більшість даних/думок говорить про користь/ ефективність	Доцільно застосовувати
Клас IIb	Дані/думки не настільки переконливо говорять про користь/ефективність	Можна застосовувати
Клас III	Дані та/або загальна згода, що конкретний метод лікування або процедура не є корисною чи ефективною, а в деяких випадках можуть приносити шкоду	Не рекомендується

Таблиця 2. Рівні доказовості.

Рівень доказовості А	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень доказовості В	Дані одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості С	Узгоджена думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри

### 1.2. Нові аспекти.

У зв'язку з появою нових даних у декількох аспектах діагностики та лікування АГ, справжні рекомендації у багатьох відношеннях відрізняються від попередніх [2]. Далі перераховані деякі найбільш важливі відмінності. по гіпертензії і контролю

1. Епідеміологічні дані АГ в країнах Європи.
2. Посилення прогностичного значення домашнього моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та його ролі в діагностиці та лікуванні гіпертензії, на додаток до добового амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ).
3. Оновлення даних про прогностичне значення нічного АТ, «гіпертензії білого халата» і маскованої гіпертензії.
4. Посилення акценту на облік величини АТ, серцево-судинних факторів ризику, безсимптомного ураження органів-мішеней і клінічних ускладнень для оцінки загального серцево-судинного ризику.

5. Оновлення даних про прогностичне значення безсимптомного ураження органів-мішеней, включаючи серце, кровоносні судини, нирки, очі і головний мозок.
6. Перегляд ризику надлишкової маси тіла та цільового значення індексу маси тіла (ІМТ) при АГ.
7. АГ у пацієнтів молодого віку.
8. Початок антигіпертензивної терапії. Підвищення доказовості критеріїв і утримання від медикаментозної терапії при високому нормальному АГ.
9. Цільові значення для терапії АГ. Підвищення доказовості критеріїв та уніфіковані цільові значення систолічного артеріального тиску (САТ) (<140 мм. рт.ст.) у пацієнтів з групи як з високим, так і з низьким серцево-судинним ризиком.
10. Вільний підхід до початкової монотерапії, без будь-якого ранжирування препаратів.
11. Переглянута схема бажаних комбінацій з двох препаратів.
12. Нові алгоритми терапії для досягнення цільового АГ.
13. Розширений розділ по тактиці лікування в особливих ситуаціях.
14. Виправлені рекомендації з лікування гіпертензії у хворих похилого та старечого віку.
15. Медикаментозна терапія осіб старше 80 років.
16. Особлива увага до резистентної АГ і новим підходам до її лікування.
17. Посилення уваги до терапії з урахуванням ураження органів-мішеней.
18. Нові підходи до постійної терапії АГ.

## 2. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

### 2.1 Зв'язок артеріального тиску з ураженням серцево-судинної системи і нирок

Зв'язок між значенням АГ і серцево-судинними, нирковими ускладненнями і смертністю вивчався у великій кількості досліджень [3]. Їх результати, докладно описані в рекомендаціях ESH/ESC 2003 і 2007 рр. [1,2], можна коротко узагальнити наступним чином:

1. Офісний АГ знаходиться в незалежному безперервному зв'язку з частотою ряду серцево-судинних подій [інсульту, інфаркту міокарда, раптової смерті, серцевої недостатності і периферичним ураженням артерій (ПУА)], а також з термінальною стадією хвороби нирок (ТСХН) [3-5]. Це вірно для всіх вікових та етнічних груп [6,7].

2. Цей зв'язок з АГ починається з високих значень і триває до відносно низьких значень – 110-115 мм.рт.ст. для САТ і 70-75 мм.рт.ст. для діастолічного АГ (ДАТ). У осіб старше 50 років САТ виявляється кращим предиктором клінічних подій, ніж ДАТ [8,9]. За наявними повідомленнями, у осіб похилого та старечого віку можливу додаткову прогностичну роль відіграє пульсовий тиск (різниця між САТ і ДАТ) [10]. Про це говорить також особливо високий серцево-судинний ризик у пацієнтів з підвищеним САТ і нормальним або низьким ДАТ [ізолювана систолічна АГ (ІСАГ)] [11].

3. У безперервному зв'язку з клінічними подіями знаходяться також значення АГ, виміряні поза офісом, наприклад, отримані в ході ДМАТ і АМАТ (див. розділ 3.1.2).



4. Взаємозв'язок серцево-судинної захворюваності та смертності змінюється в залежності від наявності інших супутніх серцево-судинних факторів ризику. Метаболічні фактори ризику при високому АТ зустрічаються частіше, ніж при низькому [12,13].

### 2.2 Визначення та класифікація гіпертензії

Безперервний характер зв'язку між АТ і серцево-судинними та нирковими подіями ускладнює вибір чіткої межі серед значень АТ, яка відділяла б нормотонію від гіпертензії. Це тим більше важко через те, що в загальній популяції розподіл значень САТ і ДАТ носить унімодальний характер [14]. Однак на практиці межі значення АТ використовуються завжди - як для спрощення діагностики, так і для прийняття терапевтичних рішень. Рекомендована класифікація, в порівнянні з рекомендаціями ESH/ESC 2003 і 2007 рр., не змінилася (таблиця 3). АГ визначається як значення САТ > 140 мм.рт.ст. та / або ДАТ > 90 мм.рт.ст. Це підтверджується даними РКД про користь терапевтичного зниження АТ, починаючи з цих показників (див. Розділи 4.1 і 4.2). У осіб молодого, середнього і літнього віку застосовується однакова класифікація, а для дітей і підлітків, у яких дослідження інтервенційного типу не проводилися, прийняті інші критерії, засновані на процентилях. Детальний опис класифікації АТ у хлопчиків і дівчаток в залежності від віку і зростання можна знайти у звіті ESH з діагностики, обстеження та лікування високого артеріального тиску у дітей та підлітків [15].

### 2.3 Поширеність гіпертензії

Порівняльних даних за поширеність АГ і часову динаміку показників АТ в різних країнах Європи небагато [16]. В цілому, поширеність АГ знаходиться в діапазоні 30-45% загальної популяції, з різким зростанням в міру старіння. Мабуть, у різних країнах також є помітні відмінності середніх значень АТ, без будь-яких системних тенденцій до зміни АТ за останні десять років [17-37].

У зв'язку з труднощами в отриманні порівняльних результатів в різних країнах і в різний час, було висунуто пропозицію спиратися на деякий сурогатний показник АГ [38]. Хорошим кандидатом на роль такого показника є інсульт, оскільки загально визнано, що АГ є найважливішою його причиною. Описана тісна залежність між поширеністю АГ і смертністю від інсульту [39]. Частота інсульту і динаміка смертності від нього в Європі були проаналізовані за статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У країнах Заходу відзначається тенденція до зниження цього показника, на відміну від східно-європейських країн, де смертність від інсульту явно зростає [40].

Таблиця 3. Визначення та класифікація офісних показників артеріального тиску (мм рт.ст.)<sup>a</sup>

Категорія	Систолічний		Діастолічний
Оптимальний	<120	I	<80
Нормальний	120–129	і/чи	80–84
Високий нормальний	130–139	і/чи	85–89

Категорія	Систолічний		Діастолічний
АГ 1 ступеня	140–159	і/чи	90–99
АГ 2 ступеня	160–179	і/чи	100–109
АГ 3 ступеня	≥180	і/чи	≥110
Ізольована систолічна АГ	≥140	і	<90

<sup>a</sup>Категорія артеріального тиску (АТ) визначається за найвищим значенням, не важливо - систолічному або діастолічному. Ізольованій систолічній АГ слід присвоювати ступінь 1, 2 або 3 залежно від того, в який із зазначених діапазонів потрапляють значення систолічного артеріального тиску.

### **Коментар робочої групи:**

За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ в Україні у 2015 році зареєстровано 10450502 випадків захворювання на артеріальну гіпертензію (АГ) усіх форм серед дорослого населення (віком 18 років і старше), в тому числі вперше в житті – 704632 випадки. Перебувало на диспансерному обліку на кінець 2015 року – 8069703 осіб.

Поширеність АГ серед жителів міст становить 30%, у сільській місцевості – 36%. З 2009 по 2013 рік кількість хворих на АГ збільшилась на 263 303 особи (+3,3%), що є свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу. Поширеність АГ в осіб пенсійного віку перевищує середній показник в 1,8 рази і становить 60014,7 на 100 тис. населення (у 2015 році було зареєстровано 5840116 осіб похилого віку з АГ).

Протягом останніх 10 років спостерігається зростання питомої ваги ІХС з АГ в структурі ІХС ( 2007 р. - 60,6%, 2013 – 65,7%) та інсультів з АГ у структурі інсультів ( 2007 р. - 53,2%, 2013 – 59,9%) у всіх вікових групах. За період з 2000 по 2013 рр. спостерігається зменшення смертності від судинних уражень мозку на 11,4%, серед працездатного населення – на 23,4%, зростання показнику смертності від інсультів у дорослого населення – на 22,2%, при цьому серед працездатного населення цей показник зменшився на 2,9%.

За результатами проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок. Аналіз рівня накопиченої смертності в осіб з різними формами АГ показує, що виживання хворих з діастолічною АГ не відрізняється від виживання осіб з нормальним АТ (89% у жінок і 64% у чоловіків), у той час, як в обстежених зі змішаною та ізольованою систолічною формами АГ кількість тих, хто вижив, значно менша (відповідно 38 і 40% у чоловіків, 58 і 68% у жінок). Незалежно від статі, найбільш несприятливий віддалений прогноз визначають у хворих зі змішаною АГ. Так у чоловіків зі змішаною АГ показники смертності від усіх причин і від ССЗ відповідно в 2,4 та 1,9 разу вищі, ніж в осіб з діастолічною АГ, і, відповідно, на 20 та 30% вищі, ніж у хворих з систолічною АГ. У жінок при наявності змішаної форми АГ загальний ризик смерті від ССЗ в 1,6 разу вищий, ніж у осіб з систолічною формою АГ. У чоловіків зі змішаною формою АГ реєструють найвищі показники смертності від судинних уражень головного мозку. Комбінація підвищеного САТ і ДАТ не тільки

збільшує ризик загальної смерті, а й істотно впливає на середню тривалість життя, скорочуючи її на 9 років у чоловіків і на 7 – у жінок. Найбільший внесок у смертність від ХСК у чоловіків має САТ – він на 63% визначає смертність від судинних уражень головного мозку і на 40% – смертність від ІХС. Внесок ДАТ становить, відповідно, 44 і 27%. У жінок вплив САТ і ДАТ на ризик смерті від ІХС практично однаковий (51 і 49%), щодо смерті від судинних уражень головного мозку, як і у чоловіків, рівень САТ більш вагомий, ніж ДАТ (відповідно, 71 і 64%).

Ризик виникнення ускладнень та смерті при АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику. В українській популяції, за даними тих же дослідників, лише у 1% хворих з підвищеним АТ не виявлено інших факторів ризику. У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61% хворих – з трьома і більше факторами ризику. У 46% осіб з підвищенням АТ виявляють ожиріння, у 67% – гіперхолестеринемію, у кожного четвертого – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності, майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію; 23% хворих з АГ курять, 83% – вживають алкогольні напої, 48% – ведуть малорухомий спосіб життя.

У чоловіків, які мають лише один фактор ризику, найвищий рівень смертності реєструють в осіб з АГ, удвічі менший – у курців, третю сходинку посідають порушення ліпідного обміну та ожиріння. У жінок факторами, що мають найбільший вплив на смертність, є АГ та ожиріння. Найбільш несприятливим поєднанням двох факторів ризику для чоловіків є комбінація АГ і тютюнокуріння та АГ і ожиріння, для жінок – АГ і дисліпідемія та АГ і ожиріння.

Проведені в 2006 році епідеміологічні дослідження показали, що в Україні знають про наявність АГ 81% міських мешканців і 68% сільських жителів з підвищеним АТ. Приймають будь-які антигіпертензивні препарати відповідно 48 і 38% хворих, а ефективність лікування становить лише 19% у міській і 8% у сільській популяціях. За останні 5 років спостерігається зменшення цих показників, і за даними 2011 року ефективність контролю АТ в міській популяції складала менше 15%.

Таким чином, проблема ефективного контролю АГ серед населення України потребує подальшої активізації зусиль медичних працівників закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, спрямованих на виявлення хворих з підвищеним АТ, створення у них мотивації до тривалого, а не епізодичного медикаментозного лікування і корекції супутніх факторів ризику.

Лише комплексний підхід до вирішення проблем артеріальної гіпертензії та її наслідків може з часом призвести до поліпшення показників стану здоров'я. Такий підхід вимагає чіткої послідовності та координації дій спеціалістів, що задіяні у процесі надання медичної допомоги, та здійснюють їх, керуючись клінічними настановами по веденню пацієнтів з артеріальною гіпертензією, розроблених на принципах доказової медицини.

#### 2.4 Гіпертензія і загальний серцево-судинний ризик

Тривалий час в рекомендаціях з АГ єдиними або основними параметрами, що визначають необхідність і вид терапії, були тільки значення АТ. У 1994 році ESC, ESH і Європейське товариство по атеросклерозу (EAS) розробили спільні рекомендації з профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) в клінічній практиці [41], де підкреслили, що профілактика ІХС повинна проводитися з урахуванням кількісної оцінки

загального (або сумарного) серцево-судинного ризику. Нині цей підхід загальноприйнятий і вже входив в рекомендації ESH/ESC по АГ від 2003 і 2007 рр. [1,2]. Дана концепція заснована на тому факті, що лише в невеликій частині популяції осіб з гіпертензією є тільки підвищення артеріального тиску, у більшості ж виявляються і інші серцево-судинні фактори ризику. Більше того, одночасна наявність підвищеного АТ та інших факторів серцево-судинного ризику може взаємопідсилювати одне одного, і в сукупності дає більш високий загальний серцево-судинний ризик, ніж сума його компонентів окремо. Нарешті, в осіб з категорії високого ризику тактика антигіпертензивної терапії (початок і інтенсивність лікування, використань комбінацій препаратів і т.д., див. Розділи 4, 5, 6 і 7), а також інших видів лікування може відрізнятись від такої у пацієнтів з групи низького ризику. Є дані про те, що у хворих з групи високого ризику досягти контролю АТ важче, і вони частіше потребують призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії в поєднанні з іншими препаратами, наприклад, разом з активною гіполіпідемічною терапією. Для отримання максимальної економічної ефективності лікування АГ підходи до лікування повинні враховувати не тільки рівні АТ, але і загальний серцево-судинний ризик.

#### *2.4.1 Оцінка загального серцево-судинного ризику*

У певних підгрупах хворих, наприклад, які вже мають серцево-судинні захворювання, діабет, ІХС або різко виражені окремі фактори ризику, оцінка загального серцево-судинного ризику являє собою просту задачу. При усіх згаданих станах сумарний серцево-судинний ризик високий або дуже високий, що диктує необхідність проведення інтенсивних заходів щодо його зниження. Однак велика кількість хворих на АГ не входить ні в одну з вищезгаданих категорій. З цієї причини для віднесення хворих в групи низького, середнього, високого або дуже високого ризику необхідно користуватися моделями для розрахунку загального серцево-судинного ризику, що дає можливість відповідної адаптації терапевтичних підходів.

Для розрахунку загального серцево-судинного ризику розроблено декілька комп'ютерних методик [41-48]. Нещодавно був опублікований огляд їх значення і обмежень [49]. Модель систематичної оцінки коронарного ризику (SCORE) була розроблена за результатами великих європейських когортних досліджень. Вона дозволяє розрахувати ризик смерті від серцево-судинних (не тільки коронарних) захворювань в найближчі 10 років на підставі віку, статі, куріння, рівня загального холестерину і САТ [43]. За допомогою моделі SCORE таблиці ризику були адаптовані для окремих країн, зокрема, для багатьох країн Європи. Підготовлено два набори таблиць і для міжнародного використання: один - для країн з високим ризиком, другий - для країн з низьким ризиком. Створена також електронна інтерактивна версія SCORE, відома як «Heart Score» («серцевий бал») (див. на [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), яка модифікована і дозволяє внести поправку з урахуванням впливу рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на загальний серцево-судинний ризик.

Ці таблиці та їх електронні версії допомагають в оцінці ризику та веденні хворих, але їх слід інтерпретувати з урахуванням рівня знань і досвіду лікаря, особливо з урахуванням місцевих умов. Крім того, висновок про те, що оцінка загального серцево-судинного ризику супроводжується поліпшенням клінічних результатів, порівняно з іншими підходами, не проходив адекватної перевірки.

Ризик може перевищувати той, що вказаний в таблицях, у наступних категорій осіб:

1. Які ведуть малорухомий спосіб життя, що страждають центральним ожирінням; підвищення відносного ризику при надмірній масі тіла у молодих пацієнтів виражено сильніше, ніж в осіб старшого віку;
2. Соціально неблагополучних пацієнтів та представників національних меншин;
3. Які мають гіперглікемію натщесерце і/або порушення толерантності до глюкози, що не задовольняють критерії діагнозу діабету;
4. Які мають підвищений рівень тригліцеридів, фібриногену, аполіпропротеїну В, ліпопротеїну (а) і С-реактивного білка, визначеного високочутливим методом;
5. У пацієнтів із сімейним анамнезом раннього розвитку серцево-судинних захворювань (віком молодше 55 років у чоловіків і 65 років у жінок).

У шкалі SCORE загальний серцево-судинний ризик виражається у вигляді абсолютного ризику серцево-судинної смерті в найближчі 10 років. Оскільки абсолютний загальний серцево-судинний ризик сильно залежить від віку, у молодих пацієнтів він може бути низьким навіть при поєднанні високого АТ з іншими факторами ризику. Однак при неадекватному лікуванні подібний стан пізніше може трансформуватися в частково необоротний стан високого ризику. У осіб молодого віку терапевтичні рішення краще приймати за результатами кількісної оцінки відносного ризику або шляхом визначення «серцевого віку» і «судинного віку». Таблиця відносного ризику, яка допомагає при консультуванні молодих пацієнтів, наведена в Об'єднаних рекомендаціях Європейських товариств з профілактики ІХС в клінічній практиці [50].

Слід ще раз підкреслити велике значення діагностики ураження органів-мішеней, оскільки пов'язані з АГ безсимптомні зміни в декількох органах вказують на прогресування серцево-судинного континууму, що сильно підвищує ризик вище того рівня, який залежить тільки від факторів ризику. Виявленню безсимптомного ураження органів-мішеней [51-53] присвячено окремий розділ (розділ 3.7), в якому обговорюються докази додаткового ризику, супутнього кожному субклінічному порушенню.

Більше десяти років в міжнародних рекомендаціях з лікування АГ (ВООЗ, 1999; ВООЗ/Міжнародне товариство гіпертензії, 2003; рекомендації ESH/ESC 2003 і 2007 рр.) [1, 2, 54, 55] серцево-судинний ризик підрозділяється на різні категорії з урахуванням величини АТ, наявності серцево-судинних факторів ризику, безсимптомного ураження органів-мішеней, діабету, клінічно маніфестних серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок (ХХН). Цього ж принципу дотримуються рекомендації ESC з профілактики від 2012 року [50]. Класифікація на низький, середній, високий і дуже високий ризик у справжніх рекомендаціях збережена і означає 10-річний ризик серцево-судинної смертності, відповідно до визначення, даного в рекомендаціях ESC з профілактики від 2012 року (рисунок 1) [50]. Фактори, на підставі яких проведена стратифікація ризику, представлені в таблиці 4.

Інші фактори ризику (ФР), безсимптомне ураження органів або захворювання	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)			
	Високий нормальний САТ 130–139 або ДАТ 85–89	1-й ступінь АГ (артеріальної гіпертензії) САТ 140–159 або ДАТ 90–99	2-й ступінь АГ (артеріальної гіпертензії) САТ 160–179 або ДАТ 100–109	3-й ступінь АГ (артеріальної гіпертензії) САТ $\geq$ 180 або ДАТ $\geq$ 110
Відсутні інші фактори ризику		Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
1–2 ФР	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний — високий ризик	Високий ризик
$\geq$ 3 ФР	Низький — помірний ризик	Помірний — високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
УО, 3-тя стадія ХХН або цукровий діабет	Помірний — високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий — дуже високий ризик
Симптоматичне ССЗ, $\geq$ 4-та стадія ХХН або цукровий діабет з УО/ФР	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

*Рисунок 1. Стратифікація загального серцево-судинного ризику на категорії: низький, середній, високий і дуже високий ризик згідно із значеннями САТ і ДАТ, а також наявністю ФР, безсимптомних УО, цукрового діабету, ХХН або симптоматичного ССЗ. Особи з високим нормальним офісним, але підвищеним позаофісним АТ (маскована артеріальна гіпертензія) мають серцево-судинний ризик у діапазоні артеріальної гіпертензії. Особи з високим офісним АТ, але нормальним позаофісним АТ («артеріальна гіпертензія білого халата»), особливо, якщо немає цукрового діабету, УО, серцево-судинних захворювань або ХХН, мають нижчий ризик, ніж пацієнти зі стабільною артеріальною гіпертензією, при тих самих значеннях офісного АТ*

АТ = артеріальний тиск, АГ = артеріальна гіпертензія, ХХН = хронічна хвороба нирок; ДАТ = діастолічний артеріальний тиск, САТ = систолічний артеріальний тиск

Таблиця 4. Фактори (крім офісного АТ), що впливають на прогноз; використані для стратифікації загального серцево-судинного ризику на малюнку 1.

### **Фактори ризику**

- чоловіча стать;
- вік ( $\geq$ 55 років у чоловіків,  $\geq$ 65 років у жінок);
- куріння;
- дисліпідемія;
  - ✓ Загальний холестерин  $>$  4.9 ммоль/л (190 мг/дл) та/або
  - ✓ Холестерин ліпопротеїнів низької щільності  $>$  3.0 ммоль / л (115 мг / дл) та / або
  - ✓ Холестерин ліпопротеїнів високої щільності:  $<$  1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у чоловіків,  $<$  1.2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок та/або
  - ✓ Тригліцериди  $>$  1.7 ммоль/л (150 мг/дл)
- Глюкоза плазми натще 5.6-6.9 ммоль/л (102-125 мг/дл);
- Порушення толерантності до глюкози;
- Ожиріння [ІМТ  $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>];
- Абдомінальне ожиріння (окружність талії:  $\geq$  102 см у чоловіків,  $\geq$  88 см у жінок) (для осіб європейської раси);
- Сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань ( $<$  55 років у чоловіків,  $<$  65 років у жінок);

### **Безсимптомне ураження органів-мішеней**

- Пульсовий тиск (у осіб похилого та старечого віку)  $\geq 60$  мм.рт.ст.
- Електрокардіографічні ознаки ГЛШ (індекс Соколова-Лайона  $> 3.5$  мВ, RaVL  $> 1.1$  мВ; індекс Корнелла  $> 244$  мВ x мсек) або
- Ехокардіографічні ознаки ГЛШ [індекс МЛЖ:  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у чоловіків,  $5$  г/м<sup>2</sup> у жінок (ППТ)] а
- Потовщення стінки сонних артерій (комплекс інтима-медіа  $> 0.9$  мм) або бляшка
- Швидкість каротидно-феморальної пульсової хвилі  $> 10$  м/сек
- Гомілково-плечовий індекс  $< 0.9$
- ХХН з рШКФ 30-60 мл/хв / 1,73 м<sup>2</sup> (ППТ)
- Мікроальбумінурія (30-300 мг на добу) або співвідношення альбуміну до креатиніну (30-300 мг/г; 3.4-34 мг/ммоль) (переважно в ранковій порції сечі)

### **Цукровий діабет**

- Глюкоза плазми натще  $\geq 7.0$  ммоль/л (126 мг/дл) при двох вимірах поспіль і/або
- HbA1c  $> 7\%$  (53 ммоль/моль) та/або
- Глюкоза плазми після навантаження  $> 11.0$  ммоль/л (198 мг/дл)

### **Вже наявні серцево-судинні або ниркові захворювання**

- Цереброваскулярна хвороба: ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака;
- ІХС: інфаркт міокарда, стенокардія, коронарна реваскуляризація методом ЧКВ або АКШ;
- Серцева недостатність, включаючи серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду;
- Клінічно маніфестне ураження периферичних артерій;
- ХХН з рШКФ  $< 30$  мл/хв/1.73м<sup>2</sup> (ППТ); протеїнурія ( $> 300$  мг на добу);
- Важка ретинопатія: крововиливи або ексудати, набряк соска зорового нерва.

ІМТ - індекс маси тіла, АТ - артеріальний тиск, ППТ - площа поверхні тіла, АКШ - аорто-коронарне шунтування, ІХС - ішемічна хвороба серця, ХХН - хронічна хвороба нирок, рШКФ - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, HbA1c - глікозильований гемоглобін, ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка, МЛЖ - маса лівого шлуночка, ЧКВ - черезшкірне коронарне втручання.

<sup>a</sup>Ризик максимальний при концентричній ГЛШ: підвищення індексу МЛШ при відношенні товщини стінки до радіусу, рівному 0.42.

#### *2.4.2 Обмеження*

Слід визнати, що всі існуючі на сьогодні моделі оцінки серцево-судинного ризику мають обмеження. Значення ураження органів-мішеней для розрахунку загального ризику залежить від того, наскільки ретельно оцінене це ураження із застосуванням доступних методів обстеження. Не можна не згадати також і про концептуальні обмеження. Ніколи не треба забувати, що розрахунок загального серцево-судинного ризику потрібен тільки для того, щоб найкращим чином



використовувати обмежені ресурси для профілактики серцево-судинних захворювань, тобто, привести превентивні заходи у відповідність із підвищенням ризику. Однак стратифікація абсолютного ризику часто використовується в приватній або державній охороні здоров'я для того, щоб поставити «бар'єр», нижче якого лікування не рекомендується. Слід пам'ятати, що будь-який поріг для визначення високого загального серцево-судинного ризику довільний, як і вибір відправної точки, вище якої проводитимуться інтенсивні лікувальні заходи, а нижче - взагалі ніяких заходів. Нарешті, на загальний серцево-судинний ризик сильно впливає вік. Цей вплив настільки виражений, що особи працездатного віку (особливо жінки) навряд чи потраплять до групи високого ризику, навіть якщо у них буде більше одного важливого чинника ризику і очевидне збільшення відносного ризику. На відміну від цього, багато чоловіків старечого віку (>70 років) потрапляють в групу високого ризику, маючи при цьому дуже невелике його підвищення, в порівнянні зі своїми однолітками. Через це більша частина ресурсів концентрується на допомогу літнім людям, у яких очікувана тривалість життя буде низькою, незважаючи на втручання. Навпаки, молодим пацієнтам з високим відносним ризиком приділяється недостатньо уваги, хоча тривале існування факторів ризику та відсутність втручання може в середньому віці привести до формування високого і частково незворотного ризику і потенційно вкоротити тривалість життя, яка без такого ризику могла б бути більше.

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
У безсимптомних хворих АГ без серцево-судинних захворювань, ХХН та діабету мінімальною вимогою є стратифікація ризику за допомогою моделі SCORE	I	B	43
Оскільки є дані про те, що ураження органів-мішеней є предиктором серцево-судинної смертності незалежно від SCORE, є важливим виявлення ураження органів-мішеней, особливо у осіб з групи середнього ризику	IIa	B	51, 53
Рішення про тактику лікування рекомендується приймати в залежності від вихідного рівня загального серцево-судинного ризику	I	B	41, 42, 50

ХХН - хронічна хвороба нирок, SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation (систематична оцінка коронарного ризику)

<sup>a</sup>Клас рекомендації

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання, що підтверджують рівень доказовості

### 3. ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

В ході початкового обстеження хворого АГ слід (I) підтвердити діагноз АГ, (II) встановити причини вторинної АГ і (III) оцінити серцево-судинний ризик, ураження органів-мішеней і супутні проблеми зі здоров'ям. Для цього необхідно виміряти артеріальний тиск, зібрати медичний анамнез, включаючи сімейний, провести фізикальне та лабораторне обстеження, а також додаткові діагностичні тести. Деякі з



цих методів обстеження потрібні всім пацієнтам, інші - тільки особливим групам хворих.

### 3.1 Вимірювання артеріального тиску

#### 3.1.1 Офісний або клінічний артеріальний тиск (АТ, виміряний в кабінеті лікаря або клініці)

В даний час у багатьох (хоча і не у всіх) європейських країнах вимірювати АТ ртутним сфігмоманометром більше не дозволяється. Замість нього використовуються аускультативні або осцилометричні напівавтоматичні сфігмоманометри. Вони повинні бути валідизовані по стандартним протоколам, а їх точність слід періодично перевіряти шляхом калібрування в технічній лабораторії [56].

АТ краще вимірювати на плечі, при цьому розміри манжетки і її порожнини для нагнітання повітря повинні бути адаптовані до величини окружності руки. При виявленні значущої (> 10 мм.рт.ст.) і постійної різниці САТ на двох руках, що, як показано, супроводжується підвищенням серцево-судинного ризику [57], слід спиратися на результати вимірювання на руці з вищими значеннями АТ. Різниця результатів вимірювання АТ на двох руках має значення, якщо вона виявлена при одночасному вимірі на обох руках. Якщо ж різниця між руками зареєстрована при послідовному вимірюванні АТ, вона може бути обумовлена варіабельністю АТ. У літніх осіб, у хворих на діабет і при інших станах, коли часто є або передбачається ортостатична гіпотензія, рекомендується вимірювати АТ через 1 хвилину і 3 хвилини перебування у вертикальному положенні. Ортостатична гіпотензія визначається як зниження САТ більш ніж на 20 мм. рт. ст. або ДАТ більше ніж на 10 мм. рт. ст. через 3 хвилини перебування в положенні стоячи. Показано, що вона супроводжується більш високою смертністю і більш високою частотою серцевої судинних подій [58,59]. Якщо є можливість провести автоматичні повторні вимірювання АТ в офісі, в положенні хворого сидячи, в окремій кімнаті, то ця процедура може вважатися одним із способів поліпшення відтворюваності та наближення офісних показників АТ до денних показниками ДМАТ або АМАТ, хоча вона і менш інформативна [60, 61]. Вимірювання АТ завжди має супроводжуватися вимірюванням частоти серцевих скорочень (ЧСС), оскільки ЧСС у спокої є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності при ряді захворювань, включаючи АГ [62,63]. Інструкції по правильному офісному вимірювання артеріального тиску представлені в таблиці 5.

#### Таблиця 5. Офісне вимірювання артеріального тиску

При вимірюванні АТ в офісі, слід дотримуватися таких правил:

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перед вимірюванням артеріального тиску дайте хворому посидіти кілька хвилин у спокійній обстановці.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Виміряйте АТ, принаймні, два рази з інтервалом в 1-2 хвилини, в положенні сидячи; якщо перші два значення істотно розрізняються, повторіть вимірювання. Якщо вважаєте за потрібне, розрахуйте середнє значення АТ.</li> </ul> |

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для підвищення точності вимірювань у хворих з аритміями, наприклад, з фібриляцією передсердь, виконуйте повторні вимірювання АТ</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Використовуйте стандартну манжету шириною 12-13 см і довжиною 35 см. Проте слід мати манжети більшого і меншого розміру, відповідно, для повних (окружність плеча &gt; 32 см) і худих рук</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Манжета повинна знаходитися на рівні серця незалежно від положення пацієнта.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При використанні аускультативного методу систолічний та діастолічний АТ фіксують у фази I і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При першому візиті слід виміряти АТ на обох руках, щоб виявити його можливу різницю. У цьому випадку орієнтуються на більш високе значення АТ.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• У літніх людей, хворих на цукровий діабет і пацієнтів з іншими станами, які можуть супроводжуватися ортостатичною гіпотензією, доцільно виміряти артеріальний тиск через 1 і 3 хвилини після перебування в положенні стоячи.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо АТ вимірюється звичайним сфігмоманометром, виміряйте частоту серцевих скорочень шляхом пальпації пульсу (не менше 30 секунд) після повторного вимірювання АТ в положенні сидячи.</li> </ul>

АТ - артеріальний тиск.

### *3.1.2 Артеріальний тиск, виміряний поза офісом*

Головна перевага позаофісного вимірювання АТ полягає в тому, що воно дає велику кількість вимірювань АТ поза лікувальним закладом, що більш надійно відображає реальний АТ, ніж офісні вимірювання. Позаофісний АТ зазвичай оцінюють за допомогою ДМАТ або АМАТ, яке зазвичай виконується пацієнтом самостійно. На додаток до рекомендацій по офісному вимірюванню артеріального тиску, до двох цих видів моніторингу АТ можна застосувати кілька загальних принципів та зауважень [64- 67]:

1. Хворому потрібно детально пояснити правила процедури, дати письмові та усні вказівки. Крім того, самостійно вимірювання артеріального тиску вимагає необхідного навчання під наглядом медичного персоналу.

2. При інтерпретації результатів слід враховувати, що відтворюваність позаофісного вимірювання АТ досить добра для середньодобових, денних і нічних значень АТ, але гірша для більш коротких відрізків часу (менше доби) і для більш складних розрахункових показників [68]

3. ДМАТ і АМАТ дають дещо різну інформацію про АТ у конкретного хворого, тому два цих методу слід розглядати як взаємодоповнюючі, а не взаємовиключні. Результати вимірювань, отримані в ході ДМАТ і АМАТ, знаходяться один з одним в слабкій або помірній кореляції.

4. Значення офісного АТ зазвичай вище, ніж амбулаторного і домашнього АТ, причому ця різниця тим більше, чим вище офісні значення АТ. Величина показників домашнього та амбулаторного АТ для діагностики АГ, запропоновані Робочою групою ESH по моніторингу АТ, наведені в таблиці 6 [64-67].

5. Прилади для вимірювання АТ повинні бути відкалібровані і валідовані відповідно до міжнародних стандартних протоколів, повинні проходити регулярне технічне обслуговування і калібрування не рідше, ніж кожні 6 місяців. Дані про валідацію можна отримати на спеціалізованих вебсайтах.

Таблиця 6. Визначення артеріальної гіпертензії по офісним та позаофісним значенням артеріального тиску

Категорія	Систолічний АТ (мм.рт.ст.)		Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)
Офісний АТ	$\geq 140$	та/чи	$\geq 90$
Амбулаторний АТ			
Денний	$\geq 135$	та/чи	$\geq 85$
Нічний (сон)	$\geq 120$	та/чи	$\geq 70$
Добовий	$\geq 130$	та/чи	$\geq 80$
Домашній АТ	$\geq 135$	та/чи	$\geq 85$

АТ – артеріальний тиск

### 3.1.2.1. Амбулаторне моніторування артеріального тиску

#### 3.1.2.1.1. Методологічні аспекти

Робоча група ESH по моніторингу артеріального тиску опрацювала ряд методологічних аспектів [64,65]. АМАТ проводиться за допомогою портативного приладу для вимірювання артеріального тиску, який пацієнт носить (зазвичай не на провідній руці) протягом 24-25 годин, тому воно дає інформацію про АТ на тлі денної активності і вночі під час сну. У той момент, коли портативний монітор надягають на пацієнта, різниця між початковими значеннями АТ і значеннями АТ, вимірними оператором, не повинні перевищувати 5 мм.рт.ст. Якщо ця різниця більше, то манжетку слід зняти і надіти заново. Пацієнту рекомендують займатися своїми звичайними повсякденними справами, утримуючись від великих навантажень, а в моменти роздування манжетки зупинитися, перестати розмовляти і тримати руку з манжеткою на рівні серця. Пацієнта просять записувати в щоденник інформацію про симптоми і про події, які можуть вплинути на АТ, а також час прийому препаратів, їжі, відходу до сну і пробудження. У клінічній практиці вимірювання АТ зазвичай здійснюються з інтервалами 15 хвилин вдень і з інтервалами 30 хвилин вночі. Слід уникати дуже великих інтервалів між вимірами, оскільки це зменшує точність

середньодобових значень АТ [69]. Рекомендується проводити вимірювання в денний і нічний час з однаковою частотою, наприклад, кожні 20 хвилин. Потім показники завантажуються в комп'ютер, після чого можна виконати різні види аналізу. Має бути правильно виконано не менше 70% вимірів АТ і вдень, і вночі, інакше моніторування доведеться повторювати. Що робити з вимірами-артефактами і крайніми значеннями залишається предметом дискусій. Однак, якщо отримано достатню кількість адекватних вимірювань, то їх редагування необов'язкове, і видаленню підлягають тільки явно невірні показники. Слід зазначити, що неточні дані можуть бути отримані при виражених порушеннях серцевого ритму [70].

### *3.1.2.1.2 Денні, нічні та добові показники артеріального тиску*

На додаток до візуального графічного зображення найбільш часто в клінічній практиці використовуються середньоденні, середньонічні і середньодобові значення АТ. Середньоденні і середньонічні показники АТ можна розрахувати по щоденнику, з урахуванням часу пробудження і відходу до сну. Існує й інший підхід - розрахунок за короткі фіксовані відрізки часу, з яких видаляють періоди, коли пацієнт вставав і лягав, які у різних хворих різні. Так наприклад, було показано, що середні значення АТ з 10 год. ранку до 8 год. вечора і з півночі до 6 ч. ранку добре корелюють з реальними значеннями АТ під час неспання і сну [71]. Були пропозиції спиратися і на інші короткі фіксовані проміжки часу, наприклад, з 9 год. ранку до 9 год. вечора і з 1 год. ночі до 6 год. ранку. Якщо в денний і нічний час використовуються різні інтервали, а також для поправки на пропущені значення, щоб уникнути завищення середньодобового значення АТ рекомендується визначати середньодобове АТ проти інтервалів між успішними вимірюваннями або розраховувати середнє з середніх вимірювань за кожен годину з 24 годин [72].

Співвідношення нічного до денного АТ відображає співвідношення між середньонічним і середньоденним АТ. У нормі в нічні години АТ знижується («диппінг»). Хоча ступінь нічного зниження в загальній популяції має нормальний розподіл, в цілому, зниження нічного АТ більш, ніж на 10% від денних показників (співвідношення нічного до денного АТ менше 0,9) доволно обрано в якості відрізного показника, яке відносить пацієнтів до «дипперів». Нещодавно були запропоновані нові категорії «диппінга»: нічне підвищення АТ (відношення  $>1.0$ ); легкий «диппінг» (відношення від 0.9 до  $\leq 1.0$ ); просто «диппінг» (відношення від 0.8 до  $\leq 0.9$ ) і надзвичайно виражений «диппінг» (відношення  $\leq 0.8$ ). Слід пам'ятати, що відтворюваність типу «диппінга» невелика [73,74]. Можливими причинами відсутності нічного зниження АТ є порушення сну, обструктивне апное сну, ожиріння, велике споживання солі сіль-залежними пацієнтами, ортостатична гіпотензія, вегетативна дисфункція, хронічна хвороба нирок (ХХН), діабетична нейропатія і літній вік.

### *3.1.2.1.3 Додаткові методи аналізу*

За результатами АМАТ можна розрахувати ряд додаткових індексів [75-81]. До них відносяться: варіабельність артеріального тиску [75], ранковий пік АТ [76,77,81], навантаження тиском [78] та амбулаторний індекс жорсткості артерій [79,80]. Однак їх додаткове прогностичне значення поки що не вивчено, тому до них потрібно ставитися як до експериментальних і не застосовувати в клінічній практиці. Деякі з цих індексів

докладно обговорюються в рекомендаціях ESH [64,65], включаючи інформацію щодо застосування комп'ютерних програм АМАТ в клінічній практиці, необхідність стандартизованого клінічного звіту, звіту-інтерпретації, звіту про динаміку для порівняння даних реєстрації АТ, отриманих в різний час, і науково-дослідницького звіту, в якому вказується ряд додаткових параметрів типу вищевказаних.

#### *3.1.2.1.4 Прогностична значимість амбулаторного АТ*

Кілька досліджень показали, що амбулаторний АТ краще, ніж офісний АТ корелює з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії та іншими маркерами ураження органів-мішеней у хворих на АГ [82,83]. Крім того, неодноразово показано, що середньодобовий АТ краще корелює із захворюваністю та смертністю, ніж офісний АТ [84-87]. Опубліковані дослідження, у яких правильно виміряний офісний АТ мали таку ж прогностичну силу, як амбулаторний АТ [87]. Однак дані опублікованих метааналізів, обсерваційних спостережень і узагальнені дані окремих досліджень [88-90] показали, що амбулаторний АТ в цілому є більш чутливим, ніж офісний предиктором ризику клінічних серцево-судинних випадків, таких як коронарна захворюваність і смертність, частота інсульту і смертність від нього. Перевага амбулаторного вимірювання АТ була показана в загальній популяції, у осіб молодого і похилого віку, жінок і чоловіків, у лікованих і нелікованих хворих АГ, у пацієнтів з групи високого ризику та у хворих із серцево-судинними та нирковими захворюваннями [89-93]. У тих дослідженнях, де в одній і тій же статистичній моделі враховували і денний, і нічний АТ, було встановлено, що нічний АТ - більш сильний предиктор, ніж денне [90,94]. Відношення нічного АТ до денного - значимий предиктор клінічних серцево-судинних випадків, проте воно дає трохи більше прогностичної інформації, ніж середньодобовий АТ [94,95]. Що стосується типу «диппінга», то найбільш підтвердженим слід вважати той факт, що у пацієнтів з меншим зниженням нічного АТ частота серцево-судинних подій вища, ніж у хворих з більш вираженим зниженням [89, 91, 92, 95, 96]. Однак недостатня відтворюваність цього феномену обмежує надійність результатів, підрахованих за невеликим міжгруповими відмінностями в ступені нічної гіпотензії [89, 91, 92, 95]. У осіб з надзвичайно вираженим «диппінгом» може підвищуватися частота інсульту [97]. Однак дані щодо підвищення серцево-судинного ризику у осіб з надзвичайно вираженим «диппінгом» непостійні, тому клінічне значення цього феномену не визначено [89,95].

#### *3.1.2.2 Домашнє моніторування артеріального тиску*

##### *3.1.2.2.1 Методологічні аспекти*

Робоча група ESH по моніторуванню артеріального тиску розробила ряд рекомендацій щодо ДМАТ [66,67]. Зазвичай ДМАТ передбачає самостійне вимірювання АТ хворим, хоча деяким пацієнтам може знадобитися допомога підготовленого медичного працівника. В даний час користуватися приладами, які одягаються пацієнту на зап'ястя, не рекомендується. Проте їх застосування може бути виправдане у осіб з дуже великою окружністю плеча. В рамках діагностичного обстеження АТ слід вимірювати щодня протягом мінімум 3-4 днів, а краще - протягом 7 днів поспіль, вранці і ввечері. Вимірювання артеріального тиску проводиться в тихому приміщенні, в положенні хворого сидячи, з опорою на

спину і опорою для рук, після 5 хвилин перебування в спокої. Кожен раз слід виконувати два виміри з інтервалом між ними в 1-2 хвилини; відразу ж після кожного вимірювання результати вносяться у звичайний щоденник. Однак значення АТ, записане пацієнтом, не завжди можна вірити; в цьому плані доцільно зберігати їх в пам'яті приладу для вимірювання артеріального тиску. Домашній АТ - це середнє значення цих результатів, за винятком першого дня моніторингу. Ще більш корисним можуть стати телемоніторинг і програми для ДМАТ до смартфонів [98,99]. Інтерпретація отриманих результатів завжди повинна здійснюватися під тісним керівництвом лікаря. У порівнянні з офісним АТ, ДМАТ дає безліч значень за кілька днів або навіть за більш тривалий час, причому ці значення отримані у звичній для пацієнта обстановці. Порівняно з АМАТ, ДМАТ надає дані за тривалий час, дозволяє оцінити варіабельність АТ в різні дні, більш дешево [100], більш доступно, і його легше повторити. Однак, на відміну від АМАТ, воно не дає інформації про АТ під час звичайної повсякденної активності і під час сну, а також не дозволяє кількісно оцінити варіабельність АТ за короткі проміжки часу[101].

#### *3.1.2.2.2 Прогностична значимість домашнього АТ*

Домашній АТ більше корелює з викликаним АГ ураженням органів мішеней, зокрема з ГЛШ, ніж офісний АТ [82, 83]. Останні метааналізи невеликого числа проспективних досліджень, проведених у загальній популяції, первинній ланці медичної допомоги та у хворих на АГ, свідчать про те, що домашній тиск набагато краще допомагає прогнозувати серцево-судинну захворюваність і смертність, ніж офісний АТ [102, 103]. Дослідження, в яких виконувалось і ДАМАТ, і ДМАТ, показують, що домашній АТ, як мінімум, настільки ж добре корелює з ураженням органів-мішеней, як амбулаторний АТ [82, 83], і що прогностична значимість домашнього АТ схожа з такою амбулаторного АТ після внесення поправки на вік і стать [104, 105]

#### *3.1.3 Ізольована офісна гіпертензія (або «гіпертензія білого халата») і маскована гіпертензія (або ізольована амбулаторна гіпертензія)*

Офісний АТ зазвичай буває вище, ніж АТ, виміряний за межами лікувального закладу, що пов'язано з певною настороженістю хворого, тривогою або умовнорефлекторною реакцією на незвичайну ситуацію [106]; може грати роль і феномен «регресії до середнього». Хоча на офісні і позаофісні результати вимірювання АТ може впливати кілька факторів [107], зазвичай різницю між двома видами вимірювань називають (хоча іноді й кілька невірно) «ефектом білого халата»[107,108]. Терміни «ізольована гіпертензія білого халата», або «ізольована офісна АГ», або «ізольована клінічна АГ» ставляться до стану, при якому при повторних відвідуваннях лікувального закладу АТ виявляється підвищеним, а поза ним, при АМАТ або ДМАТ, - нормальним. І навпаки, артеріальний тиск може бути нормальним в офісі і патологічно підвищеним поза лікувальним закладом - це називається «маскована» або «ізольована амбулаторна гіпертензія». Терміни «істинна» або «стійка» нормотонія та «стійка гіпертензія» використовуються в тих випадках, коли при обох видах вимірювання показники АТ виходять, відповідно, нормальними або патологічними. У той час, як пороговими значеннями для офісного АТ вважаються загальноприйняті 140/90 мм рт.ст., у більшості досліджень по «гіпертензії білого халата» і «маскованій

гіпертензії» використовувався критерій 135/85 мм рт.ст. для поза офісного денного і домашнього АТ і 130/80 мм рт.ст. - для добового АТ. Відзначимо, що визначення «гіпертензія білого халата» або «маскована гіпертензія», діагностованих методом АМАТ або ДМАТ, збігаються не повністю [101]. Рекомендується залишати терміни «гіпертензія білого халата» і «маскована гіпертензія» в резерві для використання у нелікованих пацієнтів.

### *3.1.3.1 «Гіпертензія білого халата»*

За даними чотирьох популяційних досліджень, сумарна поширеність «гіпертензії білого халата» в середньому досягає 13% (діапазон 9-16%), а її максимальна поширеність у цих роботах - 32% (діапазон 25-46%) від усіх хворих на АГ [109]. Поширеність «гіпертензії білого халата» збільшується з віком, вона частіше спостерігається у жінок і у осіб, які не курять. Її поширеність нижче при наявності ураження органів-мішеней або в тих випадках, коли проводиться повторне вимірювання офісного АТ, а також, якщо АТ вимірює медична сестра або інший медичний персонал [110, 111]. Крім того, поширеність пов'язана і з рівнем офісного АТ: наприклад, при АГ 1 ступеня відсоток «гіпертензії білого халата» сягає 55%, а при АГ 3 ступеня - тільки 10% [110]. Ураження органів-мішеней при «гіпертензії білого халата» зустрічається рідше, ніж при стійкою АГ; проспективні дослідження показали, що це вірно і для серцево-судинних подій [105, 109, 112, 113]. Чи можна віднести осіб з «гіпертензією білого халата» до істинних нормотоніків – питання, яке все ще залишається предметом дебатів. У деяких дослідженнях було встановлено, що віддалений серцево-судинний ризик при цьому стані знаходиться в проміжному положенні між ризиком, властивим стійкій АГ та істинній нормотонії [105]. У той же час, в метааналізах, в які були внесені поправки на стать, вік та інші, фактори серцево-судинного ризику істотно не відрізнялися від таких при істинній нормотонії [109, 112, 113]. Оскільки пацієнти з «гіпертензією білого халата» часто отримують терапію, то існує ймовірність, що зниження клінічного АТ веде до зменшення частоти серцево-судинних подій [112]. Крім того, в порівнянні з істинними нормотоніками, у пацієнтів з «гіпертензією білого халата»: (1) позаофісне значення АТ вище [105, 109], (2) найчастіше виявляється безсимптомне ураження органів-мішеней, наприклад, ГЛШ [114] і (3) у них частіше є метаболічні фактори ризику та віддалений ризик розвитку діабету і прогресування до стійкої АГ [115, 116]. Рекомендується підтверджувати діагноз «гіпертензія білого халата» не пізніше, ніж через 3-6 місяців і ретельно обстежити і спостерігати цих пацієнтів, включаючи повторні позаофісні вимірювання артеріального тиску (див. розділ 6.1).

### *3.1.3.2 Маскована гіпертензія*

В популяційних дослідженнях поширеність маскованої АГ досягає в середньому 13% (діапазон 10-17%) [109]. До більш високих значень позаофісний АТ, в порівнянні з офісним, може спричинити ряд факторів, таких як молодий вік, чоловіча стать, куріння, вживання алкоголю, фізична активність, гіпертензія, викликана фізичними навантаженнями, тривога, стрес на роботі, ожиріння, діабет, ХХН і обтяжений з АГ сімейний анамнез. Поширеність цього стану вище, якщо офісний АТ знаходиться у високому нормальному діапазоні [117]. Маскована АГ часто асоційована з іншими факторами ризику, безсимптомним ураженням органів-мішеней, підвищеним ризиком

розвитку діабету і стійкою АГ [114-119]. Метааналізи проспективних досліджень показують, що серцево-судинна захворюваність при маскованій АГ приблизно в два рази вище, ніж при істинній нормотонії, порівнюючись з такою при стійкій АГ [109, 112, 117]. Це може частково пояснюватися тим, що маскована АГ найчастіше залишається не діагностованою і не лікується. У хворих на діабет маскована АГ супроводжується підвищенням ризику нефропатії, особливо при підвищенні АТ переважно в нічний час [120, 121].

### 3.1.4 Клінічні показання до амбулаторного вимірювання артеріального тиску

В даний час загально визнано, що позаофісний АТ – це важливе доповнення до стандартного офісного вимірювання, але останнє залишається «золотим стандартом» скринінгу, діагностики та лікування АГ. Однак перевірені часом значення офісного АТ потрібно зіставляти з його суттєвими обмеженнями. Це призвело до того, що все частіше вимірювання поза офісного АТ вважається важливим у процесі лікування АГ. Хоча між АМАТ і ДМАТ є важливі відмінності, вибір між цими двома методами, в першу чергу, буде залежати від їх доступності, простоти виконання, вартості і, у ряді випадків, уподобань пацієнта. Для первинного обстеження хворого в умовах первинної медичної допомоги, можливо, краще підходить ДМАТ, а в умовах спеціалізованої допомоги – АМАТ. Однак якщо ДМАТ дає межові або патологічні результати, то їх рекомендується підтверджувати за допомогою АМАТ [122], який зараз вважається референсним методом позаофісного вимірювання АТ з додатковою перевагою – оцінкою АТ в нічний час. Крім того, більшість хворих, якщо не всі, повинні бути добре знайомі з самостійним вимірюванням АТ. Це необхідно для оптимізації динамічного спостереження, для якого ДМАТ підходить краще, ніж АМАТ. Однак іноді самостійне ДМАТ нездійснено через когнітивні порушення або фізичні обмеження, або воно може бути протипоказане у зв'язку з наявністю у хворого тривоги або нав'язливих ідей; в таких випадках краще ДМАТ. Стани, які вважаються клінічними показаннями до позаофісного вимірювання артеріального тиску з метою діагностики, наведено в таблиці 7.

Таблиця 7. Клінічні показання до позаофісного вимірювання артеріального тиску в діагностичних цілях

<b>Клінічні показання до ДМАТ або АМАТ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підозра на «гіпертензію білого халата»</li> </ul>
АГ 1 ступеня в офісі
Високий офісний АТ у осіб без безсимптомного ураження органів-мішеней і у осіб з низьким загальним серцево-судинним ризиком
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підозра на замасковану АГ</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Високий нормальний АТ в офісі</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальний офісний АТ у осіб з безсимптомним ураженням органів-мішеней та у осіб з високим загальним серцево-судинним ризиком</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виявлення ефекту «білого халата» у хворих на АГ</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значні коливання офісного АТ під час одного або різних відвідувань лікаря</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вегетативна, ортостатична, постпрандіальна, лікарська гіпотензія; гіпотензія</li> </ul>



під час денного сну
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищення офісного АТ або підозра на преекламписію у вагітних</li> <li>• Виявлення справжньої і несправжньої резистентної АГ</li> </ul>
<b>Специфічні показання до АМАТ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виражені розбіжності між офісним та домашнім АТ</li> <li>• Оцінка «диппінга»</li> <li>• Підозра на нічну АГ або відсутність нічного зниження артеріального тиску, наприклад, у хворих з апное сну, ХХН або діабетом</li> <li>• Оцінка варіабельності АТ</li> </ul>

АМАТ - добове амбулаторне монітування артеріального тиску, АТ - артеріальний тиск, ХХН - хронічна хвороба нирок, ДМАТ - домашнє монітування артеріального тиску.

### *3.1.5 Артеріальний тиск під час фізичного навантаження і експериментального стресу*

При динамічному та статичному фізичному навантаженні АТ підвищується, причому систолічний - більше, від діастолічного [123]. У пробах із фізичним навантаженням зазвичай використовують динамічний вид навантажень на велоергометрі або на біговій доріжці (трєдмілі). Примітно, що неінвазивними методами можна надійно виміряти тільки САТ. Нині згоди з питання про нормальну реакцію АТ на динамічне фізичне навантаження немає. У ряді досліджень за «гіпертензію фізичного навантаження» приймали значення САТ вище >210 мм рт. ст. у чоловіків і вище >190 мм рт. ст. у жінок, проте використовувалися також і інші визначення надмірної відповіді АТ на фізичне навантаження [124,125]. Підвищення САТ в ході фіксованого субмаксимального навантаження корелює з рівнем АТ до навантаження, віком, артеріальною жорсткістю і абдомінальним ожирінням. У жінок воно виражене дещо сильніше, ніж у чоловіків, а у тренуваних осіб – менше, ніж у нетренуваних [123-127]. Більшість досліджень (але не всі) показали, що надмірне підвищення АТ під час фізичного навантаження є предиктором розвитку АГ у нормотоніків, незалежно від значення АТ у спокої [123,124,128]. Однак проводити проби з фізичним навантаженням для прогнозування майбутнього розвитку АГ не рекомендується у зв'язку з низкою обмежень, таких як відсутність стандартизації методики і визначень. Існують розбіжності і в ставленні зв'язку підвищення АТ при навантаженні з ураженням органів-мішеней, таких як ГЛШ, після поправки на АТ у спокої та інші кофактори, причому як у нормотоніків, так і у гіпертоніків [123, 124].

Немає одностайної думки і в результатах вивчення прогностичної значимості АТ при фізичному навантаженні [125]. Це може бути обумовлено тим, що під час динамічного навантаження два гемодинамічних компонента АТ змінюються в протилежних напрямках: системний судинний опір зменшується, а серцевий викид зростає. Ймовірно, що вирішальним прогностичним чинником є невиражене зниження системного судинного опору під час навантаження, що відбиває структурні та патофізіологічні зміни артерій і артеріол [123,129]. Чи призведе порушення дилатації артерій до надмірного підвищення артеріального тиску, чи ні може залежати від «серцевого віку», як мінімум, частково. У нормотоніків і пацієнтів з м'якою АГ, які характеризуються адекватним підвищенням серцевого викиду, надмірна реакція АТ

служує предиктором найгірших віддалених результатів [125,130]. Якщо АТ у спокої нормальний, то гіпертензія, викликана фізичними навантаженнями, може розглядатися як показання до ДМАТ, оскільки вона асоційована з наявністю маскованої АГ [131]. З іншого боку, якщо АГ супроводжує порушення серцевої функції і недостатнє збільшення серцевого викиду при фізичному навантаженні, то прогностичне значення АТ під час фізичного навантаження може пропадати [129]. Нарешті, більш високий АТ при фізичному навантаженні може супроводжуватися навіть кращим прогнозом, наприклад, як це має місце у осіб у віці 75 років [132], у пацієнтів з підозрою на захворювання серця [133] або із серцевою недостатністю [134], у яких більш високий АТ при навантаженні говорить про відносно збережені систолічні функції серця [125]. Висновок слід зазначити, що сукупність наявних даних ставить під питання клінічну доцільність вимірювання АТ у пробах із фізичним навантаженням в діагностичних і прогностичних цілях у хворих на АГ. Однак проби з фізичним навантаженням можуть бути корисними в якості загальних прогностичних індикаторів, при цьому переносимість фізичного навантаження і дані електрокардіографії (ЕКГ), а також аномальна реакція АТ можуть вказувати на необхідність проведення АМАТ. Для створення ситуації психологічного стресу в експерименті і вивчення реакції на нього АТ використовувався ряд завдань - математичних, технічних або логічних [123]. Однак ці лабораторні стрес-тести в цілому не відображають стреси повсякденного життя, вони не проходили належної стандартизації, недостатньо відтворювані, а кореляції реакції АТ з різними стрессорами носять обмежений характер. Крім того, результати вивчення незалежного зв'язку між реакцією артеріального тиску на психологічні стресори і майбутній розвитк АГ суперечливі. Якщо такий зв'язок і виявлявся, то відсоток варіації, який вона пояснювала на додаток до інших факторів, зазвичай був невеликим [123,135]. У нещодавно опублікованому метааналізі було висловлено припущення, що більш виражена реакція на гострий психологічний стрес негативно впливає на майбутній серцево-судинний ризик - комбінацію з підвищеного АТ, гіпертензії, маси лівого шлуночка (МЛЖ), субклінічного атеросклерозу і клінічних серцево-судинних подій [136]. Всі ці результати, взяті разом, говорять про те, що вимірювання АТ у ході експериментального психологічного стресу в даний час клінічно недоцільно.

***Коментар робочої групи:***

*Робоча група вважає за необхідне доповнити, що вимірювання АТ у пацієнтів з порушенням ритму, зокрема, при фібриляції передсердь, рекомендується проводити за допомогою аускультативного методу Короткова. Використання в таких випадках автоматичних пристроїв, особливо – при самотійному вимірюванні пацієнтом в домашніх умовах, не дозволяє достовірно оцінити рівень АТ.*

**3.1.6 Центральний артеріальний тиск**

Вимірювання центрального АТ у хворих на АГ викликає все більший інтерес у зв'язку з тим, що воно може мати інше значення для прогнозування серцево-судинних подій і по-іншому реагує на антигіпертензивні препарати, ніж АТ, виміряний на руці. Форма хвилі артеріального тиску складається з тиску хвилі, що створюється скороченням шлуночків, і відбитої хвилі [137]. Її слід аналізувати на центральному рівні, тобто, у висхідній аорті, оскільки вона відображає справжнє навантаження, що припадає на серце, головний мозок, нирки та великі артерії. Феномен відбитої хвилі

можна кількісно оцінити за допомогою індексу посилення, який розраховується як різниця між першим і другим систолічними піками, виражена у відсотках до пульсового тиску, краще з поправкою на частоту серцевих скорочень. Внаслідок різного накладення прихідної і відбитої хвиль тиску в артеріальному руслі систолічний і пульсовий тиск в аорті може відрізнятися від вимірюваного стандартним способом тиску на плечовій артерії. В останні роки було розроблено кілька методів вимірювання центрального систолічного або пульсового тиску по хвилі тиску в плечовій артерії, включаючи метод аппланційної тонометрії та трансферної функції. Ці методи були критично проаналізовані в погоджувальніому експертному документі [138]. Епідеміологічні дослідження початку 2000-х років показали, що індекс центрального посилення і пульсовий тиск, безпосередньо виміряні шляхом тонометрії на сонній артерії, є незалежними предикторами загальної і серцево-судинної смертності у хворих з ТСХН [139]. Нещодавно опублікований метааналіз підтвердив ці результати для кількох популяцій хворих [140]. Однак, у більшості досліджень додана прогностична цінність центрального АТ, в порівнянні з АТ в плечовій артерії, виявилась або маргінальною, або статистично незначною [140]. Таким чином, в поточних рекомендаціях, як і в попередніх [2,141], вважається, що, хоча вимірювання центрального АТ і індексу посилення представляє великий інтерес для розвитку механічних методів аналізу в патофізіології, фармакології і терапії, перш, ніж рекомендувати їх рутинне клінічне застосування, потрібно додаткове вивчення. Єдиним винятком може бути ізольована систолічна АГ у молодих: у деяких з таких пацієнтів підвищення САТ на рівні плечової артерії може бути обумовлено великим посиленням хвилі центрального тиску, в той час як сам центральний АТ нормальний [142].

***Коментар робочої групи:***

*Доведено, що класичні бета-адреноблокатори без властивостей вазодилатації менше, ніж інші класи антигіпертензивних засобів зменшують тиск в аорті.*

**3.2 Медичний анамнез**

При зборі медичного анамнезу слід встановити час постановки першого діагнозу АГ, значення АТ в минулому і в даний час і оцінити попередню антигіпертензивну терапію. Особливу увагу слід приділяти вказівкам на вторинні причини АГ. Жінок слід опитати про наявність гіпертензії під час вагітності. АГ супроводжується підвищеним ризиком ниркових і серцево-судинних ускладнень (ІХС, серцева недостатність, інсульт, периферичні ураження артерій, серцево-судинна смерть), навіть при наявності супутніх захворювань. Ось чому у всіх хворих потрібно ретельно збирати анамнез серцево-судинних захворювань, оцінювати загальний серцево-судинний ризик, включаючи такі супутні захворювання, як діабет, клінічно маніфестну серцеву недостатність або вказівки на неї в анамнезі, ІХС, периферичні ураження артерій, клапанні вади серця, серцебиття, синкопальні стани, неврологічні порушення, особливо інсульт і транзиторні ішемічні атаки (ТІА). При зборі анамнезу ХХН потрібно встановити характер і тривалість захворювання нирок. Необхідно встановити факт зловживання нікотином і ознаки дисліпідемії. Сімейний анамнез ранньої АГ та/або ранніх серцево-судинних захворювань - важлива перша ознака сімейної (генетичної) схильності до серцево-судинних захворювань, який може свідчити про

доцільність виконання генетичних аналізів за клінічними показаннями. Подробиці збору сімейного та медичного анамнезу представлені в таблиці 8.

Таблиця 8. Збір індивідуального і сімейного медичного анамнезу

1.Тривалість і колишні значення підвищеного АТ, включаючи домашні
2.Вторинна гіпертензія
а) сімейний анамнез ХХН (полікістоз нирок)
б) наявність в анамнезі хвороб нирок, інфекцій сечових шляхів, гематурії, зловживання знеболуючими (паренхіматозні захворювання нирок)
в) прийом ліків, таких, як пероральні контрацептиви, солодка, карбеноксолони, судинозвужуючі краплі в ніс, кокаїн, амфетаміни, глюко - та мінералокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби, еритропоетин, циклоспорин
г) повторні епізоди пітливості, головний біль, тривоги, серцебиття (феохромоцитома)
д) періодична м'язова слабкість і судоми (гіперальдостеронізм)
е) симптоми, що дозволяють припускати захворювання щитовидної залози
3. Фактори ризику
а) сімейний та особистий анамнез АГ та серцево-судинних захворювань
б) сімейний та особистий анамнез дисліпідемії
в) сімейний та особистий анамнез цукрового діабету (препарати, показники глікемії, поліурія)
г) куріння
д) особливості харчування
е) динаміка маси тіла, ожиріння
ж) рівень фізичної активності
з) хропіння, апное уві сні (збір інформації також від партнера)
і) низька маса тіла при народженні
4. Анамнез і симптоми ураження органів-мішеней і серцево-судинних захворювань
а) головний мозок і зір: головний біль, запаморочення, порушення зору, ТІА, чутливі чи рухові порушення, інсульт, реваскуляризація сонної артерії
б) серце: біль у грудях, задишка, набряк щиколоток, інфаркт міокарда, реваскуляризація, непритомність, серцебиття в анамнезі, аритмії, особливо

фібриляція передсердь
в) нирки: спрага, поліурія, ніктурія, гематурія
г) периферичні артерії: холодні кінцівки, переміжна кульгавість, відстань безбольової ходьби, периферична реваскуляризація
д) хрипіння, хронічні захворювання легень, апное сну
е) когнітивна дисфункція
5. Лікування АГ
а) поточна антигіпертензивна терапія
б) попередня антигіпертензивна терапія
в) дані про прихильність або недостатню прихильності до лікування
г) ефективність і побічні ефекти препаратів.

АГ - артеріальний тиск, ХХН - хронічна хвороба нирок, ТІА - транзиторна ішемічна атака.

### 3.3 Фізикальне обстеження

Мета фізикального обстеження – поставити або підтвердити діагноз АГ, виміряти АТ в даний час, провести скринінг на вторинні причини АГ та уточнити загальний серцево-судинний ризик. АТ слід вимірювати відповідно до вказівок розділу 3.1.1, і повторити вимірювання для підтвердження діагнозу АГ. Хоча б одноразово АТ потрібно вимірювати на обох руках. Різниця результатів вимірювання САТ на двох руках  $>20$  мм рт.ст. та/або ДАТ  $>10$  мм рт. ст. (якщо вона підтвердиться) повинна бути підставою для подальшого пошуку судинних аномалій. Усім хворим слід виконати аускультацию сонних артерій, серця і ниркових артерій. При наявності шумів необхідно додаткове обстеження (ультразвукове дослідження сонних артерій, ехокардіографія, ультразвукове дослідження ниркових судин, залежно від локалізації шуму). У положенні стоячи слід виміряти окружність талії, масу тіла і зріст і розрахувати ІМТ. Пальпація пульсу і аускультация серця може виявити аритмію. У всіх хворих слід виміряти частоту серцевих скорочень у спокої. Наявність тахікардії вказує на підвищений ризик захворювання серця. Неритмічний пульс повинен викликати підозру на фібриляцію передсердь, включаючи безсимптомну фібриляцію передсердь. Деталі фізикального обстеження узагальнені в таблиці 9.

Таблиця 9. Фізикальне обстеження на предмет вторинної АГ, ураження органів-мішеней і ожиріння

Симптоми, що дозволяють припускати вторинну АГ
• Ознаки синдрому Кушинга
• Шкірні прояви нейрофіброматозу (феохромочитома)

• Збільшення нирок при пальпації (полікістоз)
• Наявність шумів у проекції ниркових артерій (реноваскулярна гіпертензія)
• Шуми в серці і в грудній клітці (коарктація та інші захворювання аорти, ураження артерій верхніх кінцівок)
• Ослаблення і уповільнення пульсації на стегновій артерії, зниження АТ стегнової артерії, в порівнянні з АТ, одночасно виміряним на плечовій артерії (коарктація та інші захворювання аорти, ураження артерій нижніх кінцівок)
• Різниця АТ на правій і лівій руці (коарктація аорти, стеноз підключичної артерії)
Ознаки ураження органів-мішеней
• Головний мозок: рухові або чутливі порушення
• Сітківка: зміни на очному дні
• Серце: частота серцевих скорочень, наявність III або IV тонів, шуми, порушення ритму, локалізація верхівкового поштовху, хрипи в легенях, периферичні набряки
• Периферичні артерії: відсутність, ослаблення або асиметрія пульсу, холодні кінцівки, ішемічні ураження на шкірі
• Сонні артерії: систолічний шум
Ознаки ожиріння
• Маса тіла і зріст
• Розрахунок ІМТ: маса тіла /зріст <sup>2</sup> (кг/м <sup>2</sup> )
• Окружність талії, виміряна в положенні стоячи, на середині відстані між нижнім краєм ребрової дуги і верхнім краєм клубової кістки

АТ - артеріальний тиск, ІМТ - індекс маси тіла.

### 3.4 Резюме рекомендацій з вимірювання артеріального тиску, збору анамнезу та фізикального обстеження

Лікування гіпертензії, анамнез і фізикальне обстеження

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Примітка <sup>c</sup>
Для підтвердження діагнозу, виявлення причин вторинної гіпертензії, серцево-судинних факторів ризику, ураження органів-мішеней та інших серцево-судинних захворювань у всіх хворих з АГ рекомендується зібрати всебічний медичний анамнез	I	C	-

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Примітка <sup>c</sup>
та провести фізикальне обстеження			
Для оцінки сімейної схильності до АГ, серцево-судинних захворювань рекомендується зібрати сімейний анамнез	I	B	143, 144
Для скринінгу та діагностики АГ рекомендується офісне вимірювання АТ	I	B	3
Діагноз АГ рекомендується ставити за результатами не менш ніж дворазового вимірювання АТ (за один візит) в ході не менше ніж двох візитів	I	C	-
У всіх хворих з АГ рекомендується пальпувати пульс у спокої для вимірювання частоти серцевих скорочень і виявлення аритмій, особливо фібриляції передсердь	I	B	62, 63
Позаофісне вимірювання АТ доцільно виконувати для підтвердження діагнозу АГ, встановлення типу АГ, виявлення епізодів гіпотензії і максимально точного прогнозування серцево-судинного ризику	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Для позаофісного вимірювання АТ можна використовувати АМАТ або ДМАТ, залежно від показання, доступності, простоти, вартості і, при необхідності, уподобань пацієнта	IIb	C	-

АМАТ - добове амбулаторне моніторування АТ; АТ - артеріальний тиск, ДМАТ - домашнє моніторування АТ

<sup>a</sup>Клас рекомендації

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання, що підтверджують рівень доказовості

### 3.5 Лабораторне та інструментальне обстеження

Лабораторне та інструментальне обстеження спрямоване на отримання даних про наявності додаткових факторів ризику, вторинної АГ і ураження органів-мішеней. Дослідження повинні проводитися в порядку від найбільш простих до найскладніших. Подобиці лабораторних досліджень представлені в таблиці 10.

Таблиця 10. Лабораторні та інструментальні методи обстеження

<b>Рутинні тести</b>
• Гемоглобін та/або гематокрит
• Глюкоза плазми натще

• Загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності у сироватці
• Тригліцериди сироватки натще
• Калій і натрій сироватки
• Сечова кислота сироватки
• Креатинін сироватки (з розрахунком ШКФ)
• Аналіз сечі з мікроскопією осаду, білок у сечі за тест-смужкою, аналіз на мікроальбумінурію
• ЕКГ у 12 відведеннях
<b>Додаткові методи обстеження, з урахуванням анамнезу, даних фізикального обстеження і результатів рутинних лабораторних аналізів</b>
• Глікозильований гемоглобін (HbA1c), якщо глюкоза плазми натще > 5.6 ммоль/л (102 мг/дл) або якщо раніше був поставлений діагноз діабету
• Кількісна оцінка протеїнурії (при позитивному результаті на білок за тест-смужкою); калій і натрій в сечі і їх співвідношення
• Домашнє і добове амбулаторне моніторування АТ
• Ехокардіографія
• Холтеровське ЕКГ-моніторування (у разі аритмій)
• Ультразвукове дослідження сонних артерій
• Ультразвукове дослідження периферичних артерій/черевної порожнини
• Вимірювання швидкості пульсової хвилі
• Гомілково-плечовий індекс
• Фундоскопія
<b>Розширене обстеження (зазвичай проводиться відповідними спеціалістами)</b>
• Поглиблений пошук ознак ураження головного мозку, серця, нирок та судин, обов'язковий при резистентній і ускладненій АГ
• Пошук причин вторинної АГ, якщо на те вказують дані анамнезу, фізикального обстеження або рутинні і додаткові методи дослідження

АТ - артеріальний тиск, ЕКГ - електрокардіограма, ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

### 3.6 Генетичні дослідження



У хворих на АГ часто є обтяжений сімейний анамнез по гіпертензії [143,144]. Успадкування АГ у більшості досліджень коливалось від 35% до 50% [145]. Підтверджено і успадкування особливостей амбулаторного АТ [146]. Описано декілька рідкісних моногенних форм АГ, наприклад, гіперальдостеронізм, відповідає на терапію глюкокортикоїдами, синдром Лиддла і інші, при яких патогенез гіпертензії повністю пов'язаний з мутацією одного гена і визначає вибір найкращого методу лікування [147]. Есенціальна АГ - вкрай неоднорідний стан з багатофакторною етіологією. Кілька досліджень з вивчення всього геному і їх метааналізи вказують на існування, в загальній складності, 29 однонуклеотидних поліморфізмів, асоційованих з систолічним і/діастолічним АТ [148]. Ці дані, можливо, внесуть корисний внесок в розрахунок балів серцево-судинного ризику.

### *3.7 Виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней*

У зв'язку з важливістю безсимптомного ураження органів мішеней як проміжного етапу серцево-судинного континууму і детермінанти загального серцево-судинного ризику, необхідно ретельно виявляти ознаки ураження органів, використовуючи, за показаннями, відповідні методики (таблиця 10). Слід зазначити, що в даний час накопичено дуже багато доказів важливої ролі безсимптомного ураження органів-мішеней у визначенні серцево-судинного ризику у осіб з підвищеним АТ і без нього. Серйозним аргументом за доцільність виявлення ураження органів-мішеней у повсякденній клінічній практиці є той факт, що будь-який з чотирьох маркерів органного ураження (мікроальбумінурія, підвищення швидкості пульсової хвилі [ШПХ], ГЛШ і бляшки в сонних артеріях) є незалежними від стратифікації за SCORE предикторами серцево-судинної смертності [51-53], хоча бажано мати більше даних великих досліджень на різних групах хворих. Доцільно також зазначити, що ризик зростає із збільшенням числа уражених органів [51].

#### *3.7.1 Серце*

##### *3.7.1.1 Електрокардіографія*

Електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях повинна бути частиною рутинного обстеження всіх хворих на АГ. Її чутливість в плані виявлення ГЛШ невелика. Тим не менш, в обсерваційних і клінічних дослідженнях було показано, що ГЛШ, встановлена за індексом Соколова-Лайона ( $SV1+RV5 >3.5$  мВ), модифікованому індексу Соколова-Лайона (найбільший зубець S + найбільший зубець R  $>3.5$  мВ),  $RaVL >1.1$  мВ або індексом Корнелла (утворення амплітуди і тривалості комплексу QRS  $>244$  мВ x мсек), є незалежним предиктором серцево-судинних подій [149]. У відповідності з цим, реєстрація ЕКГ має значення, як мінімум, у пацієнтів старше 55 років [150,151]. Крім того, за допомогою ЕКГ можна виявити пацієнтів з ознаками перевантаження лівого шлуночка, що означає більш виражений ризик [149,150,152], з ішемією, порушеннями провідності, дилатацією лівого передсердя і аритмії, включаючи фібриляцію передсердь. Добове моніторування ЕКГ за Холтером показано при підозрі на аритмії і можливі епізоди ішемії міокарда.

Фібриляція передсердь – дуже часта і широко поширена причина серцево-судинних ускладнень [153, 154], особливо інсульту, у хворих на АГ [153]. Ранне

виявлення фібриляції передсердь могло б сприяти профілактиці інсультів за рахунок призначення, за показаннями, відповідної антикоагулянтної терапії.

### 3.7.1.2 Ехокардіографія

Хоча ехокардіографія і не позбавлена певних технічних обмежень, вона більш чутлива, ніж ЕКГ, щодо діагностики ГЛШ і допомагає уточнити серцево-судинний і нирковий ризик [155-157]. Отже, ехокардіографія дозволяє точніше стратифікувати загальний ризик і вибрати схему лікування [158]. Адекватне дослідження лівого шлуночка у хворих на АГ включає вимірювання товщини задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка. Визначення індексу маси лівого шлуночка (МЛШ) з поправкою на розміри тіла дозволяє виявити ГЛШ, а розрахунок відносної товщини стінки або співвідношення товщини стінки до радіусу ( $2 \times$  товщина задньої стінки/кінцевий діастолічний розмір) характеризує геометрію шлуночка (концентрична або ексцентрична гіпертрофія). В даний час МЛШ розраховують за формулою Американського ехокардіографічного товариства [159]. Хоча зв'язок між МЛШ і серцево-судинним ризиком неперервний, загальноприйнятими критеріями діагностики явної ГЛШ є значення індексу маси понад  $95 \text{ г/м}^2$  у жінок і  $115 \text{ г/м}^2$  (ППТ) у чоловіків [159]. У осіб з ожирінням і надлишковою масою тіла, для співвідношення МЛШ з розмірами тіла і щоб уникнути гіподіагностики ГЛШ [159], при розрахунку МЛШ використовується поправка на зростання, зведене в ступінь 1.7 чи 2.7 [160,161]. Нещодавно було показано, що оптимальним є аллометричний коефіцієнт поправки на зростання ступеня 1.7 ( $\text{р/м}^{1.7}$ ) і що у чоловіків і у жінок слід використовувати різні порогові значення [160]. Співвіднесення МЛШ з ростом ступеня 2.7 може призвести до гіпердіагностики ГЛШ у осіб маленького зросту і до гіподіагностики - у високих людей [160]. Підвищену частоту серцево-судинних захворювань можна прогнозувати при концентричній гіпертрофії лівого шлуночка (відношення товщини стінки до радіусу лівого шлуночка  $\geq 0,42$  при наявності збільшеної МЛШ), при ексцентричній гіпертрофії (збільшення маси міокарда при відношенні товщини стінки до радіусу  $< 0,42$ ) і концентричному ремоделюванні (відношення товщини стінки до радіусу  $\geq 0,42$  при нормальній МЛШ). Однак найбільш сильним предиктором підвищеного ризику є концентрична ГЛШ [162-164]. АГ супроводжується порушенням процесів розслаблення і наповнення лівого шлуночка, що звичайно позначають як «діастолічна дисфункція». Викликана АГ діастолічна дисфункція асоційована з концентричною гіпертрофією і сама по собі може індукувати появу симптомів і ознак серцевої недостатності, навіть при все ще нормальній фракції викиду (ФВ) (серцева недостатність із збереженою фракцією викиду) [165]. Характеристики трансмітрального кровотоку, визначеного за допомогою доплерографії, допомагають кількісно оцінити порушення наповнення і передбачити подальший розвиток серцевої недостатності та загальну смертність [166,167], однак цього недостатньо для повної стратифікації клінічного стану та прогнозу АГ [166,167]. Згідно з останніми рекомендаціями з ехокардіографії [168], її слід поєднувати з пульсовою тканинною доплерографією мітрального отвору. Для гіпертонічного ураження серця типове зниження ранньої швидкості діастолічного наповнення ( $e'$ ), визначеної методом тканинної доплерографії. Найчастіше септальна  $e'$  знижена більшою мірою, ніж латеральна  $e'$ . Діагностика і визначення вираженості діастолічної дисфункції засновані на показнику  $e'$  (середнє з показників у септальній і латеральній частині мітрального

отвору) і додаткових вимірах, включаючи співвідношення трансмітрального E до e' (співвідношення E/e') і розмір лівого передсердя [168]. В одному з великих епідеміологічних досліджень це співвідношення було важливим предиктором [169]. Показники швидкості e' й співвідношення E/e' більшою мірою залежать від віку і дещо меншою мірою - від статі [170]. По співвідношенню E/e' можна виявити збільшення тиску заповнення лівого шлуночка. Прогностичне значення швидкості e' у хворих на АГ загальноновизнано [171], а значення співвідношення E/e', що перевищує 13 [168], асоційоване у хворих на АГ з підвищенням серцевого ризику, незалежно від МЛШ і відносної товщини стінки ЛШ [171]. Виявлення дилатації лівого передсердя може надати додаткову інформацію та є необхідною передумовою для діагностики діастолічної дисфункції. Розмір лівого передсердя найкраще оцінювати за його індексом об'ємом, або іОЛП [159]. Показано, що іОЛП  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup> є незалежним предиктором смерті, серцевої недостатності, фібриляції передсердь та ішемічного інсульту [172]. Діапазони нормальних значень та критерії діагностики гіпертонічного ураження міокарда по ехокардіографічним показниками представлені в таблиці 11.

Найчастіше для оцінки ГЛШ при АГ використовується розрахунок частки від розподілу МЛШ на площу поверхні тіла (ППТ), що практично дозволяє усунути вплив розмірів тіла та ожиріння на МЛЖ. Незважаючи на те, що ці показники в основному були отримані в контрольних популяціях при очевидній можливості систематичної помилки, ці параметри рекомендовані Американським товариством ехокардіографії та Європейською асоціацією ехокардіографії і застосовуються в більшості установ, де проводиться ехокардіографія. Незабаром з'являться дані, отримані на великих спільних популяціях і в різних етнічних групах.

Таблиця 11. Порогові значення параметрів, що використовуються для оцінки ремоделювання лівого шлуночка та діастолічної функції у хворих АГ. За Lang et al. [159] і Nagueh et al. [168]

Показник	Відхилення від норми
Індекс маси лівого шлуночка (г/м <sup>2</sup> )	>95 (жінки) >115 (чоловіки)
Відносна товщина стінки	>0.42
Діастолічна функція:	
Септальна швидкість e' (см/сек)	<8
Латеральна швидкість e' (см/сек)	<10
Об'ємний індекс лівого передсердя (мл/м <sup>2</sup> )	$\geq 34$
Тиск наповнення лівого шлуночка: середнє співвідношення E/e'	$\geq 13$

Для оцінки субклінічної систолічної дисфункції методом мозаїчної ехокардіографії можна кількісно оцінити функцію поздовжнього скорочення (поздовжня напруга), що допомагає виявити субклінічну систолічну дисфункцію у вперше виявлених хворих з АГ без ГЛШ [173,174]. Однак, оцінка систолічної функції лівого шлуночка при гіпертонічній кардіопатії не дає додаткової прогностичної інформації, у порівнянні з розрахунком індексу МЛЖ, принаймні, при нормальній фракції викиду.

У клінічній практиці ехокардіографію доцільно проводити хворим з АГ в різних клінічних ситуаціях і з різними цілями. У хворих на АГ із середнім загальним серцево-судинним ризиком вона допомагає точніше оцінити ризик завдяки виявленню ГЛШ, яка не виявляється на ЕКГ. У хворих на АГ з ЕКГ ознаками ГЛШ вона дає більш точну кількісну оцінку гіпертрофії і визначає її геометричний тип і ризик. У хворих на АГ з кардіальними симптомами вона допомагає виявити основне захворювання. Очевидно, що ехокардіографія, включаючи оцінку висхідного відділу аорти і судинний скринінг, може мати суттєве діагностичне значення у більшості хворих з АГ. В ідеалі її потрібно рекомендувати для початкового обстеження всіх хворих з АГ. Однак, більш широке або більш вузьке застосування даного методу буде залежати від його доступності та вартості.

### *3.7.1.3 Магнітно-резонансна томографія серця*

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця може розглядатися як метод оцінки розміру і маси лівого шлуночка в тих випадках, коли ехокардіографія технічно нездійсненна, а також якщо візуалізація з відстроченим посиленням дасть інформацію, що має значення для вибору лікування [175,176].

### *3.7.1.4 Ішемія міокарда*

Для діагностики ішемії міокарда у хворих на АГ з ГЛШ в резерві є спеціальні процедури [177]. Ця діагностика особливо важка, оскільки АГ зменшує специфічність стрес-ехокардіографії і перфузійної сцинтиграфії [178]. Якщо результати проби з фізичним навантаженням демонструють нормальну переносимість аеробного навантаження без істотних змін ЕКГ, то це має достатню негативну прогностичну цінність у хворих без виражених симптомів, характерних для ІХС з оклюзією. Якщо результати ЕКГ з фізичним навантаженням позитивні або не можуть бути інтерпретовані (неоднозначні), то для надійної діагностики ішемії міокарда потрібна методика, що дозволяє візуалізувати появу ішемії, наприклад, стрес-МРТ серця, перфузійна сцинтиграфія або стрес-ехокардіографія [178-180]. Індуковані стресом порушення рухливості стінок шлуночка високоспецифічні для стенозу епікардіальних артерій, підтвердженого ангіографічно. У той же час, порушення перфузії міокарда часто виявляється на ангіограмах нормальних коронарних артерій при супутніх ГЛШ та / або порушенні коронарної мікроциркуляції [177]. Нещодавно було висловлено припущення, що за допомогою подвійної ехокардіографічної візуалізації локальної рухливості стінок і трансторакальної доплерометрії коронарного резерву лівої передньої низхідної артерії можна диференціювати обструктивну ІХС (знижений коронарний резерв плюс індуковані порушення рухливості стінки) від ізольованого порушення коронарної мікроциркуляції (знижений коронарний резерв без порушення рухливості стінок шлуночка) [180]. Показано, що резерв коронарного кровотоку  $\leq 1.91$  при АГ має незалежне прогностичне значення [181,182].

## *3.7.2 Кровоносні судини*

### *3.7.2.1 Сонні артерії*

Ультразвукове дослідження сонних артерій з вимірюванням товщини комплексу інтима-медія (КІМ) і оцінкою наявності бляшок дозволяє прогнозувати як інсульт, так і

інфаркт міокарда, незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику [51, 183-186]. Це вірно як для значення товщини КІМ на рівні біфуркації сонної артерії (що відображає, головним чином, атеросклероз), так і для значення КІМ на рівні загальної сонної артерії (що відображає в основному судинну гіпертрофію). Зв'язок між КІМ сонних артерій і серцево-судинними подіями носить безперервний характер, тому вибір порогового значення для більш високого серцево-судинного ризику є довільним. Хоча в рекомендаціях 2007 [2] КІМ сонної артерії  $> 0.9$  мм вважався консервативним показником існуючих аномалій, в дослідженні серцево-судинного здоров'я (Cardiovascular Health Study) у пацієнтів старечого віку порогове значення цього показника, яке вказує на високий серцево-судинний ризик, було вище, як і у хворих середнього віку в Європейському дослідженні лацидипіну при атеросклерозі (ELSA) (1.06 і 1.16 мм, відповідно) [184,186]. Про наявність бляшки говорить КІМ  $> 1.5$  мм або локальне збільшення товщини на 0.5 мм або на 50%, у порівнянні зі значенням КІМ в прилеглих ділянках сонної артерії [187]. Хоча бляшка є сильним незалежним предиктором серцево судинних подій [51, 183-185, 188], в територіальному дослідженні ризику атеросклерозу (ARIC) наявність бляшки і збільшення КІМ сонної артерії мало що додавали один до одного в плані прогнозування серцево-судинних подій і рекласифікації хворих в іншу категорію ризику [185]. У нещодавно виконаному систематичному огляді був зроблений висновок, що скринінгове дослідження сонних артерій може мати додаткове прогностичне значення в основному, в осіб з проміжним серцево-судинним ризиком, які не мають симптомів [189].

### *3.7.2.2 Швидкість пульсової хвилі*

Встановлено, що феномен жорсткості великих артерій і відображення пульсової хвилі є найважливішими патофізіологічними детермінантами ІСАГ і зростання пульсового тиску при старінні [190]. Швидкість каротидно-феморальної пульсової хвилі (ШКФПХ) – це «золотий стандарт» виміру аортальної жорсткості [138].

Хоча зв'язок між аортальною жорсткістю і клінічними подіями носить безперервний характер, в рекомендаціях ESH/ESC 2007 порогове значення  $> 12$  м/сек було запропоновано в якості консервативного показника значних порушень функції аорти у хворих з АГ середнього віку [2]. За новими даними це порогове значення було скориговано до 10 м / сек [191], з урахуванням безпосередньої відстані від сонних до стегнових артерій і беручи до уваги на 20% більш коротку справжню анатомічну відстань, яку проходить хвиля тиску (тобто,  $0.8 \times 12$  м / сек або 10 м/ сек). Аортальна жорсткість має незалежну прогностичну значимість відносно фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у хворих на АГ [192,193]. У ряді досліджень було кількісно оцінено значення ШПХ, на додаток до традиційних факторів ризику, включаючи SCORE і Фремінгемський бал ризику [51,52,194,195]. Крім того, за результатами вимірювання жорсткості артерій значну частину хворих з групи середнього ризику можна рекласифікувати в групи більш високого або більш низького серцево-судинного ризику [51,195,196].

### *3.7.2.3 Гомілково-плечовий індекс*

Гомілково-плечовий індекс (ГПІ) може вимірюватися або автоматично, за допомогою приладів, або за допомогою доплерометрії з безперервною хвилею і сфігмоманометром для вимірювання артеріального тиску. Низький ГПІ ( $<0.9$ ) вказує на

ураження периферичних артерій і на виражений атеросклероз в цілому [197], є предиктором серцево-судинних подій [198] і асоційований приблизно з дворазовим збільшенням серцево-судинної смертності та частоти основних коронарних подій в порівнянні із загальними показниками в кожній фремінгемській категорії ризику [198].

Крім того, в проспективних дослідженнях встановлено, що навіть безсимптомне ППА, діагностоване за низьким ГПІ, у чоловіків супроводжується 20% частотою серцево судинної захворюваності та смертності в найближчі 10 років [198,199]. Однак ГПІ більш доцільно визначати для діагностики ППА в осіб з високою ймовірністю ППА.

#### 3.7.2.4 Інші методи

Хоча вимірювання КІМ сонної артерії, аортальної жорсткості або ГПІ доцільні для виділення хворих на АГ з високим серцево-судинним ризиком, деякі інші методи, які використовуються в наукових дослідженнях для виявлення судинного ураження органів-мішеней, не можна рекомендувати для клінічного застосування. У дрібних артеріях підшкірної клітковини, отриманої при біопсії сідничної області, можна виявити збільшення співвідношення «стінка-просвіт».

Ці виміри можуть продемонструвати ранні зміни при діабеті та АГ і володіють предикторною значимістю відносно серцево-судинної захворюваності та смертності [199-202], однак інвазивний характер даного методу робить його невідповідним для загального використання. У проспективних дослідженнях також було доведено, що збільшення вмісту кальцію в коронарних судинах є предиктором серцево-судинних захворювань і високо надійним способом класифікації дорослих осіб, які не мають симптомів, на групи середнього або високого серцево-судинного ризику [203,204]. Однак, обмежена доступність і висока вартість необхідних для цього процедур представляють серйозну проблему.

Ендотеліальна дисфункція також допомагає прогнозувати наслідки у хворих з рядом серцево-судинних захворювань [205], хоча даних по АГ поки досить мало [206].

Крім того, методики вивчення ендотеліальної реактивності з різними стимулами дуже трудомісткі, вимагають великих часових витрат і часто інвазивні.

#### 3.7.3 Нирки

Діагноз обумовленого АГ ураження нирок ґрунтується на виявленні зниженої функції нирок та / або підвищеної екскреції альбуміну з сечею [207]. Відразу ж при виявленні ХХН її класифікують залежно від рШКФ, яку розраховують за скороченою формулою з досліджень по модифікації харчування при захворюваннях нирок (MDRD) [208], за формулою Кокрофта-Голта або, із недавнього часу, за формулою співпрацюючої групи з епідеміології хронічної хвороби нирок (СКД-ЕПІ) [209], для чого потрібно знати вік, стать, расу і рівень креатиніну сироватки. При рШКФ менше 60мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> виділяють три стадії ХХН: 3 стадію (ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і 4 і 5 стадії (ШКФ менше 30 і 15мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, відповідно) [210]. Ці формули допомагають виявити легку ступінь порушення функції нирок, коли показники креатиніну все ще залишаються в межах норми [211]. Погіршення функції нирок і зростання серцево-судинного ризику підтверджується даними про підвищення сироваткових рівнів цистатину С [212]. Іноді невелике (до 20%) підвищення рівня креатиніну в сироватці

може відзначатися після призначення або підвищення дози антигіпертензивних препаратів, особливо інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), проте його не слід розцінювати як симптом прогресуючого погіршення функції нирок. У нелікованих хворих з АГ часто відзначається гіперурикемія (особливо при прееклампсії), яка, як показано, корелює зі зниженням ниркового кровотоку і нефросклерозом [213].

У той час як підвищення концентрації креатиніну в сироватці або зниження рШКФ вказують на погіршення функції нирок, підвищення сечової екскреції альбуміну або білка вказує, як правило, на ураження фільтраційного бар'єру клубочків. Показано, що мікроальбумінурія слугує предиктором розвитку явної діабетичної нефропатії у хворих на діабет 1 і 2 типів [214], в той час, як наявність явної протеїнурії в цілому вказує на вже сформоване ураження паренхіми нирок [215]. Було виявлено, що у хворих на АГ з діабетом і без нього мікроальбумінурія, яка навіть не перевищує звичайні порогові значення [216], є предиктором серцево-судинних подій [217-225]. У кількох дослідженнях описано безперервний зв'язок між серцево-судинною і не серцево-судинною смертністю, з одного боку, і відношенням альбуміну до креатиніну сечі  $> 3.9$  мг/г у чоловіків і  $> 7.5$  мг/г у жінок, з іншого [224, 226]. Як у загальній популяції, так і у хворих на діабет одночасне збільшення екскреції білка з сечею і зниження рШКФ вказує на більший ризик серцево-судинних і ниркових подій, ніж кожна аномалія окремо; таким чином, ці фактори ризику є незалежними і кумулятивними [227, 228]. Порогове значення мікроальбумінурії вибрано довільно на рівні 30 мг/г креатиніну [228].

На закінчення слід зазначити, що виявлення порушеної функції нирок у хворого з АГ, що виражається у вигляді будь-якого із зазначених порушень, являє собою дуже потужний і розповсюджений предиктор майбутньої серцево судинної захворюваності та смертності [218,229-233]. З цієї причини розраховувати ШКФ і визначати мікроальбумінурію рекомендовано всім хворим на АГ.

### *3.7.4 Дослідження очного дна*

Традиційна класифікація гіпертонічної ретинопатії за даними огляду очного дна базується на роботі Keith, Wagener і Barker, опублікованій в 1939, а її прогностичне значення у хворих на АГ було підтверджено документально [234]. Ретинопатія III ступеня (крововиливи в сітківку, мікроаневризми, тверді ексудати, м'які, або «ватні», ексудати) і IV ступеня (симптоми III ступеня і набряк соска зорового нерва і / або макулярний набряк) вказує на тяжку гіпертонічну ретинопатію, яка є сильним предиктором смертності [234,235]. Зміни I ступеня (фокальне або поширене звуження артеріол) і II ступеня (симптом артеріовенозного перехрещення) говорять про ранню стадію гіпертонічної ретинопатії; її прогностичне значення для серцево-судинної смертності в цілому менше, і дані на цей рахунок суперечливі [236,237]. Більшість досліджень спиралося на фотографії очного дна, які оцінювали офтальмологи, що є більш чутливим методом діагностики, ніж пряма офтальмоскопія, яку виконує лікар загальної практики [238]. Висловлювалася критика стосовно відтворюваності діагнозів ретинопатії I і II ступеня: навіть, якщо висновки давали досвідчені фахівці, відзначався високий відсоток розбіжності діагнозів як між різними дослідниками, так і діагнозів у одного і того ж дослідника (на відміну від діагнозів більш тяжких стадій гіпертонічної ретинопатії) [239,240].

Зв'язок між калібром судин сітківки та майбутніми інсультами був проаналізований в систематичному огляді і метааналізі: розширення венул сітківки є

предиктором інсульту, в той час як калібр артеріол сітківки не асоційований з інсультом [241]. Звуження артеріол і венул сітківки, як і зміни капілярів у інших відділах судинного русла [242, 243], може бути раннім структурним порушенням при АГ, проте його додаткове значення для виявлення хворих групи ризику по інших видах ураження органів-мішеней ще не встановлено [243-244]. Співвідношення артеріол і венул сітківки є предиктором інсульту і серцево-судинної захворюваності, проте його широкому клінічному використанню перешкодило те, що на це відношення можуть впливати супутні зміни діаметра венул і методика оцінки (необхідність цифрових фото, референс-центру для інтерпретації фотографій сітківки) [245-248]. В даний час вивчаються нові підходи до оцінки співвідношення «стінка – просвіт» артеріол сітківки, які допомагають безпосередньо виміряти ступінь судинного ремоделювання на ранніх і пізніх стадіях АГ [249].

### *3.7.5 Головний мозок*

Крім добре відомого впливу АГ на розвиток інсульту, існує ризик безсимптомного ураження головного мозку, який виявляється тільки при проведенні МРТ головного мозку, особливо у осіб похилого та старечого віку [250,251]. Найбільш типовими проявами ураження мозку є осередки підвищеної інтенсивності в білій речовині, які виявляються майже у всіх літніх хворих з АГ [250], хоча різного ступеню, а також приховані інфаркти, більшість з яких мають невеликі розміри і розташовуються в глибоких відділах мозку (лакунарні інфаркти). Частота таких інфарктів варіює від 10% до 30% [252]. Нещодавно були ідентифіковані вогнища іншого типу, які являють собою мікрокрововиливи і виявляються приблизно у 5% пацієнтів.

Наявність гіперінтенсивних вогнищ у білій речовині і прихованих мозкових інфарктів супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції [250, 252-254]. МРТ, виконане хворим з АГ без явних серцево-судинних захворювань, показало, що приховані цереброваскулярні вогнища зустрічаються навіть частіше (44%), ніж субклінічне ураження серця (21%) і нирок (26%), і нерідко виявляються при відсутності ознак ураження інших органів [255].

Недоступність і висока вартість не дозволяють широко застосовувати МРТ для обстеження літніх хворих з АГ. Однак, у всіх хворих на АГ з неврологічними порушеннями і, зокрема, з погіршенням пам'яті, слід шукати гіперінтенсивні вогнища в білій речовині і приховані мозкові інфаркти [255-257]. Оскільки когнітивні порушення в літньому і старечому віці, принаймні, частково пов'язані з АГ [258,259], в ході клінічного обстеження хворих на АГ похилого та старечого віку слід застосовувати відповідні тести для оцінки когнітивних функцій.

### *3.7.6 Клінічне значення та обмеження*

У таблиці 12 узагальнені дані про прогностичну серцево-судинну цінність, доступність, відтворюваність результатів і співвідношення «вартість–ефективність» методів обстеження, спрямованих на виявлення ураження органів-мішеней. У таблиці узагальнена рекомендована тактика пошуку ураження органів-мішеней.

Таблиця 12. Прогностична цінність, доступність, відтворюваність і співвідношення «Вартість – ефективність» деяких маркерів ураження органів



Маркер	Цінність як серцево-судинного предиктору	Доступність	Відтворюваність	Співвідношення «вартість – ефективність»
Електрокардіографія	+++	++++	++++	++++
Ехокардіографія плюс доплерографія	++++	+++	+++	+++
Розрахункова ШКФ	+++	++++	++++	++++
Мікроальбумінурія	+++	++++	++	++++
Товщина інтими-медії і бляшки в сонних артеріях	+++	+++	+++	+++
Жорсткість артерій (швидкість пульсової хвилі)	+++	++	+++	+++
Гомілково – плечовий індекс	+++	+++	+++	+++
Огляд очного дна	+++	++++	++	+++
Додаткові методи:				
Індекс коронарного кальцію	++	+	+++	+
Ендотеліальна дисфункція	++	+	+	+
Лакуни/вогнища в білій речовині головного мозку	++	+	+++	+
Магнітнорезонансна томографія серця	++	+	+++	++

Бали від + до ++++

*3.7.7 Резюме рекомендацій з виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней, серцево-судинних хвороб і хронічної хвороби нирок.*

Виявлення безсимптомного ураження органів-мішеней, серцево-судинних хвороб і хронічної хвороби нирок.

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Серце			
ЕКГ рекомендовано хворим на АГ для виявлення ГЛШ, дилатації лівого передсердя, аритмій чи інших патологій міокарду	I	B	149 150, 151, 154

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Всім хворим з анамнезом чи даними фізикального обстеження, які вказують на значимі порушення ритму доцільно виконувати тривале моніторування ЕКГ, а при підозрі на аритмію під час фізичного навантаження – ЕКГ-тести з фізичним навантаженням.	IIa	C	-
Ехокардіографію доцільно виконувати для уточнення серцево-судинного ризику і підтвердження електрокардіографічного діагнозу ГЛШ, ділятації лівого передсердя чи інших захворювань серця (при наявності підозри на них)	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
У всіх випадках, коли існує ймовірність ішемії міокарда, рекомендовано проведення ЕКГ-тестів з фізичним навантаженням; при позитивному чи сумнівному результаті рекомендується проводити стрес-тест (стрес-ехокардіографію, стрес-МРТ чи стрес-радіоізотопну сцинтиграфію серця)	I	C	-
<b>Артерії</b>			
Ультразвукове сканування інформативне для виявлення гіпертрофії судин чи безсимптомного атеросклерозу, особливо у хворих похилого і старечого віку	IIa	B	51, 183–185, 188
Зміни каротидно-феморальної ШПХ доцільно для виявлення жорсткості крупних артерій	IIa	B	51, 138, 192–195
Для діагностики УПА доцільно визначати гомілково-плечовий індекс	IIa	B	198, 199
<b>Нирки</b>			
Всім хворим на АГ рекомендується визначати рівень креатиніну в сироватці і розраховувати ШКФ <sup>d</sup>	I	B	228 231, 233
Всім хворим на АГ рекомендується визначати протеїнурію (по тест-полосці)	I	B	203, 210
Рекомендується визначати мікроальбумінурію і її співвідношення з екскрецією креатиніну в сечі	I	B	222 223, 225, 228
<b>Огляд очного дна (фундоскопія)</b>			

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>	
Дослідження сітківки доцільно у хворих з тяжкою чи резистентною АГ, для виявлення крововиливів, ексудатів і набряку сосків зорового нерву, які супроводжуються підвищенням серцево-судинного ризику	IIa	C		-
Дослідження сітківки не рекомендується хворим з мягкою і помірною АГ, які не хворіють цукровим діабетом, за виключенням молодих.	III	C		-
Головний мозок				
У хворих на АГ з когнітивними порушеннями може бути доцільним проведення МРТ чи КТ головного мозку для виявлення скритих мозкових інфарктів, лакунарних інфарктів, мікрокрововиливів і вогнищ у білій речовині	IIb	C		-

ЕКГ - електрокардіограма, ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації, ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка, МРТ - магнітно-резонансна томографія, УПА - ураження периферичних артерій, ШПХ - швидкість пульсової хвилі

<sup>a</sup> Клас рекомендації

<sup>b</sup> Рівень доказовості

<sup>c</sup> Посилання, що підтверджують рівень доказовості

<sup>d</sup> В даний час рекомендується користуватися формулою MDRD, проте є і нові методи, наприклад, СКД-ЕРІ, спрямовані на підвищення точності оцінки ШКФ.

### 3.8 Виявлення вторинної гіпертензії

У відносно невеликої частки дорослих хворих на АГ можна виявити конкретну і потенційно зворотну причину підвищення артеріального тиску. Однак, через велику сумарну поширеність АГ, вторинні її форми можуть мати місце у мільйонів людей у всьому світі. При адекватній діагностиці та лікуванні хворих з вторинними формами АГ можна повністювилікувати або, принаймні, домогтися поліпшення контролю артеріального тиску і зниження серцево-судинного ризику. У зв'язку з цим як запобіжні заходи всім хворим потрібно проводити простий скринінг на вторинні форми АГ. Цей скринінг включає збір клінічного анамнезу, фізикальне обстеження і рутинні лабораторні аналізи (таблиці 9, 10, 13). Крім того, на вторинну форму АГ може вказувати різко виражене підвищення артеріального тиску, раптовий початок або погіршення перебігу АГ, погана відповідь АГ на медикаментозну терапію і ураження органів-мішеней, що не відповідає тривалості АГ. Якщо за результатами первинного обстеження виникне підозра на вторинну форму АГ, то можуть знадобитися специфічні діагностичні процедури, зазначені в таблиці 13.

Діагностику вторинних форм АГ, особливо при підозрі на ендокринну АГ, переважно здійснюють в спеціалізованих центрах.

Таблиця 13. Клінічні показання і діагностика вторинної гіпертензії

Часті причини	Клінічні показання		Лабораторне і інструментальне обстеження	Діагностика	
	Анамнез	Фізикальне обстеження		Обстеження першої лінії	Додаткові методи обстеження
Паренхіматозні захворювання нирок	Інфекції чи обструкція сечових шляхів, гематурія, зловживання знеболюючими, обтяжена спадковість по полікістозу нирок	Утворення черевної порожнини (при полікістозі нирок)	Білок, еритроцити чи лейкоцити в сечі, зниження ШКФ	Ультразвукове дослідження нирок	Ретельне обстеження з приводу захворювань нирок
Стеноз ниркової артерії	Фібромускулярна дисплазія: ранній початок АГ, особливо у жінок. Атеросклеротичний стеноз: раптовий початок АГ, схильність до набряку легень	Шум в проекції ниркової артерії	Різниця довжини нирок >1.5 см (УЗД нирок), швидке погіршення функції нирок (спонтане або при призначенні інгібіторів АПФ)	Дуплексна доплероультрасонографія нирок	Магнітнорезонансна ангіографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія, внутріартеріальна цифрова субтракційна ангіографія
Первинний гіперальдостеронізм	Мязева слабкість, обтяжений спадковий анамнез по ранній АГ і цереброваскулярним катастрофам у віці до 40 років	Аритмії (при тяжкій гіпокаліємії)	Гіпокаліємія (спонтанна чи індукована прийомом діуретиків), випадкове виявлення утворення в наднирниках	Відношення альдостерона до реніна в стандартизованих умовах (корекція) гіпокаліємії і відміна препаратів, які впливають на РААС)	Проби (з пероральним навантаженням натрієм, з інфузією фіз.розчину, з пригніченням флудрокортизоном, проба з каптоприлом), КТ наднирників, селективний забір крові з вен наднирників

Часті причини	Клінічні показання		Лабораторне і інструментальне обстеження	Діагностика	
	Анамнез	Фізикальне обстеження		Обстеження першої лінії	Додаткові методи обстеження
Рідкісні причини Феохромоцитома	Пароксизмальна АГ або кризи на фоні постійної АГ; головний біль, пітливість, серцебиття блідість, сімейний анамнез, обтяжений по феохромоцитомі	На шкірі прояви нейрофіброматозу (плями кольору «кави з молоком», нейрофіброми)	Випадкове виявлення утворення в наднирника (або, інколи, поза наднирниками)	Виявлення фракції метанефринів в сечі або вільних метанефринів в плазмі	КТ або МРТ черевної порожнини і тазу; сцинтиграфія з <sup>123</sup> I-мета-йодобензилгуанідіном; генетичний скринінг на патологічні мутації
Синдром Кушинга	Швидке збільшення ваги, поліурія, полідипсія, психічні порушення.	Характерний зовнішній вигляд (центральне ожиріння, матронізм, «клімактеричний горбик», стрії, гірсутизм)	Гіперглікемія	Добова екскреція кортизола з сечею	Проби з дексаметазоном

КТ – компютерна томографія, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, МРТ – магнітнорезонансна томографія, РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

## 4. ПІДХОДИ ДО ЛКУВАННЯ

### 4.1. Докази необхідності терапевтичного зниження високого артеріального тиску

Докази зниження ризику основних клінічних серцево-судинних випадків (фатального і нефатального інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та інших серцево-судинних причин смерті) у хворих АГ на тлі антигіпертензивної терапії були отримані в ряді РКД (більшість з них – плацебо контрольовані), виконаних у період з 1965 по 1995. Метааналіз цих досліджень [260] був проаналізований в рекомендаціях ESH/ESC 2003 [1]. Це підтверджується також тим, що зменшення викликаного АГ ураження органів-мішеней (ГЛШ, протеїнурія) може супроводжуватися зниженням частоти фатальних і нефатальних випадків [261,262], хоча подібні докази явно непрямі і отримані в процесі не запланованого протоколами кореляційного аналізу рандомізованих даних.

Разом з тим, рандомізовані дослідження з оцінкою твердих клінічних серцево-судинних кінцевих точок мають і певні обмеження, які були розглянуті в попередніх рекомендаціях ESH/ESC [2]. Щоб обмежити число хворих, які включаються в дослідження, зазвичай набирають пацієнтів високого ризику (старечого віку, із супутніми або перенесеними захворюваннями). З практичних міркувань тривалість контрольованих досліджень повинна бути не дуже велика (в кращому випадку від 3 до 6 років, причому середній час до кінцевої точки зазвичай наполовину менше). Ось чому рекомендації з довічного лікування засновані на суттєвій екстраполяції даних, отриманих за проміжки набагато коротші, ніж очікувана тривалість життя більшості хворих.

Підтвердження концепції про те, що переваги терапії, виявлені в перші кілька років, зберезуться протягом більш тривалого часу, було отримано в обсерваційних дослідженнях тривалістю кілька десятиліть [263].

Наведені далі рекомендації засновані на наявних доказових даних рандомізованих досліджень. Вони зосереджені на важливих, для медичної практики, питаннях: (I) коли починати фармакотерапію, (II) яких цільових значень АГ слід досягати за допомогою терапії у хворих АГ з різним серцево-судинним ризиком, (III) яка повинна бути тактика лікування і вибір препаратів у хворих АГ з різними клінічними характеристиками.

### 4.2. Коли починати медикаментозну антигіпертензивну терапію

#### 4.2.1. Попередні рекомендації

У документі ESH/ESC 2007 [2], як і в багатьох інших наукових рекомендаціях [54, 55, 264], було вказано на необхідність призначення антигіпертензивних препаратів хворим з АГ 1 ступеня навіть за відсутності інших факторів ризику або ураження органів-мішеней, але за умови, що

немедикаментозна терапія виявилася безуспішною. Ця рекомендація стосувалась також і хворих з АГ похилого віку.

Крім того, в документі 2007 [2] було рекомендовано більш низький поріг для призначення антигіпертензивної фармакотерапії хворим на діабет, з серцево-судинними захворюваннями і ХХН, а також вказувалося на те, що ці пацієнти потребують лікування, навіть якщо їх АТ знаходиться у діапазоні високого нормального тиску (130-139 / 85-89 мм рт. ст.).

Ці положення були переглянуті в документі робочої групи ESH (2009) [141] на підставі всебічного аналізу доказових даних [265]. Далі узагальнюються висновки, зроблені для цих рекомендацій.

#### *4.2.2 Гіпертензія 2 і 3 ступеня і гіпертензія 1 ступеня високого ризику*

РКД, що дали безперечні докази на користь антигіпертензивної терапії [260] (див. Розділ 4.1), проводилися в основному у хворих з САТ > 160 мм рт.ст. або ДАТ > 100 мм рт.ст., які за сучасною класифікацією належать до АГ 2 і 3 ступеня.

Крім того, в це РКД увійшла деяка кількість пацієнтів з АГ 1 ступеня високого ризику. Незважаючи на певні труднощі щодо застосування нових класифікацій до старих досліджень, докази на користь фармакотерапії хворих з вираженим підвищенням артеріального тиску або хворих з АГ з високим загальним серцево-судинним ризиком залишаються абсолютно переконливими. У таких хворих підвищення АТ є істотним компонентом загального ризику і тому виправдовує швидке терапевтичне втручання.

#### *4.2.3 Гіпертензія 1 ступеня низького і середнього ризику*

Доказів на користь медикаментозної терапії у таких хворих вкрай мало, оскільки жодне з досліджень не було спеціально присвячено цій категорії осіб. В деяких ранніх дослідженнях по «м'якій» АГ використовувалася інша класифікація (заснована тільки на величині ДАТ) [266-268] або в них включали лише пацієнтів високого ризику [268]. У більш пізньому дослідженні впливу фелодипіну на зниження частоти клінічних подій (FEVER) хворих переводили з попередньої терапії на рандомізовану, тому точно визначити ступінь АГ на початку дослідження було неможливо; крім того, туди увійшли хворі як з ускладненою, так і з неускладненою АГ [269]. Результати нещодавнього додаткового аналізу дослідження FEVER, з виключенням з нього всіх хворих з уже існуючими серцево-судинними захворюваннями або діабетом, підтвердили суттєві переваги більш інтенсивного зниження АТ, включаючи пацієнтів, які мали САТ на момент рандомізації нижче середнього значення (153 мм рт.ст.) [270]. Оскільки до моменту рандомізації всі хворі отримували тільки гідрохлортіазид по 12.5 мг на добу, цілком імовірно, що, якби вони не лікувалися, то потрапили б в діапазон САТ, що визначає АГ 1 ступеня, або були б дуже близькі до цього діапазону. В цілому, в ряді досліджень було показано значне зменшення частоти інсульту у хворих з низьким і середнім серцево-

судинним ризиком (8-16% основних серцево-судинних подій у найближчі 10 років), у яких значення АТ на початку дослідження були близькі або потрапляли в діапазон АГ 1 ступеня [266, 267, 270]. Нещодавно опублікований Кохранівський метааналіз (2012-CD006742), до якого увійшли пацієнти, які суворо відповідають критеріям АГ 1 ступеня низького ризику, також виявив тенденцію до зниження частоти інсульту на тлі активного лікування, однак оскільки число хворих було дуже невеликим (вполовину менше, ніж у публікаціях 266, 267), статистична значимість не була досягнута.

У нещодавно опублікованих рекомендаціях також наголошувалося на нестачу даних щодо лікування АГ 1 ступеня [271] і доцільність лікування тільки після підтвердження АГ за допомогою АМАТ, причому тільки тих хворих з АГ 1 ступеня, у яких є ознаки ураження органів-мішеней або високий загальний серцево-судинний ризик. Залишається недоведеним, чи виправдане систематичне позбавлення пацієнтів з «гіпертензією білого халата» можливих переваг терапії. Додаткові аргументи на користь лікування хворих з АГ навіть при низькому і середньому рівні ризику такі: (I) вичікувальна тактика підвищує загальний ризик, а терапія часто не може повністю усунути високий ризик [272], (II) в даний час існує велика кількість безпечних антигіпертензивних препаратів, тому лікування можна персоналізувати так, щоб воно мало максимальну ефективність і переносимість, (III) у багатьох антигіпертензивних препаратів уже минули строки патентів, тому вони дешеві і мають хороше співвідношення «вартість - користь».

#### *4.2.4 Ізольована систолічна гіпертензія у молодих*

У деяких молодих здорових чоловіків є підвищення САТ на плечовій артерії (> 140 мм рт.ст.) при нормальних значеннях ДАТ (<90 мм рт.ст.). Як згадувалося в розділі 3.1, центральний АТ у таких людей іноді нормальний. Немає жодних доказів про те, що антигіпертензивна терапія принесе їм якусь користь. Навпаки, існують проспективні дані, що подібний стан необов'язково буде переходити в систолічну / даїстолічну АГ [142].

Існуюча доказова база обґрунтовує надання цим молодим особам рекомендацій щодо зміни способу життя, але у зв'язку з обмеженістю і суперечливістю наявних даних, за ними потрібно ретельно спостерігати.

#### *4.2.5 Гіпертензія 1 ступеня у осіб похилого віку*

Хоча в КН ESH/ESC 2007 та інших КН рекомендується призначати лікування хворих з АГ 1 ступеня незалежно від віку [2, 273], доводиться визнати, що всі дослідження, що показали позитивні наслідки антигіпертензивної терапії у осіб літнього віку, проводилися у хворих з САТ $\geq$ 160 мм рт. ст. (тобто АГ 2 і 3 ступенів) [141, 265].

#### *4.2.6 Високий нормальний артеріальний тиск*



У рекомендаціях ESH/ESC 2007 пропонувалося починати антигіпертензивну медикаментозну терапію при високих нормальних значеннях АТ (130-139/85-89 мм рт.ст.) у хворих високого і дуже високого ризику, обумовленого діабетом або супутніми серцево-судинними, або нирковими захворюваннями [2]. У переглянutoму документі 2009 згадувалося, що докази обґрунтованості такого раннього втручання в кращому випадку мізерні [141, 265]. Що стосується діабету, то доказові дані обмежуються наступними: (I) невелике дослідження адекватного контролю артеріального тиску при діабеті (ABCD) у нормотензивних хворих, в якому використовувалося незвичайне визначення «нормотонії» (САТ <160 мм рт. ст.), показало ефект терапії тільки стосовно однієї з декількох вторинних серцево-судинних кінцевих точок [274], і (II) аналіз підгруп в двох дослідженнях [275,276] виявив відсутність статистично значущих відмінностей у нормотоніків (багато з них отримували терапію) і у хворих з АГ (тест на гомогенність). Крім того, у двох дослідженнях призначення раміприлу або валсартану пацієнтам з предіабетом або метаболічним синдромом і високим нормальним АТ на початку дослідження не супроводжувалося значущим поліпшенням серцево-судинної захворюваності та смертності порівняно з плацебо [277, 278]. В одне з двох досліджень, що продемонстрували зменшення частоти серцево-судинних подій при зниженні АТ у хворих з інсультом в анамнезі, увійшло лише 16% хворих з нормотонією [279]. В той же час, субаналіз результатів другого дослідження виявив суттєві переваги лише у хворих з вихідним САТ > 140 мм рт.ст., причому в більшості випадків вже на тлі антигіпертензивної терапії [280]. Огляд плацебо-контрольованих досліджень щодо антигіпертензивної терапії у коронарних хворих представив різні результати в різних роботах [265]. У більшості цих досліджень препарати після рандомізації додавали до попередньо призначеної антигіпертензивної терапії, тому відносити таких пацієнтів до нормотоніків не можна [265]. Це ж міркування відноситься до нещодавно опублікованих великих метааналізів: складно виявити користь від антигіпертензивної терапії у пацієнтів, чий САТ становив нижче 140 мм рт. ст., оскільки більшість цих пацієнтів брала участь у дослідженнях, де вони вже початково отримували антигіпертензивну терапію [281-284]. Правда, дві роботи показали, що прийом антигіпертензивних препаратів особами з високим нормальним АТ протягом низки років може уповільнити перехід в АГ [285,286], але як довго зберігається цей ефект раннього втручання, та чи може воно також сповільнити розвиток кінцевих точок і бути економічно ефективним, ще належить встановити.

#### *4.2.7 Резюме рекомендацій щодо призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії*

Рекомендації по призначенню антигіпертензивної фармакотерапії представлені на малюнку 2 і далі.

	<b>Артеріальний тиск (мм рт.ст.)</b>			
<b>Інші фактори ризику, безсимптомне ураження органів мішеней або захворювання</b>	<b>Високий нормальний САТ 130-139 або ДАТ 85-89</b>	<b>АГ 1 ступеню САТ 140-159 або ДАТ 90-99</b>	<b>АГ 2 ступеню САТ 160-179 або ДАТ 100-109</b>	<b>АГ 3 ступеню САТ <math>\geq 180</math> або ДАТ <math>\geq 110</math></b>
Інших факторів ризику немає	Фармакологічна корекція АТ не потрібна	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Призначення анти гіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Призначення анти гіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ	Модифікація способу життя протягом декількох тижнів Терміново призначення антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ а $<140/90$
1-2 фактори ризику	Модифікація способу життя Фармакологічна корекція АТ не потрібна	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Призначення анти гіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Потім призначити фармакотерапію, мета $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох тижнів Терміново призначення антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$
3 і більше факторів ризику	Модифікація способу життя Фармакологічна корекція АТ не потрібна	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Призначення анти гіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Призначення анти гіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох тижнів Терміново призначення антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$
Ураження органів-мішеней, ХХН 3 ст, або діабет	Модифікація способу життя Фармакологічна корекція АТ не потрібна	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Потім призначити фармакотерапію, мета $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Потім призначити фармакотерапію, мета $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох тижнів Терміново призначення антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ
Клінічно маніфестні серцево-судинні захворювання, ХХН 4 ст. або діабет з ураженням органів-мішеней або факторами ризику	Модифікація способу життя Фармакологічна корекція АТ не потрібна	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Потім призначити фармакотерапію, мета $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох місяців Потім призначити фармакотерапію, мета $<140/90$	Модифікація способу життя протягом декількох тижнів Терміново призначення антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ $<140/90$

Малюнок 2. Рекомендації щодо модифікації способу життя та призначення антигіпертензивних препаратів.. Вказано цільовий АТ. Кольорова гама відповідно до мал.1. Доказова база щодо оптимального цільового ДАТ у пацієнтів з ЦД – від 80 до 85 мм рт.ст. – наведена у розділі 6.6. При високому нормальному тиску доцільність медикаментозної терапії слід розглядати за наявності підвищеного позаофісного АТ (маскована АГ). Дані про відсутність доказової бази щодо позитивного ефекту притзначення медикаментозної терапії молодим пацієнтам з ізольованою систолічною АГ див. Розділі 4.2.4.

## Призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Хворим з АГ 2 і 3 ступеня медикаментозна терапія призначається незалежно від рівня серцево - судинного ризику через кілька тижнів або одночасно з початком зміни способу життя	I	A	260, 265, 284
Медикаментозна антигіпертензивна терапія також призначається за наявності високого загального серцево-судинного ризику, обумовленого ураженням органів-мішеней, діабетом, серцево-судинними захворюваннями або ХХН, навіть при АГ 1 ступеня	I	B	260, 284
Доцільно розглянути призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії також хворим з АГ 1 ступеня з низьким і середнім ризиком, якщо АТ залишається в цьому діапазоні протягом декількох візитів до лікаря або АТ підвищений по амбулаторним критеріям і залишається підвищеним, незважаючи на впровадження змін в спосіб життя протягом достатньої кількості часу	IIa	B	266, 267
У пацієнтів з АГ літнього віку медикаментозне лікування рекомендується при САТ $\geq 160$ мм рт.ст.	I	A	141, 265
Хворим літнього віку (принаймні, до 80 років) антигіпертензивна медикаментозна терапія може бути призначена також при САТ в діапазоні 140-159 мм рт.ст., за умови хорошої переносимості такої терапії	IIb	C	-
Поки не буде отримано достатньо доказів, не рекомендується призначати антигіпертензивну медикаментозну терапію при високому нормальному АТ	III	A	265
Відсутність доказів також не дозволяє рекомендувати призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії у молодих пацієнтів з ізольованим підвищенням САТ на плечовій артерії, однак таким пацієнтам слід рекомендувати заходи з модифікації способу життя і забезпечити моніторинг їх стану	III	A	142

<sup>a</sup> Клас рекомендації

<sup>b</sup> Рівень доказовості

<sup>c</sup> Посилання, що підтверджують рівень доказовості

### 4.3. Цільовий рівень АТ при лікуванні

#### 4.3.1. Попередні рекомендації

У рекомендаціях ESH/ESC 2007 року [2], як і в інших КН, зазначені два різних цільових рівні АТ, а саме: < 140/90 мм рт.ст. у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та низьким помірним ризиком і < 130/80 мм рт.ст. у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з високим ризиком (із цукровим діабетом, цереброваскулярними, серцево-судинними або нирковими захворюваннями). Дещо пізніше Європейська настанова з профілактики ССЗ (2012) рекомендує цільовий рівень АТ < 140/80 мм рт.ст. для пацієнтів із цукровим діабетом [50]. Ретельний аналіз наявних даних [265], однак, призводить до перегляду деяких з цих рекомендацій [141], як буде зазначено нижче.

#### **Коментар робочої групи:**

*У листопаді 2015 року було достроково завершено дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), в якому було продемонстровано достовірне зниження загальної смертності на 27% у пацієнтів з АГ та одним додатковим фактором ризику, які рандомізувалися у групу більш інтенсивного зниження систолічного артеріального тиску (менше 120 мм рт.ст.) у порівнянні із пацієнтами, які рандомізувалися у групу менш інтенсивного лікування – систолічний АТ менше 140 мм рт.ст. [The SPRINT Research Group\*\_N Engl J Med 2015; 373:2103-2116]. У дане дослідження не включали пацієнтів, які перенесли порушення мозкового кровообігу або мали цукровий діабет. Основним висновком дослідження стало те, що намагання досягнути більш низький систолічний АТ (середній систолічний АТ в кінці дослідження склав 121 мм рт.ст.) може приносити користь пацієнту без цукрового діабету та/або перенесеного порушення мозкового кровообігу в анамнезі у вигляді зниження загальної та серцево-судинної смертності, комбінованої кінцевої точки, серцевої недостатності).*

#### *4.3.2. Пацієнти з артеріальною гіпертензією з низьким помірним ризиком*

У трьох дослідженнях [266, 268, 269] зниження САТ менше від 140 мм рт.ст. порівняно з контрольною групою з АТ > 140 мм рт.ст. було пов'язано зі значним зниженням ризику серцево-судинних подій. Хоча у двох з указаних досліджень [268, 269] серцево-судинний ризик у групі менш інтенсивного лікування знаходився у діапазоні високого ризику (серцево-судинна захворюваність та смертність за 10 років > 20 %), недавній субаналіз даних дослідження FEVER показав достовірне зменшення частоти серцево-судинних ускладнень при зниженні САТ до 137 мм рт.ст. порівняно з 142 мм рт.ст. у пацієнтів без серцево-судинних захворювань і цукрового діабету з серцево-судинним ризиком на рівні від 11 до 17 % за десять років [270].

#### *4.3.3. Артеріальна гіпертензія у людей літнього віку*

У значній кількості рандомізованих досліджень антигіпертензивної терапії в літніх людей (у тому числі 1 – у хворих на артеріальну гіпертензію віком 80 років і більше [287]), у яких було продемонстровано зниження частоти серцево-судинних подій завдяки зниженню АТ, середній систолічний АТ ніколи не досягав значень < 140 мм рт.ст. [265]. Навпаки, у двох останніх японських дослідженнях при порівнянні більш та менш інтенсивного зниження АТ не вдалося продемонструвати переваг від зниження середнього систолічного АТ до 138 та 137 мм рт.ст. [288, 289]. З іншого боку, при аналізі даних підгрупи літніх пацієнтів у дослідженні FEVER [270] було продемонстровано зниження частоти серцево-судинних ускладнень при зниженні САТ трохи нижче 140 мм рт.ст. порівняно з рівнем 145 мм рт.ст.

#### *4.3.4. Пацієнти з високим ризиком*

Згідно з переглядом рекомендацій ESH/ESC, що проводився у 2009 році [141], були узгоджені дані широкого огляду доказової бази РКД [265], які показали, що попередні рекомендації [2] щодо зниження рівня АТ < 130/80 мм рт.ст. у пацієнтів із цукровим діабетом або наявним серцево-судинним або нирковим захворюванням не підтримуються результатами РКД.

#### *4.3.4.1. Цукровий діабет*

Було встановлено, що зниження АТ пов'язано зі значимим зниженням частоти серцево-судинних подій: у підгрупах хворих на цукровий діабет, які брали участь у численних дослідженнях з антигіпертензивної терапії [275, 290–292], двох дослідженнях, які були повністю присвячені даній категорії пацієнтів [276, 293] та за даними недавнього метааналізу [294]. У двох дослідженнях [290, 293] позитивний ефект спостерігався при зниженні ДАТ до 80–85 мм рт.ст., тоді як у жодному дослідженні САТ ніколи не знижувався менше, ніж 130 мм рт.ст. Єдиним дослідженням, у якому в пацієнтів із цукровим діабетом досягалося значення САТ нижче 130 мм рт.ст. у групі з більш інтенсивним лікуванням, було нормотензивне дослідження ABCD – невелике дослідження, у якому частота серцево-судинних подій (тільки вторинна кінцева точка) не знижувалася відповідним чином [274]. Тоді як у набагато більшому, але недостатньому для демонстрації результату дизайні дослідженні ACCORD, не вдалося продемонструвати достовірного зниження частоти основних серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом, у яких досягали зниження САТ у середньому до 119 мм рт.ст. порівняно з пацієнтами, у яких значення САТ залишалися в середньому на рівні 133 мм рт.ст. [295].

#### *4.3.4.2. Попередні серцево-судинні події*

У двох дослідженнях [279, 296] у хворих із попередніми цереброваскулярними подіями більш агресивне зниження АТ хоча і виявилось пов'язаним зі значним зменшенням частоти інсульту і серцево-судинних ускладнень, але середні значення САТ не досягали рівня нижче 130 мм рт.ст. У третьому, набагато більшому дослідженні [297], не вдалося продемонструвати відмінностей у результатах між групами пацієнтів, зниження рівня САТ у яких досягало 136 мм рт.ст. та 140 мм рт.ст. відповідно. При аналізі досліджень у хворих із попередніми коронарними подіями значення САТ нижче 130 мм рт.ст. досягалися шляхом більш інтенсивного лікування у п'яти дослідженнях, але результати виявилися суперечливими (значне зниження частоти серцево-судинних подій в одному дослідженні [298], достовірне зниження частоти серцево-судинних подій за допомогою одного антигіпертензивного препарату, чого не спостерігалося при використанні іншого препарату в другому дослідженні [299], та відсутність значного зниження частоти тяжких серцево-судинних ускладнень у трьох інших дослідженнях [300–302]).

#### *4.3.4.3. Захворювання нирок*

У пацієнтів із ХХН, із цукровим діабетом або без нього, існує дві мети лікування: 1) профілактика серцево-судинних подій (як найбільш частого ускладнення ХХН); 2) запобігання розвитку ниркової недостатності або уповільнення подальшого погіршення функції нирок. На жаль, доказових даних, що стосуються цільових значень АТ, які повинні бути досягнуті в таких пацієнтів, недостатньо, до того ж бентежить невизначеність щодо відповідної ролі ефектів зниження АТ та специфічного впливу блокаторів РААС [303]. У трьох дослідженнях у хворих на ХХН майже виключно без цукрового діабету [304–306] істотної різниці щодо частоти розвитку термінальної стадії ниркової недостатності або

смертності між пацієнтами, рандомізованими до більш низького цільового рівня АТ (125–130 мм рт.ст.), та пацієнтами, рандомізованими до більш високого цільового рівня АТ (< 140 мм рт.ст.), не спостерігалось. Тільки під час продовженого періоду обсерваційного спостереження у двох із цих досліджень була визначена тенденція до зниження частоти подій — більш очевидна в пацієнтів із протеїнурією [307, 308]. Два масштабних дослідження в пацієнтів із діабетичною нефропатією [309, 310] виявилися неінформативними щодо передбачуваної переваги цільового рівня АТ нижче за 130 мм рт.ст., оскільки середні значення САТ, досягнуті в групах з більш інтенсивним лікуванням, становили 140 та 143 мм рт.ст. Тільки за даними останнього кооперативного дослідження було повідомлено про зменшення частоти розвитку ниркових подій (зниження рівня розрахункової ШКФ та розвиток термінальної стадії ниркової недостатності) в дітей, рандомізованих до цільового значення АТ, нижчого порівняно з більш, ніж 50-м перцентилем [311]. Однак ці дані, отримані в дітей, навряд чи можна порівнювати з результатами для дорослих. Крім того, слід враховувати, що в дослідженні ACCORD, хоча значення рШКФ на початку дослідження були в межах норми, більш інтенсивне зниження АТ (119/67 проти 134/73 мм рт.ст.) було пов'язано майже з подвоєнням кількості випадків появи величини розрахункової ШКФ < 30 мл/хв  $1,73 \text{ м}^2$  [295]. Нарешті, у нещодавніх метааналізах досліджень, які вивчали різні цільові значення АТ у хворих із ХХН, не вдалося продемонструвати чітких переваг з точки зору серцево-судинних або ниркових подій [312, 313].

#### 4.3.5. Концепція «чим нижче, тим краще» проти гіпотези J-подібної кривої

Концепція, що чим нижчі досягнуті рівні САТ та ДАТ, тим кращий результат, базується на даних відносно прямого зв'язку між АТ та частотою подій (зменшення САТ, як мінімум до 115 мм рт.ст. і ДАТ – до 75 мм рт.ст.), описаних у масштабному метааналізі результатів спостереження 1 мільйона осіб без серцево-судинних захворювань на початку дослідження і потім протягом близько 14 років – незвичайна ситуація для типових досліджень при артеріальній гіпертензії. Концепція передбачає, що співвідношення «рівень АТ/результат (подія)» спостерігається аж до найнижчих значень АТ, коли відмінності значень АТ обумовлені медикаментозною терапією, зв'язок у пацієнтів із ССЗ збігається при накладенні зі зв'язком, описаним в осіб без серцево-судинних ускладнень. Оскільки відсутні дослідження, які б спеціально визначали діапазони низьких значень систолічного АТ (див. вище), єдині доступні дані на користь концепції «чим нижче, тим краще» представлені результатами метааналізу рандомізованих досліджень, які показують, що при зниженні САТ в середньому до 126 мм рт.ст. порівняно з рівнем 131 мм рт.ст. спостерігалися переваги, подібні до зменшення АТ в середньому до 140 мм рт.ст. порівняно з 145 мм рт.ст. [281]. Звичайно, це ретроспективний аналіз, у якому значення рандомізації втрачається через розподіл пацієнтів на категорії початкового рівня АТ, яке не передбачалося під час рандомізації. Демонстрація гіпотези «чим нижче, тим краще» також ускладнюється тим фактом, що крива залежності АТ і результатів може вирівнюватися при низьких значеннях АТ, а отже, демонстрація переваг вимагає набагато масштабніших та більш тривалих досліджень порівняно з доступними на сьогодні. Це узгоджується з напівлогарифмічною природою зв'язку, показаного в обсерваційних дослідженнях [3], але також може підіймати питання про те, чи коштує невелика користь великих зусиль.

Альтернативою концепції «чим нижче, тим краще» є гіпотеза J-подібної залежності, згідно з якою переваги від зниження САТ або ДАТ до дуже низьких значень менші, ніж при зниженні до більш помірних значень. Ця гіпотеза залишається популярною з кількох

причин: 1) здоровий глузд свідчить про необхідність існування порогового значення АТ, нижче від якого показники виживання погіршуються; 2) фізіологічні дослідження демонструють наявність мінімального та максимального значення АТ для авторегуляції органного кровотоку, і цей поріг може бути підвищений при наявності судинних захворювань; 3) збереглася стара концепція – вбачати у високому АТ компенсаторний механізм для збереження функції органа (есенціальна природа артеріальної гіпертензії) [314]. Коректне дослідження J-кривої вимагає рандомізованого порівняння трьох цільових значень АТ, що намагалися здійснити у дослідженні HOT, однак у хворих на артеріальну гіпертензію з низьким ризиком та із використанням цільових значень тільки ДАТ [290]. У зв'язку з відсутністю прямих доказів мало місце звернення до непрямих обсерваційних підходів для встановлення зв'язку між результатами та досягнутими значеннями АТ. Було проаналізовано дані значного числа досліджень, а їх результати нещодавно переглянуті [314]. Деякі результати аналізу досліджень свідчать, що J-кривої не існує [280, 290, 315], тоді як інші свідчать на користь його існування [316–319], при цьому в деяких дослідженнях ця залежність виявлена у пацієнтів, які отримували лікування плацебо [320, 321]. Крім того, у двох недавніх дослідженнях, метою яких було вивчення ефекту зниження більшої або меншої інтенсивності рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності за допомогою терапії статинами, також була виявлена залежність у вигляді J-кривої між значенням АТ та розвитком СС подій, хоча протоколи досліджень не включали втручання направлених на зниження АТ [322, 323]. Такий підхід, що використовувався для дослідження J-кривої, дозволяє висунути важливі гіпотези, але має очевидні обмеження: 1) він перетворює рандомізовані дослідження в обсерваційні; 2) кількість пацієнтів та подій у групах з низьким рівнем АТ зазвичай дуже мала; 3) пацієнти груп з низьким рівнем АТ часто мають підвищений ризик ССЗ, тому, незважаючи на статистичні поправки, зворотню причинно-наслідкову залежність не можна виключити; 4) оптимальні значення систолічного та діастолічного АТ (значення, при яких ризик починає збільшуватися) різні у різних дослідженнях при однаковому рівня СС ризику [314]; призив до висновку щодо існування J-кривої для коронарних подій, але не для інсульту; однак ця знахідка не є систематичною у різних дослідженнях [317, 318, 324–326]. Слід розглянути питання про те, що є більш вагомим (для розвитку СС подій) – високий ризик чи надмірне зниження АТ. Обмеження нинішнього підходу до дослідження J-кривої, очевидно, стосуються також і метааналізу [327]. Проте гіпотеза J-кривої є важливим питанням, має патофізіологічне обґрунтування і заслуговує бути дослідженою в коректно спроектованих дослідженнях.

#### *4.3.6. Доказові дані щодо цільових значень АТ, отримані в дослідженнях ураження органів-мішеней*

Було б цікаво отримати рекомендації щодо цільових значень АТ на основі досліджень ураження органів-мішеней, але, на жаль, цю інформацію слід оцінювати з великою обережністю. Дійсно, дослідження з використанням ураження органа-мішені як кінцевої точки часто не мають достатньої статистичної достовірності для безпомилкового вимірювання впливу на серцево-судинні події, а дані цих досліджень відносно фатальних та нефатальних подій можуть бути наслідком ефекту випадковості. Наприклад, дослідження 1100 пацієнтів з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету протягом 2 років продемонструвало, що частота електрокардіографічних ознак ГЛШ зменшується при більш жорсткому (близько 132/77 мм рт.ст.) порівняно з менш жорстким контролем АТ (близько 136/79 мм рт.ст.), а також було повідомлено про паралельне зниження ризику серцево-судинних подій, хоча було зафіксовано усього близько 40 випадків ускладнень

[328]. З іншого боку, у недавньому дослідженні ROADMAP [329] у хворих на цукровий діабет було показано значне зниження частоти вперше виявленої мікроальбумінурії в пацієнтів, які отримували більш інтенсивне лікування (олмесартан проти плацебо), але в пацієнтів, які отримували більш інтенсивне лікування, також спостерігалася більш висока частота серцево-судинних подій [329]. Через невелику кількість подій у двох дослідженнях цілком імовірно, що як і зменшення, так і збільшення частоти подій є випадковими ефектами. Крім того, при аналізі уражень органів-мішеней та ефекту на події в масштабних дослідженнях було повідомлено про дисоціацію двох типів ефектів: у дослідженні LIFE регресія ГЛШ лінійно залежала від змін АТ, зумовлених лікуванням («чим нижче, тим краще») [330], тоді, як у цьому ж дослідженні досягнуті рівні АТ та серцево-судинні події були пов'язані J-подібним чином [319]. У дослідженні ONTARGET найбільш низькі значення АТ, досягнуті прийомом комбінації раміприлу та телмісартану, були пов'язані зі зниженням протеїнурії, але з підвищеним ризиком розвитку гострої ниркової недостатності та однаковим рівнем серцево-судинного ризику [331]. Клінічне значення викликаних лікуванням змін ураження органів-мішеней більш докладно розглянуто в розділі 8.4.

#### *4.3.7. Клінічний цільовий рівень АТ проти цільових рівнів домашнього та амбулаторного АТ*

Прямі доказові дані з рандомізованих досліджень відносно цільових рівнів АТ, коли використовуються домашні або амбулаторні вимірювання [332], поки що відсутні, хоча є деякі дані, які вказують на те, що відмінності щодо офісного АТ не можуть бути занадто вираженими при його ефективному зниженні [333]. Позаофісні вимірювання АТ завжди слід проводити разом з вимірюваннями в лікарні. Слід зазначити, що корегування антигіпертензивної терапії на основі аналогічних цільових амбулаторного [334] або домашнього АТ [335, 336] могли б привести до менш інтенсивного медикаментозного лікування без істотної різниці в ураженні органів-мішеней. Більш низька вартість ліків у групах позаофісного АТ була частково нівельована іншими витратами в групах домашнього АТ [335, 336].

#### *4.3.8. Підсумок рекомендацій щодо цільових значень АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією*

Рекомендації щодо цільових значень АТ наведені на рис. 2 і нижче.



Рекомендації (Позначки як у 2.4.3)	Класа	Рівень	Посилання
Цільовий САТ < 140 мм рт.ст.:			
а) рекомендується у хворих із низьким-помірним серцево-судинним ризиком	I	B	[266], [269], [270]
б) рекомендується у пацієнтів із цукровим діабетом	I	A	[275], [276]
в) слід розглядати у хворих із попереднім інсультом або ТІА	IIa	B	[296], [297]
г) слід розглядати у хворих на ІХС	IIa	B	[141], [265]
д) слід розглядати у пацієнтів із діабетичною або недіабетичною ХХН	IIa	B	[312], [313]
У літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком < 80 років і САТ $\geq$ 160 мм рт.ст. є переконливі докази, щоб рекомендувати зниження САТ до діапазону 150–140 мм рт.ст.	I	A	[265], [287]
У пацієнтів літнього віку (менше 80 років) у задовільному стані (відносно здорових. — Прим. перекл.) може бути розглянутий САТ < 140 мм рт.ст., у той час як літніх пацієнтів у нестабільному стані (із супутньою патологією. — Прим. перекл.) цільові значення САТ слід адаптувати згідно з індивідуальною толерантністю	IIb	C	
В осіб віком понад 80 років та при початковому САТ $\geq$ 160 мм рт.ст. рекомендується знижувати САТ до значень у діапазоні 150–140 мм рт.ст. за умови, що вони знаходяться в задовільному фізичному і психічному стані	I	B	[287]
Цільовий ДАТ < 90 мм рт.ст. рекомендується завжди, за винятком хворих на цукровий діабет, у яких рекомендовані значення становлять < 85 мм рт.ст. Однак слід вважати, що значення ДАТ у діапазоні 80–85 мм рт.ст. є безпечними та добре переносяться	I	A	[269], [290], [293]

## 5. СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

### 5.1. Модифікація способу життя

Заходи щодо модифікації способу життя є наріжним каменем у профілактиці артеріальної гіпертензії. Вони також є важливими для лікування захворювання, однак заходи щодо модифікації способу життя не повинні затримувати початок медикаментозної терапії у хворих із високим ступенем ризику. Клінічні дослідження показують, що ефекти модифікації способу життя на зниження АТ можуть бути еквівалентні [337] медикаментозній монотерапії, хоча основним недоліком є низький рівень дотримання змін протягом довгого часу, що вимагає спеціальних заходів. Зміни способу життя можуть безпечно й ефективно відстрочити початок розвитку артеріальної гіпертензії або запобігти її розвитку в осіб без артеріальної гіпертензії, затримати початок медикаментозної терапії або запобігти його необхідності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня, а також зробити внесок у зниження АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже отримують медикаментозну терапію, що дозволяє скоротити кількість та дозу антигіпертензивних препаратів [338]. Окрім впливу на зниження АТ, модифікація способу життя сприяє контролю інших факторів серцево-судинного ризику та клінічних станів [50].

Рекомендовані зміни способу життя, які продемонстрували здатність знижувати АТ: 1) обмеження споживання солі; 2) поміркованість у споживанні алкоголю; 3) активне вживання овочів і фруктів, дієта із зниженим умістом жирів та інші види дієти; 4) зниження маси тіла та підтримання її на необхідному рівні; 5) регулярне виконання фізичних вправ [339]. Крім того, обов'язково наполягати на відмові від куріння для зниження серцево-судинного ризику, а також через те, що куріння сигарет

супроводжується гострим пресорним ефектом, що викликає підвищення денного амбулаторного АТ [340–342].

**Коментар робочої групи:**

*Досягнення мети лікування можливе тільки у разі максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і передбачає:*

- досягнення та підтримання цільового рівня АТ – <140/90 мм рт. ст.;
- модифікацію факторів ризику (припинення тютюнопаління, дотримання здорової дієти, обмеження вживання солі та алкоголю, підвищення фізичної активності тощо);
- ефективне лікування супутніх клінічних станів (цукрового діабету, гіперхолестеринемії тощо)

*Важливою складовою успішного лікування є підвищення поінформованості пацієнтів та залучення їх до активної участі в процесі довготривалого лікування, постійне підтримання мотивації щодо виконання рекомендацій медичного персоналу по прийому фармакологічних препаратів та дотриманню заходів немедикаментозної корекції.*

**5.1.1. Обмеження споживання солі**

Доведено причинно-наслідковий зв'язок між споживанням солі та рівнем АТ, а надмірне споживання солі може підтримувати резистентність артеріальної гіпертензії. Механізми, що зв'язують споживання солі і підвищення АТ, полягають у збільшенні обсягу позаклітинної рідини та периферичного судинного опору почасти через активацію симпатичної нервової системи [343]. Звичайне споживання солі становить від 9 до 12 г/день у багатьох країнах. Було показано, що зниження прийому солі до 5 г/добу має помірний (1–2 мм рт.ст.) ефект щодо зниження систолічного АТ в осіб із нормальним артеріальним тиском, дещо більш помітний (4–5 мм рт.ст.) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [339, 344, 345]. Щоденне споживання 5–6 г солі, таким чином, рекомендується для населення в цілому. Ефект обмеження споживання солі більше помітний в осіб негроїдної раси, літніх людей, а також в осіб із цукровим діабетом, метаболічним синдромом або ХХН; обмеження споживання солі дозволяє знизити кількість та зменшити дозу антигіпертензивних препаратів [345, 346]. Ефект обмеження прийому кухонної солі на частоту серцево-судинних подій залишається неясним [347–350], хоча довгострокове спостереження після дослідження ТОНР із профілактики артеріальної гіпертензії продемонструвало, що зниження споживання солі пов'язане зі зниженням ризику серцево-судинних подій [351]. Загалом доказових даних, які б вказували на те, що обмеження прийому солі від високої до помірної кількості заподіює шкоду, немає [352].

На індивідуальному рівні досягнути ефекту від обмеження прийому солі нелегко. Під час консультацій слід вказувати на необхідність уникати додаткового споживання солі та харчових продуктів із її значним вмістом. Зменшення споживання солі населенням залишається пріоритетом організацій громадської охорони здоров'я, але вимагає спільних зусиль представників харчової промисловості, урядів та громадськості в цілому, бо у 80 % випадків ми споживаємо приховану сіль. Зменшення додавання солі в процесі виробництва хліба, готових м'ясних продуктів, сиру, маргарину і зернових пластівців дозволить збільшити тривалість та якість життя [353].

**5.1.2. Поміркованість у споживанні алкоголю**

Взаємозв'язок між споживанням алкоголю, рівнем АТ та поширеністю артеріальної гіпертензії є лінійним. Регулярне вживання алкоголю підвищує АТ у лікованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією [354]. У той час як помірне споживання може не завдавати шкоди, перехід від помірного до надмірного вживання алкоголю пов'язане як із підвищенням АТ, так і з підвищенням ризику розвитку інсульту. У дослідженні PATHS вивчався вплив обмеження алкоголю на рівень АТ. У кінці 6-місячного періоду у групі втручання зниження АТ було на 1,2/0,7 мм рт.ст. більше від зниження АТ у контрольній групі [355]. Досліджень, у яких би оцінювався вплив обмеження алкоголю на зниження ризику розвитку серцево-судинних кінцевих точок, не проводилося. Чоловікам з артеріальною гіпертензією, які вживають алкоголь, слід рекомендувати обмежити його споживання до 20–30 г етанолу на день, а жінкам з артеріальною гіпертензією — до 10–20 г етанолу на день. Загальне споживання алкоголю не повинно перевищувати 140 г на тиждень для чоловіків і 80 г на тиждень для жінок.

#### **Коментар робочої групи:**

*В European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016) рекомендовано не перевищувати 20 мл етанолу на добу для чоловіків і 10 мл – для жінок.*

#### *5.1.3. Інші зміни режиму харчування*

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією слід рекомендувати вживати овочі, нежирні молочні продукти, продукти, що містять харчові волокна, продукти з зерна та збіжжя та білок рослинного походження та знизити вміст насичених жирів і холестерину в раціоні. Свіжі фрукти також рекомендуються, однак у пацієнтів із надмірною масою тіла потрібно мати на увазі, що високий вміст вуглеводів у деяких з видах фруктів може сприяти подальшому збільшенню маси тіла [339, 356]. В останні роки середземноморський тип дієти викликає особливий інтерес. Ряд досліджень і метааналізи повідомили про серцево-судинний протекторний ефект середземноморської дієти [357, 358]. Хворим на артеріальну гіпертензію слід рекомендувати споживати рибу принаймні два рази на тиждень та 300–400 г/день фруктів і овочів. Соєве молоко, як виявилось, знижує АТ порівняно зі знежиреним коров'ячим молоком [359]. Дієта повинна супроводжуватися іншими змінами способу життя. У пацієнтів із підвищеним АТ комбінація спеціальної DASH-дієти з виконанням фізичних вправ та зменшенням маси тіла призвело до більш вираженого зниження АТ та ММЛШ порівняно з ізольованим дотриманням DASH-дієти [360]. Що стосується споживання кави, недавній систематичний огляд виявив, що більшість наявних досліджень (10 РКД та 5 когортних досліджень) є недостатньо якісними, щоб дозволити надати чіткі рекомендації щодо споживання кави та її впливу на розвиток артеріальної гіпертензії [361].

#### *5.1.4 Зниження маси тіла*

АГ тісно пов'язана з надмірною масою тіла [362], а зниження маси тіла супроводжується зниженням артеріального тиску. У метааналізі середнє зниження САТ і ДАТ при зниженні маси тіла, в середньому, на 5.1 кг склало, відповідно, 4.4 і 3.6 мм рт.ст. [363]. Зниження маси тіла рекомендується хворим на АГ з надмірною масою тіла та ожирінням з метою контролю факторів ризику, проте для багатьох пацієнтів цілком розумною метою може бути просто стабілізація ваги. Дані обсерваційних досліджень

вказують на погіршення прогнозу після зниження маси тіла у хворих з уже наявними клінічно маніфестними серцево-судинними захворюваннями. Це стосується хворих літнього віку. Для профілактики розвитку АГ особам з нормальним АТ і для зниження артеріального тиску хворим на АГ рекомендується підтримання «здорових показників» маси тіла (ІМТ близько 25 кг/м<sup>2</sup>) та окружності талії (<102 см у чоловіків і <88 см у жінок). Слід, однак, відзначити, що оптимальні значення ІМТ неоднозначні, судячи з результатів двох великих метааналізів проспективних обсерваційних популяційних досліджень з оцінкою кінцевих точок. У дослідженні «The Prospective Studies Collaboration» було зроблено висновок про мінімальний рівень смертності при ІМТ близько 22.5-25 кг/м<sup>2</sup> [364], в той час як в більш пізньому метааналізі найменша смертність була констатована у осіб з надлишковою масою тіла [365]. Зниження маси тіла також покращує ефективність антигіпертензивної медикаментозної терапії і профіль серцево-судинних факторів ризику. Для зниження маси тіла слід використовувати мультидисциплінарний підхід, який включає рекомендації щодо харчування і регулярні фізичні вправи. Програми зниження маси тіла не надто успішні, і їх вплив на АТ, можливо, переоцінюється. Крім того, короткострокові результати часто не вдається зберігати протягом тривалого часу. У систематичному огляді досліджень у хворих на діабет [366] середнє зниження маси тіла через 1-5 років склало 1.7 кг. У пацієнтів з предіабетом поєднання дієти та фізичної активності призводило до додаткового зниження маси тіла на 2.8 кг через 1 рік і ще на 2.6 кг через 2 роки. Хоча ці результати не можна назвати вражаючими, вони виявилися достатніми для запобігання трансформації предіабету в діабет [367]. За даними дослідження (AHEAD), при наявності ЦД 2 типу цілеспрямоване зниження маси тіла не зменшувало частоту серцево-судинних подій, тому контроль наявних факторів ризику, ймовірно, більш значущий, ніж саме по собі зниження маси тіла. Зниженню маси тіла можуть сприяти препарати для лікування ожиріння, такі як орлістат, і, більшою мірою, - бариатрична хірургія, яка знижує серцево-судинний ризик у хворих з важким (морбідним) ожирінням [368]. Більш детальну інформацію можна отримати в останньому документі, розробленому ESH та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння [368].

### 5.1.5 Регулярні фізичні вправи

Епідеміологічні дослідження дозволяють припускати, що регулярні аеробні фізичні вправи – можуть бути корисними як для профілактики і лікування АГ, так і для зниження серцево-судинного ризику та смертності. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що аеробні навантаження на витривалість знижують САТ і ДАТ у спокої на 3.0 / 2.4 мм рт.ст. в загальній популяції і навіть на 6,9 / 4,9 мм рт. ст. у хворих на АГ [369]. У когортних дослідженнях було показано, що навіть фізична активність меншої інтенсивності за умови її регулярного виконання супроводжується зниженням смертності приблизно на 20% [370,371], і це вірно також для стану фізичної тренуваності [372].

Хворим з АГ слід рекомендувати аеробні навантаження помірної інтенсивності (ходьба, біг підтюпцем, їзда на велосипеді, плавання) тривалістю не менше 30 хвилин протягом 5-7 днів на тиждень [373]. Показано, що аеробні інтервальні тренування також знижують АТ [374]. Нещодавно вийшли огляди по впливу на АТ інших видів фізичної активності, наприклад, ізометричних фізичних вправ (напруження м'язів без рухів у суглобах) та динамічного силового тренування (напруження м'язів, яке призводить до рухів у суглобах) [375, 376].

Виконання динамічних силових вправ супроводжується вираженим зниженням артеріального тиску, а також поліпшенням інших показників обміну речовин, тому можна рекомендувати виконання таких навантажень 2-3 рази на тиждень. Ізометричне силове навантаження не рекомендується, оскільки досліджень на цю тему дуже мало.

### *5.1.6 Відмова від куріння*

Куріння – один з головних факторів ризику серцево-судинних захворювань атеросклеротичної етіології. Хоча в більшості європейських країн поширеність куріння падає (там, де ефективно діє закон про заборону куріння), у багатьох регіонах і вікових групах куріння все ще широко практикується, головним чином, через неоднакове ставлення до відмови від куріння в зв'язку з різним рівнем освіти [377]. Існують також дані про несприятливий вплив пасивного куріння на здоров'я [378]. Куріння викликає різке підвищення АТ і збільшення частоти серцевих скорочень, які зберігаються більше 15 хвилин після викурювання однієї сигарети [340] і є наслідком стимуляції симпатичної нервової системи на центральному рівні і на рівні нервових закінчень [379].

Паралельно при палінні змінюються концентрації катехоламінів в плазмі і АТ [379-381]. Дослідження із застосуванням ДМАТ показали, що як в осіб з нормальним АТ, так і у нелікованих хворих на АГ денний АТ виявляється більш високим, ніж у тих, хто не палить [341, 342, 382]. Хронічний вплив куріння на офісний АТ не описаний [383], і відмова від куріння ці показники не знижує. Крім впливу на АТ, куріння є потужним фактором ризику ССЗ, і відмова від куріння, ймовірно, – єдиний з заходів щодо корекції способу життя, який має доказову базу щодо профілактики серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт, інфаркт міокарда та ураження периферичних артерій [384-386]. Тому при кожному контакті з пацієнтом слід оцінювати статус куріння і давати хворим на АГ рекомендації щодо відмови від нього.

Програми з припинення куріння через 1 рік виявляються ефективними всього в 20-30%, навіть серед пацієнтів з високою мотивацією [387]. При необхідності, слід рекомендувати препарати, що полегшують відмову від куріння, наприклад, нікотин-замісну терапію, а також бупропіон і вареніціклін. Метааналіз 36 досліджень, в яких порівнювалися віддалені показники відмови від куріння при прийомі бупропіона в порівнянні з плацебо, показали підвищення ймовірності успіху в 1.69 рази (1.53-1.85) [388]. В той же час, доказів додаткового ефекту бупропіона при його додаванні до нікотин-замісної терапії недостатньо [389]. Частковий агоніст нікотинових рецепторів вареніціклін продемонстрував невеликий додатковий ефект, у порівнянні з нікотин-замісною терапією і прийомом бупропіона [388].

Проте, нещодавно Управління з контролю над харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA) США випустило попередження щодо профілю безпеки вареніцікліну (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Хоча в клінічних дослідженнях була показана ефективність цих препаратів, вони застосовуються не дуже широко через побічні ефекти, протипоказання, високу вартість і, у багатьох країнах, відсутність страхового відшкодування.

Запобігання повернення до паління – наріжний камінь у боротьбі з ніотиною залежністю, проте ця область вивчена недостатньо, а наявні дані розчаровують [388]. Доказова база щодо застосування в клінічній практиці теоретичних моделей щодо зміни моделі поведінки недостатня; деякі обнадійливі результати очікуються при застосуванні методик, що базуються на аналізі ситуацій, що сприяють курінню та визначенню заходів щодо уникнення цих ситуацій – а також – стратегій що спонукають пацієнтів до зміни способу життя – таких, як мотиваційне інтерв'ю. Тривала терапія вареніцікліном може

запобігти поверненню до паління, однак дослідження з тривалого використання нікотин-замісної терапії не проводилися [390].

### **Коментар робочої групи**

*В Україні наказом МОЗ від 03.08.2012 №601 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів» затверджені стандарти первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів, розроблені на основі адаптованої клінічної настанови «Первинна медична допомога при припиненні вживання тютюнових виробів», як джерела доказової інформації про найкращу медичну практику.*

#### **5.1.7 Короткий огляд рекомендацій щодо впровадження зміни способу життя**

Перераховані далі заходи щодо зміни способу життя рекомендуються всім хворим на АГ для зниження артеріального тиску та/або корекції серцево-судинних факторів ризику.

#### **Впровадження змін способу життя**

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b,d</sup>	Рівень <sup>b,e</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Рекомендується обмеження вживання солі до 5–6 г на добу	I	A	B	339, 344–346, 351
Рекомендується обмеження вживання алкоголю не більш, ніж 20-30 г (по етанолу) на добу для чоловіків, не більше, ніж 10–20 г на добу для жінок	I	A	B	339, 354, 355
Рекомендовано вживати більше овочів, фруктів, молочних продуктів з низьким вмістом жиру	I	A	B	339, 356–358
Якщо немає протипоказань, рекомендується зниження маси тіла до ІМТ 25 кг/м <sup>2</sup> і окружності талії до <102 см у чоловіків і <88 см у жінок	I	A	B	339, 363–365
Рекомендовані регулярні фізичні навантаження, наприклад, не менше 30 хв динамічної фізичної активності помірної інтенсивності протягом 5 – 7 днів на тиждень	I	A	B	339, 369, 373, 376
Рекомендовано допомагати всім пацієнтам, які курять, відмовитись від куріння.	I	A	B	384–386

ІМТ - індекс маси тіла

<sup>a</sup> Клас рекомендації

<sup>b</sup> Рівень доказовості

<sup>c</sup> Посилання, що підтверджують рівень доказовості

<sup>d</sup> На підставі впливу на артеріальний тиск та / або профіль серцево-судинних факторів ризику

<sup>e</sup> На підставі досліджень кінцевих точок

## 5.2 Медикаментозна терапія

### 5.2.1 Вибір антигіпертензивних препаратів

У рекомендаціях ESH/ESC 2003 і 2007 рр. [1,2] було проаналізовано велику кількість рандомізованих досліджень щодо антигіпертензивної терапії та зроблено висновок, що основні переваги антигіпертензивної терапії обумовлені зниженням артеріального тиску як такого і в основному не залежать від того, які саме препарати для цього призначаються. Хоча час від часу з'являються метааналізи, в яких стверджується перевага одного класу препаратів перед іншим по ряду кінцевих точок [391-393], це залежить переважно від критеріїв вибору досліджень для аналізу. Найбільші з існуючих метааналізів показують відсутність клінічно значущих відмінностей між різними класами препаратів [284, 394, 395]. З цієї причини, дані рекомендації знову підтверджують, що діуретики (включаючи тiazидні, хлорталідон і індапамід), бета-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину, – всі вони підходять для початкової і підтримуючої антигіпертензивної терапії, як у вигляді монотерапії, так і у вигляді певних комбінацій. Проте, далі обговорюється ряд відносно нових аспектів лікування.

#### 5.2.1.1 Бета-блокатори

Причини, з яких, на відміну від деяких інших рекомендацій, бета-блокатори залишаються можливим варіантом антигіпертензивної терапії, були представлені в рекомендаціях ESH/ESC 2007 і докладно обговорювалися в переглянутому документі 2009 [2,141]. Визнаючи низьку якість доказових даних, Кохрановський метааналіз (багато в чому повторив метааналіз 2006 тих же авторів) [396,397] зазначив, що бета-блокатори можуть поступатися деякими (але не всім) іншим класам препаратів по ряду кінцевих точок. Конкретніше, вони, мабуть, поступаються антагоністам кальцію (але не діуретикам і інгібіторам АПФ) за показниками загальної смертності і частоті серцево-судинних подій, поступаються антагоністам кальцію і інгібіторам АПФ по інсультам та еквівалентні антагоністам кальцію, інгібіторам АПФ і діуретикам по ІХС. З іншого боку, у великому метааналізі, проведеному Law et al., було показано, що початок терапії з бета-блокаторів (I) настільки ж ефективний, як інші основні класи антигіпертензивних засобів щодо запобігання коронарним катастрофам; (II) високоефективно запобігає серцево-судинним подіям у хворих, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, і у хворих з серцевою недостатністю [284]. У метааналізі BP-lowering treatment trialists' collaboration також зазначалося, що частота серцево-судинних кінцевих точок при лікуванні бета-блокаторами і / або діуретиками або їх комбінацією така ж, як при використанні препаратів інших класів [394].

Дещо меншу ефективність бета-блокаторів у плані профілактики інсульту [284] пов'язували з їх меншою здатністю знижувати центральний САТ і пульсовий тиск [398, 399]. Однак, менша профілактична ефективність відносно інсульту властива і інгібіторам АПФ [284], хоча останні, за наявними публікаціями, знижують центральний АТ краще, ніж бета-блокатори [398]. Мабуть, бета-блокатори також (I) мають більше побічних ефектів, хоча в ході подвійних сліпих досліджень відмінності від інших препаратів в цьому плані виявилися менш вираженими, [400] і (II) дещо менш ефективними, ніж інгібітори АПФ і



антагоністи кальцію в плані уповільнення або відстрочення ураження органів-мішеней, наприклад, ГЛШ, товщини комплексу інтима-медія в сонних артеріях, аортальної жорсткості і ремоделювання дрібних артерій [141]. Крім того, бета-блокатори сприяють збільшенню маси тіла [401] і, особливо в комбінації з діуретиками, сприяють розвитку діабету у пацієнтів, які схильні до цього [402]. Можливо, останній феномен був перебільшений, у зв'язку з тим, що в аналіз усіх досліджень включали тільки хворих без діабету або з рівнем глікемії  $<7,0$  ммоль/л, ігноруючи той факт, що у істотного числа хворих з діагнозом діабету на початку дослідження цей діагноз наприкінці дослідження не підтверджувався. Це абсолютно очевидно зменшує значення діабету, пов'язаного з прийомом фармакологічних препаратів, і змушує сумніватися в правильності визначення діабету, яке використовувалося у вищезгаданому аналізі [403]. Деякі обмеження традиційних бета-блокаторів відсутні у ряду окремих бета-блокаторів, що мають вазодилатуючі властивості, таких як целіпролол, карведілол і небіволол, вони більш широко використовуються у клінічній практиці, краще знижують центральний пульсовий тиск і аортальну жорсткість, ніж атенолол або метопролол [404-406] і менше впливають на чутливість до інсуліну, ніж метопролол [407, 408]. Нещодавно було показано, що небіволол – у монотерапії або у комбінації з гідрохлортіазидом – не погіршує толерантність до глюкози, у порівнянні з плацебо [409]. І карведілол, і небіволол показали хороші результати в РКД, хоча більше при серцевій недостатності, ніж при АГ [410]. Нарешті, недавно було описано, що бета-блокатори не підвищують, а навіть знижують ризик загострень і смертність при хронічній обструктивній хворобі легень [411].

### 5.2.1.2 Діуретики

Діуретики залишалися основою антигіпертензивної терапії, як мінімум, з моменту появи першого звіту JNC в 1977 р [412] і першого звіту ВООЗ в 1978 р [413]. У 2003 вони як і раніше позиціонувалися як єдині препарати першої лінії для початку лікування як у звіті JNC-7 [264], так і рекомендаціях ВООЗ/Міжнародного товариства гіпертонії [55, 264]. При широкому призначенні тiazидних діуретиків слід враховувати спостереження, зроблене в дослідженні щодо запобігання серцево-судинних подій на комбінованій терапії у хворих з систолічною гіпертензією (ACCOMPLISH) [414]: комбінація діуретиків з інгібітором АПФ менш ефективно зменшувала частоту серцево-судинних подій, ніж комбінація того ж інгібітора АПФ з антагоністом кальцію. Ці цікаві результати дослідження ACCOMPLISH обговорюватимуться в розділі 5.2.2, однак вони потребують відтворення, адже ні в одному іншому рандомізованому дослідженні істотну перевагу антагоніста кальцію перед діуретиком показано не було. Отже, дані дослідження ACCOMPLISH не виглядають досить значущими, щоб виключати діуретики з препаратів першої лінії.

Крім того, не знайшла підтвердження теза, що такі діуретики, як хлорталідон або індапамід, кращі, ніж традиційні тiazидні діуретики типу гідрохлортіазиду [271]. Стверджувалося, що даних, що підтверджують переваги початкової терапії малими дозами гідрохлортіазиду щодо клінічних кінцевих точок, не існує [271]. Однак це не підтвердилось при більш детальному аналізі існуючих фактів [332,415]. У метааналізах, в яких був зроблений висновок, що гідрохлортіазид гірше знижує амбулаторний АТ, ніж інші препарати, або зменшує частоту кінцевих точок гірше, ніж хлорталідон [416,417], було включено обмежене число досліджень, а прямі порівняльні дослідження різних діуретиків у них взагалі не увійшли (великих рандомізованих досліджень з цього питання немає). У дослідженні з корекції множинних факторів ризику (MRFIT) порівняння



хлорталідона і гідрохлортіазиду проводилося без рандомізації; крім того, хлорталідон застосовувався в більш високих дозах, ніж гідрохлортіазид [418]. Отже, рекомендацій з вибору якогось конкретного препарату з групи діуретиків немає.

Встановлено, що спіронолактон надає позитивний ефект при серцевій недостатності [419], і хоча він ніколи не вивчався в РКД по АГ, його можна призначати як препарат третьої або четвертої лінії (див. Розділ 6.14). Він буде ефективний і при лікуванні недіагностованих випадків первинного гіперальдостеронізму. Еплеренон також продемонстрував позитивний ефект при серцевій недостатності і може використовуватися як альтернатива спіронолактону [420].

***Коментар робочої групи:***

*Станом на 01.01.2018 р. в Україні лікарський засіб хлорталідон зареєстрований тільки у складі комбінованих лікарських засобів.*

***5.2.1.3 Антагоністи кальцію***

Ті ж автори, які підняли питання про можливе відносне збільшення коронарних подій при лікуванні антагоністами кальцію, згодом і зняли з них цю підозру. Результати деяких метааналізів дозволяють припускати, що ці препарати можуть бути дещо ефективніше для профілактики інсульту [284, 394, 421]. Проте залишається неясним, з чим це може бути пов'язано: зі специфічним протективним впливом на церебральний кровоток або з дещо кращим чи більш рівномірним контролем АТ при лікуванні препаратами цього класу [141]. Відкритим залишається питання про те, чи є антагоністи кальцію менш ефективними препаратами, ніж діуретики, бета-блокатори та інгібітори АПФ в плані профілактики розвитку серцевої недостатності. У найбільшому з проведених метааналізів [284] антагоністи кальцію зменшували розвиток нових випадків серцевої недостатності приблизно на 20%, порівняно з плацебо, але вони приблизно на 20% поступалися діуретикам, бета-блокаторам і інгібіторам АПФ (а це означає, що частота нових випадків серцевої недостатності зменшилась не на 24%, а на 19 %). Менший ефект антагоністів кальцію на серцеву недостатність, яка вперше виникла, може також бути наслідком дизайну досліджень, що призвели до такого висновку, згідно з яким хворим, рандомізованих на прийом антагоністів кальцію, не призначали або відміняли препарати, вкрай важливі для лікування серцевої недостатності, такі як діуретики, бета-блокатори та інгібітори АПФ [422]. Насправді ж у всіх дослідженнях, дизайн яких дозволяв або рекомендував одночасний прийом діуретиків, бета-блокаторів або інгібіторів АПФ [269, 299, 301, 423], антагоністи кальцію не поступалися препаратам порівняння по ефективності профілактики серцевої недостатності. У кількох контрольованих дослідженнях антагоністи кальцію продемонстрували більш високу ефективність, ніж бета-блокатори щодо уповільнення прогресування атеросклерозу сонних артерій і зменшення ГЛШ (див. Розділи 6.11.4 і 6.12.1).

***5.2.1.4 Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів до ангіотензину***

Обидва класи препаратів відносяться до тих, що найбільш широко застосовуються для антигіпертензивної терапії. Результати кількох метааналізів дозволили припустити, що інгібітори АПФ можуть дещо поступатися препаратам інших класів по профілактиці інсульту [284, 395, 421], а блокатори рецепторів до ангіотензину можуть поступатися інгібіторам АПФ по профілактиці інфаркту міокарда [424] і зниження загальної

смертності [393]. Гіпотеза, що виникла в ході цих метааналізів, не підтвердилася результатами великого дослідження глобальних кінцевих точок при продовженні монотерапії телмісартаном і в комбінації з раміприлом (ONTARGET), в якому проводилося пряме порівняння кінцевих точок при лікуванні інгібітором АПФ раміприлом та блокатором рецепторів ангіотензину телмісартаном (розділ 5.2.2.2).

Дослідження ONTARGET показало, що телмісартан статистично значимо не поступається раміприлу за частотою основних серцевих кінцевих точок, інсультів і по загальній смертності. У ході ONTARGET також була розвінчана гіпотеза про те, що вплив препарату на проліфератор-активуючі пероксисомальні рецептори (PPAR) може зробити його більш ефективним для профілактики або відтермінування розвитку діабету. Частота вперше виявленого діабету в групах телмісартана і раміприла в дослідженні ONTARGET була однаковою.

Дещо пізніше з'явилася гіпотеза про зв'язок блокаторів рецепторів ангіотензину з розвитком онкологічних захворювань [425]. В подальшому набагато більший метааналіз, куди увійшли всі основні рандомізовані дослідження по всіх головних представниках цього класу, не виявив збільшення частоти злоякісних пухлин [426]; втім, ніяких передумов для цього з патогенетичної точки зору і не було [427]. До добре відомих додаткових властивостей інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину відноситься тільки їм властивий ефект зниження протеїнурії (див. Розділ 6.9), а також поліпшення результатів при хронічній серцевій недостатності (розділ 6.11.2).

#### *5.2.1.5 Інгібітори реніну*

Аліскірен, прямий інгібітор реніну, що діє в місці його активації, може застосовуватися для лікування хворих на АГ як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Наявні на сьогодні дані показують, що монотерапія аліскіреном знижує САТ і ДАТ у молодих і літніх хворих на АГ [428]. Однак його антигіпертензивний ефект вище при призначенні в комбінації з тiazидним діуретиком, блокатором інших ланок РААС або антагоністом кальцію [429,430]. Тривале призначення препарату в рамках комбінованої терапії може сприятливо впливати (I) на безсимптомне ураження органів-мішеней, наприклад, протеїнурію [431], або (II) на прогностичні біомаркери серцевої недостатності, наприклад, натрійуретичні пептиди В-типу [432].

Досліджень з впливу аліскірену на серцево-судинну і ниркову захворюваність і смертність при АГ немає. Великомасштабне дослідження у хворих на діабет - дослідження аліскірену з кардіоренальними кінцевими точками при діабеті 2 типу (ALTITUDE), в якому аліскірен додавали до блокатору РААС, нещодавно було припинено: у цих хворих з групи високого ризику серцево-судинних і ниркових подій підвищувалася частота небажаних явищ, ниркових ускладнень (ТСХН і ниркова летальність), гіперкаліємії і гіпотензії [433].

З цієї причини дана тактика лікування протипоказана в конкретних ситуаціях, аналогічних з протипоказаннями до застосування комбінації інгібітора АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину, встановленими в дослідженні ONTARGET (див. Розділ 5.2.2) [331]. Інше великомасштабне рандомізоване контрольоване дослідження аліскірену для профілактики основних серцево-судинних подій у літніх (APOLLO), в якому аліскірен застосовували у вигляді моно- або комбінованої терапії з тiazидним діуретиком або блокатором кальцієвих каналів, також було зупинено, хоча ознак погіршення в групі аліскірену не було. У найближчому майбутньому ніяких досліджень антигіпертензивної

терапії на основі аліскірену з оцінкою твердих клінічних кінцевих точок не очікується. При додаванні аліскірен до стандартної терапії серцевої недостатності позитивного ефекту щодо смертності та госпіталізації не спостерігалось [434].

#### *5.2.1.6 Інші антигіпертензивні препарати*

Препарати центральної дії та блокатори альфа-рецепторів також відносяться до ефективних антигіпертензивних засобів. В даний час вони найчастіше призначаються у складі комбінацій з декількох препаратів. Альфа-блокатор доксазозин використовувався для ефективної терапії третьої лінії в дослідженні ASCOT. Це буде докладно обговорюватися в розділі по резистентній АГ (6.14).

#### *5.2.1.7 Антигіпертензивні препарати і міжвізитна варіабельність артеріального тиску*

Нещодавно увагу дослідників привернула асоціація між мінливістю значень АТ у одного і того ж пацієнта в ході різних відвідувань лікаря (візитів) на тлі антигіпертензивної терапії і частотою серцево-судинних подій, зокрема, інсульту у хворих з групи високого ризику [435]. У коронарних хворих з АГ стабільний контроль артеріального тиску на різних візитах супроводжується меншою частотою серцево-судинної захворюваності та смертності, незалежно від середнього рівня АТ [436]. Однак у дослідженні ELSA у хворих з м'якою АГ та низьким серцево-судинним ризиком предиктором прогресування атеросклерозу сонних артерій і частоти серцево-судинних подій було середнє АТ на тлі лікування, а не міжвізитні коливання [437]. Таким чином, не можна вважати однозначно доведеним клінічне значення міжвізитної варіабельності АТ у пацієнтів, які отримують лікування, в порівнянні з середніми значеннями АТ за тривалий відрізок часу.

Аналіз результатів дослідження ASCOT свідчить про те, що міжвізитна варіабельність АТ при лікуванні комбінацією антагоніста кальцію та інгібітора АПФ може бути меншою, ніж при комбінованій терапії бета-блокатором і діуретиком [438]. Крім того, в метааналізі декількох досліджень було зроблено висновок, що міжвізитна варіабельність АТ більш виражена у хворих, які отримують бета-блокатори, ніж препарати інших класів [439, 440]. І все ж, причина, що лежить в основі міжвізитної варіабельності АТ невідома - чи залежить вона дійсно від фармакотерапії або ж є маркером прихильності до лікування. Вищезазначені метааналізи засновували свої результати на варіабельності АТ у різних хворих (тобто, на діапазоні коливання АТ на тлі лікування в групі в цілому), але не на варіабельності АТ у одного і того ж пацієнта. Використання варіабельності АТ у різних хворих як сурогатного маркера варіабельності у одного і того ж хворого з метою класифікації антигіпертензивних препаратів на препарати з більшими чи меншими міжвізитними коливаннями або з більш-менш стабільним контролем АТ [439,440] представляється невиправданим, оскільки існують розбіжності між двома параметрами [441]. Крім того, незважаючи ні на які можливі кореляції, два ці типи варіабельності навряд чи відображають одні й ті ж феномени [442]. У практичному відношенні до тих пір, поки в нових великомасштабних дослідженнях не буде проаналізована міжвізитна варіабельність АТ у одного і того ж пацієнта, варіабельність між різними пацієнтами не слід використовувати як критерій вибору антигіпертензивних препаратів. Однак вона залишається цікавим об'єктом для майбутніх досліджень.

#### *5.2.1.8 Чи потрібно ранжувати антигіпертензивні препарати в порядку переваги?*

Як тільки досягнуто згоди, що: (I) основним механізмом користі антигіпертензивної терапії є саме по собі зниження АТ; (II) вплив різних препаратів на пов'язані з АГ наслідки однаковий або має мінімальні відмінності; (III) передбачити тип результату у конкретного хворого неможливо і (IV) всі класи антигіпертензивних засобів мають свої переваги і протипоказання (таблиця 14), стає ясно, що будь-яке ранжування препаратів для зниження артеріального тиску не ґрунтується на доказах [141,443]. Замість ранжування робоча група вирішила відтворити (з невеликими змінами) таблицю з рекомендацій ESH/ESC 2007 [2] із зазначенням препаратів, яким доцільно надавати перевагу в конкретних клінічних ситуаціях, враховуючи при цьому, що деякі класи ліків використовувалися переважно в дослідженнях при певних клінічних станах або показали більш помітну ефективність при окремих ураженнях органів-мішеней (докладні доказові дані див. у публікації Mancía et al.) [2] (таблиця 15). Немає жодних доказів того, що препарат слід вибирати з урахуванням віку чи статі (за винятком запобіжних заходів при призначенні інгібіторів РАС жінкам дітородного віку через можливу тератогенну дію) [444, 445]. У будь-якому випадку, лікарі повинні звертати увагу на побічні ефекти ліків, навіть чисто суб'єктивного характеру, оскільки вони надто впливають на прихильність до терапії. При необхідності слід коригувати дози або вибирати інші препарати, щоб найкращим чином поєднувати ефективність і переносимість.

Таблиця 14. Абсолютні і відносні протипоказання до застосування антигіпертензивних препаратів

Препарат	Абсолютні протипокази	Відносні протипокази
Діуретики (тіазидні)	Подагра	Метаболічний синдром Порушення толерантності до глюкози Вагітність Гіперкальціємія Гіпокаліємія
Бета-блокатори	Бронхіальна астма АВ блокада (2 чи 3 ступеня)	Метаболічний синдром Порушення толерантності до глюкози Спортсмени чи фізично активні пацієнти Хронічна обструктивна хвороба легень (окрім вазодилатуючих бета-блокаторів)
Антагоністи кальцію (дигідропіридинові)		Тахіаритмія Серцева недостатність
Антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	АВ блокада (2 чи 3 ступеня, трифасцикулярна блокада) Тяжке порушення функції лівого шлуночка Серцева недостатність	

Препарат	Абсолютні протипокази	Відносні протипокази
Інгібітори АПФ	Вагітність Ангіоневротичний набряк Гіперкаліємія Двосторонній стеноз ниркових артерій	Жінки дітородного віку
Блокатори рецепторів ангіотензину	Вагітність Гіперкаліємія Двосторонній стеноз ниркових артерій	Жінки дітородного віку
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	Гостра чи тяжка ниркова недостатність (рШКФ < 30 мл/хв) Гіперкаліємія	

АВ - атріовентрикулярна, рШКФ - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

### **Коментар робочої групи**

Фармакотерапевтична група, яка в даній клінічній настанові називається «антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів», згідно з міжнародною класифікацією ВООЗ АТС/ДДД має назву «блокатори рецепторів альдостерону».

Таблиця 15. Препарати, яким надають перевагу в конкретних обставинах

Клінічна ситуація	Засіб
<b>Безсимптомне ураження органів-мішеней</b>	
ГЛШ	Інгібітор АПФ, антагоніст кальцію, БРА
Безсимптомний атеросклероз	Антагоніст кальцію, інгібітор АПФ
Мікроальбумінурія	Інгібітор АПФ, БРА
Порушення функції нирок	Інгібітор АПФ, БРА
<b>Серцево-судинна подія</b>	
Інсульт в анамнезі	Будь-який препарат, що ефективно знижує АТ
Інфаркт міокарда в анамнезі	Бета-блокатор, інгібітор АПФ, БРА
Стенокардія	Бета-блокатор, антагоніст кальцію
Серцева недостатність	Діуретик, бета-блокатор, інгібітор АПФ, БРА, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
Аневризма	Бета-блокатори

Фібриляція передсердь, профілактика	Бета-блокатори, негідропіридиновий антагоніст кальцію
ТСХН/протеїнурія	Інгібітор АПФ, БРА
<i>Інше</i>	
ІСАГ (похилий і старечий вік)	Діуретик, антагоніст кальцію
Метаболічний синдром	Інгібітор АПФ, БРА, антагоніст кальцію
Цукровий діабет	Інгібітор АПФ, БРА
Вагітність	Метилдопа, бета-блокатор, антагоніст кальцію
Негроїдна раса	Діуретик, антагоніст кальцію

АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент, БРА - блокатор рецепторів ангіотензину, АТ - артеріальний тиск, ТСХН - термінальна стадія хвороби нирок, ІСАГ - ізольована систолічна артеріальна гіпертензія, ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка

### 5.2.2 Монотерапія та комбінована терапія

#### 5.2.2.1 «За» і «проти» двох підходів

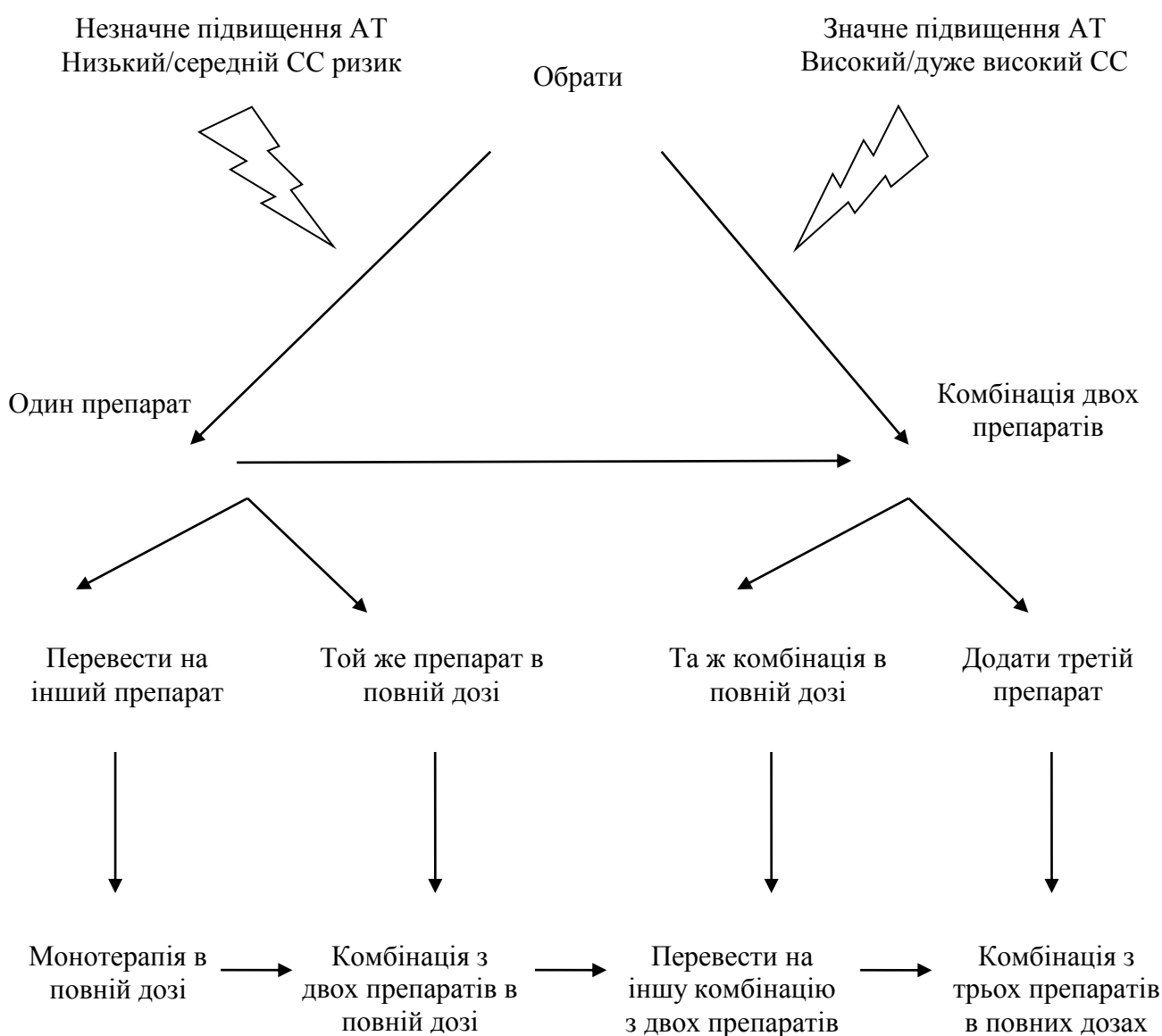
У рекомендаціях ESH/ESC 2007 підкреслювалося, що, незалежно від виду препарату, монотерапія може ефективно знизити АТ лише у обмеженого числа хворих на АГ, а більшості пацієнтів для досягнення контролю АТ потрібна комбінація як мінімум з двох препаратів [2]. Отже, питання полягає не в тому, чи потрібна комбінована терапія, а в тому, чи потрібно завжди спочатку пробувати монотерапію або ж можна починати лікування з комбінації, і якщо так, то коли.

Очевидна перевага початкової монотерапії - це призначення одного препарату, що дозволяє оцінити саме його ефективність і побічні дії. Недоліки ж полягають в тому, що, коли монотерапія неефективна або недостатньо ефективна, то пошук іншої, більш ефективної терапії або монотерапії, що краще переноситься, може бути неприємним, розчаровуючим процесом, що знижує прихильність до лікування. Крім того, метааналіз більше 40 досліджень показав, що комбінація двох препаратів з будь-яких двох класів антигіпертензивних засобів підсилює ступінь зниження АТ набагато сильніше, ніж підвищення дози одного препарату [446]. Переваги початкової комбінованої терапії - це більш швидкий ефект у великій кількості пацієнтів (що потенційно добре для хворих високого ризику), більш висока ймовірність досягнення цільового АТ у хворих з високими значеннями АТ і менша вірогідність погіршення прихильності до терапії при численних змінах препаратів. Дійсно, нещодавно проведене опитування показало, що пацієнти, які отримують комбіновану терапію, рідше відмовляються від лікування, ніж хворі, яким призначена будь-яка монотерапія [447]. Ще одна перевага - наявність фізіологічної та фармакологічної синергії між препаратами різних класів, що може не тільки лежати в основі більш вираженого зниження артеріального тиску, але викликати менше побічних ефектів і давати більш виражені переваги, ніж один препарат. Недолік початкової

комбінованої фармакотерапії полягає в тому, що один з препаратів (невідомо, який саме) може бути неефективним.

В цілому, можна ще раз підтвердити пропозицію, сформульовану в рекомендаціях ESH/ESC 2007 [2], про доцільність початку лікування з комбінації препаратів у хворих з групи високого ризику або з дуже високим початковим АТ.

Якщо терапію починають з одного або з комбінації двох препаратів, їх дози можна поступово збільшувати, при необхідності, до досягнення цільового АТ. Якщо на комбінації двох препаратів у повних дозах цільове АТ не досягається, можна перевести пацієнта на іншу комбінацію з двох препаратів або додати третій препарат. Однак у випадках резистентної АГ при додаванні кожного нового препарату потрібно уважно відстежувати результат, і будь-який явно неефективний або мінімально ефективний препарат слід замінювати, а не зберігати автоматично в рамках поступового посилення багатокомпонентної фармакотерапії (малюнок 3).



АТ - артеріальний тиск, СС - серцево-судинний

Малюнок 3. Порівняння тактики монотерапії та комбінованої фармакотерапії для досягнення цільового АТ. У всіх випадках, коли цільового АТ не досягнуто, потрібно переходити від менш інтенсивної до більш інтенсивної терапевтичної тактики.

#### 5.2.2.2 Лікарські комбінації, яким надається перевага

Про те, які комбінації препаратів ефективно знижують серцево-судинні кінцеві точки, можна судити лише за непрямими даними рандомізованих досліджень. Серед великого числа РКД по антигіпертензивній терапії лише в трьох систематично застосовувалася конкретна комбінація з двох препаратів хоча б в одній з груп. У дослідженні ADVANCE порівнювали комбінацію інгібітора АПФ і діуретика з плацебо (і те, і інше додавали до вже проведеної фонові терапії) [276]. У дослідженні FEVER порівнювали комбінацію антагоніста кальцію і діуретика з монотерапією діуретиком (плюс плацебо) [269]. У дослідженні ACCOMPLISH порівнювали один і той же інгібітор АПФ в комбінації або з діуретиком, або з антагоністом кальцію [414]. У всіх інших роботах лікування в кожній групі починали з монотерапії, а потім частині хворих призначали додатковий препарат (іноді не один). У деяких дослідженнях другий препарат вибирав дослідник серед тих препаратів, які не використовувалися в іншій терапевтичній групі, як це було, наприклад, у дослідженні антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії для профілактики інфаркту міокарда (ALLHAT) [448].

З урахуванням цього важливого зауваження з таблиці 16 можна бачити, що за винятком блокатора рецепторів ангіотензину і антагоніста кальцію (які ніколи систематично не використовувалися в дослідженні з кінцевими точками), всі комбінації застосовувалися, як мінімум в одній групі активної терапії в плацебо контрольованих дослідженнях. При цьому в групі активної терапії були продемонстровані суттєві переваги [269, 276, 287, 296, 449-454]. У дослідженнях з порівнянням різних режимів у меншого або більшого відсотка пацієнтів застосовувалися всі комбінації, без істотних відмінностей в ефективності [186, 445, 448, 455, 456, 458-461]. Єдиним винятком служать два дослідження, де більша частина пацієнтів отримувала або комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину і діуретик, або комбінацію антагоніста кальцію з інгібіторами АПФ [423, 457]. Обидві ці комбінації перевершували комбінацію бета-блокатора з діуретиком щодо зниження числа серцево-судинних подій.

Таблиця 16. Основні лікарські комбінації, що використовувалися в дослідженнях антигіпертензивної терапії в рамках поступового посилення терапії шляхом додавання препарату або після рандомізації на застосування комбінації

Дослідження	Препарат порівняння	Тип хворих	Різниця САТ (мм.рт.ст.)	Результати
<b>Комбінація інгібітора АПФ і діуретика</b>				
PROGRESS <sup>296</sup>	Плацебо	Інсульт чи ТІА в анамнезі	-9	Інсульт: -28% (P<0,001)



Дослідження	Препарат порівняння	Тип хворих	Різниця САТ (мм.рт.ст.)	Результати
ADVANCE <sup>276</sup>	Плацебо	Діабет	-5,6	Мікро-/макросудинні події: -9% (P=0,04)
HVET <sup>287</sup>	Плацебо	Хворі на АГ у віці > 80 років	-15	СС події: -34% (P<0,001)
CAPP <sup>455</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ	+3	СС події: +5% (НЗ)
<b>Комбінація блокатора рецепторів ангіотензіна і діуретика</b>				
SCOPE <sup>450</sup>	Діуретик + плацебо	Хворі на АГ у віці > 70 років	-3,2	Нефатальні інсульти: -28% (P=0,04)
LIFE <sup>457</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ з ГЛШ	-1	Інсульт: -26% (P<0,001)
<b>Комбінація антагоніста кальцію і діуретика</b>				
FEVER <sup>269</sup>	Діуретик + плацебо	Хворі на АГ	-4	СС події: -27% (P<0,001)
ELSA <sup>186</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ	0	Різниця по СС подіям НЗ
CONVINCE <sup>458</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ з факторами ризику	0	Різниця по СС подіям НЗ
VALUE <sup>456</sup>	БРА+діуретик	Хворі на АГ високого ризику	-2,2	СС події: -3% (НЗ)
<b>Комбінація інгібітора АПФ і антагоніста кальцію</b>				
SystEur <sup>451</sup>	Плацебо	похилого віку з ІСАГ	-10	СС події: -31% (P<0,001)
SystChina <sup>452</sup>	Плацебо	похилого віку з ІСАГ	-9	СС події: -37% (P<0,001)
NORDIL <sup>461</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ	+3	Різниця по СС подіям НЗ
INVEST <sup>459</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ з ІХС	0	Різниця по СС подіям НЗ

Дослідження	Препарат порівняння	Тип хворих	Різниця САТ (мм.рт.ст.)	Результати
ASCOT <sup>423</sup>	ББ+діуретик	Хворі на АГ з факторами ризику	-3	СС події: -16% (P<0,001)
ACCOMPLISH 414	іАПФ+діуретик	Хворі на АГ з факторами ризику	-1	СС події: -21% (P<0,001)
<b>Комбінація бета-блокатора і діуретика</b>				
Coore & Warrender <sup>453</sup>	Плацебо	похилого віку хворі з АГ	-18	Інсульт: -42% (P < 0.03)
SHER <sup>449</sup>	Плацебо	похилого віку з ІСАГ	-13	Інсульт: -36% (P <0,001)
STOP <sup>454</sup>	Плацебо	похилого віку хворі	-23	СС події: -40% (P =0,003)
STOP 2 <sup>460</sup>	іАПФ або АК	Хворі на АГ	0	Різниця по СС подіям НЗ
CAPP <sup>455</sup>	іАПФ+діуретик	Хворі на АГ	-3	СС події: -5% (НЗ)
LIFE <sup>457</sup>	БРА+діуретик	Хворі на АГ з ГЛШ	+1	Інсульт: +26% (P<0,001)
ALLHAT <sup>448</sup>	іАПФ+ББ	Хворі на АГ з факторами ризику	-2	Різниця по СС подіям НЗ
ALLHAT <sup>448</sup>	АК+ББ	Хворі на АГ з факторами ризику	-1	Різниця по СС подіям НЗ
CONVINCE <sup>458</sup>	АК+діуретик	Хворі на АГ з факторами ризику	0	Різниця по СС подіям НЗ
NORDIL <sup>461</sup>	іАПФ+АК	Хворі на АГ	-3	Різниця по СС подіям НЗ
INVEST <sup>459</sup>	іАПФ+АК	Хворі на АГ з ІХС	0	Різниця по СС подіям НЗ
ASCOT <sup>423</sup>	іАПФ+АК	Хворі на АГ з факторами ризику	+3	СС події: +16% (P<0,001)

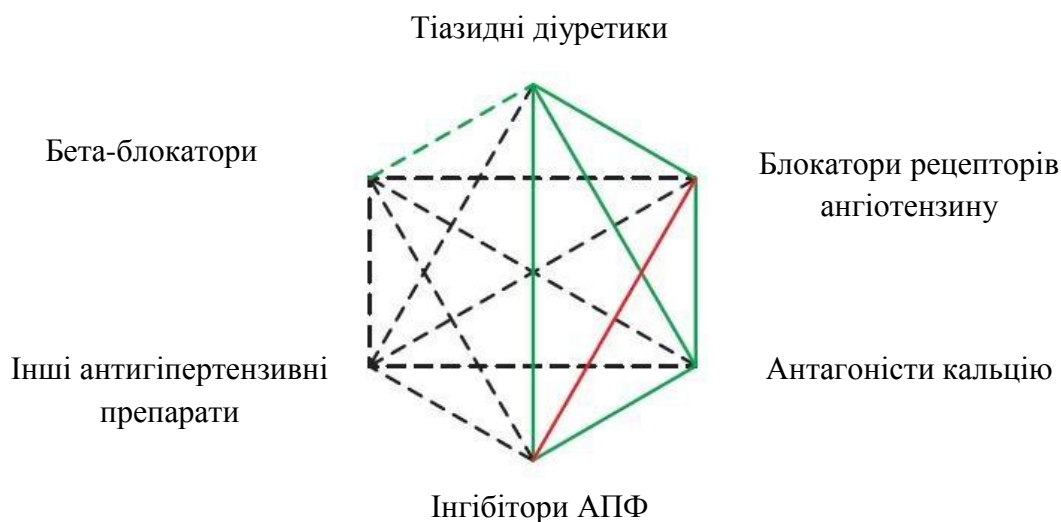
Дослідження	Препарат порівняння	Тип хворих	Різниця САТ (мм.рт.ст.)	Результати
<i>Комбінація двох блокаторів РАС / інгібітора АПФ + блокатора рецепторів ангіотензину чи блокатора РАС + інгібітора реніну</i>				
ONTARGET <sup>463</sup>	іАПФ чи БРА	Хворі високого ризику	-3	Збільшення ниркових подій
ALTITUDE <sup>433</sup>	іАПФ чи БРА	Хворі на ЦД високого ризику	-1,3	Збільшення ниркових подій

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА – блокатор рецептора ангіотензину, ББ – бета-блокатор, АК – антагоніст кальцію, ІХС – ішемічна хвороба серця, СС – серцево-судинний, ІСАГ – ізольована систолічна артеріальна гіпертензія, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, НЗ – незначима, РАС – ренін-ангіотензинова система, ТІА – транзиторна ішемічна атака

Слід визнати, що в ряді інших досліджень комбінація бета-блокатора з діуретиком була настільки ж ефективна, як і інші комбінації [448, 455, 460, 461], а в трьох дослідженнях – більш ефективна, ніж плацебо [449, 453, 454]. Однак, на тлі застосування комбінації бета-блокатора і діуретика, мабуть, частіше, ніж при інших комбінаціях, реєструються нові випадки вперше виявленого діабету у схильних до нього осіб [462].

У єдиному дослідженні з прямим порівнянням двох комбінацій у всіх пацієнтів (ACCOMPLISH) [414] було виявлено вагому перевагу комбінації інгібітора АПФ з антагоністом кальцію над комбінацією інгібітора АПФ з діуретиком, хоча АТ у двох групах не відрізнявся. Ці несподівані результати потребують відтворення, оскільки порівняльні дослідження терапії на основі антагоніста кальцію з терапією на основі діуретика ніколи не виявляли переваг антагоніста кальцію. Тим не менше, необхідно вивчити ймовірність того, що результати дослідження ACCOMPLISH можуть бути обумовлені більш ефективним зниженням центрального АТ під впливом блокатора РАС і антагоніста кальцію [398, 399, 464].

Єдина комбінація, яку, судячи з результатів досліджень, рекомендувати не можна, - це комбінація двох різних блокаторів РАС. Дані дослідження ONTARGET [331, 463] про те, що комбінована терапія інгібітором АПФ і блокатором рецепторів ангіотензину супроводжується значним збільшенням числа випадків ТСХН, нещодавно були підтверджені в дослідженні ALTITUDE у хворих на діабет [433]. Воно було передчасно зупинено через збільшення числа ТСХН та інсультів у групі, в якій до вже призначеної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину додавали інгібітор реніну аліскірен. Слід, однак, відмітити, що рівні АТ у дослідженні ALTITUDE достатньо ретельно моніторували на предмет розвитку гіпотензії. Двокомпонентні комбінації препаратів, які найбільш широко використовуються, показані на схемі на малюнку 4.



АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент

Малюнок 4. Можливі комбінації класів антигіпертензивних препаратів. Зелені суцільні лінії: комбінації, яким надається перевага, зелені пунктирні лінії - доцільні комбінації (з деякими обмеженнями), чорні пунктирні лінії - можливі, але менш вивчені комбінації, червона суцільна лінія - нерекомендовані комбінація. Хоча верапаміл і дилтіазем іноді застосовуються разом з бета-блокатором для контролю шлуночкового ритму при постійній формі фібриляції передсердь, зазвичай з бета-блокаторами слід комбінувати тільки дигідропіридинові антагоністи кальцію.

### 5.2.2.3 Комбінації фіксованих доз або комбіновані препарати

Як і в попередніх, в рекомендаціях ESH/ESC 2013 заохочується застосування комбінацій з фіксованих доз двох антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, оскільки зменшення числа таблеток, які щодня повинен приймати пацієнт, покращує прихильність до лікування (яка при АГ, на жаль, низька) і покращує контроль АТ [465, 466]. Такий підхід зараз легше реалізувати завдяки наявності різних комбінацій одних і тих же компонентів у різних дозах, що зводить до мінімуму одну з незручностей, а саме - неможливість збільшити дозу одного з препаратів незалежно від іншого. Сказане відноситься також і до комбінацій фіксованих доз трьох препаратів (зазвичай це блокатор РАС, антагоніст кальцію та діуретик), яких з'являється все більше. Існує і так звана «мультитаблетка», тобто, комбінація фіксованих доз декількох антигіпертензивних препаратів зі статином і невеликою дозою аспірину, в основі якої лежить факт, що у хворих на АГ часто є дисліпідемія і нерідко - високий серцево-судинний ризик [12, 13]. Одне з досліджень показало, що об'єднані в одній мультитаблетці різні препарати зберігають всі або більшість своїх звичайних ефектів [467]. Однак спрощення лікування за допомогою подібного підходу доцільно лише в тих випадках, якщо попередньо у конкретного пацієнта була встановлена необхідність у застосуванні кожного з компонентів мультитаблетки [141].

### **Коментар робочої групи**

*Аспірин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою*

назвою ацетилсаліцилова кислота.

### 5.2.3 Резюме рекомендацій з тактики лікування та вибору препаратів

Тактика лікування і вибір препаратів

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання
Діуретики (тіазиди, хлорталідон і індапамід), бета-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину, - всі вони підходять і рекомендуються для початкової і підтримуючої антигіпертензивної терапії, як у монотерапії, так і у певних комбінаціях один з одним	I	A	284, 332
Деякі препарати доцільно вважати кращими для конкретних ситуацій, оскільки вони використовувалися в цих ситуаціях в клінічних дослідженнях або продемонстрували більш високу ефективність при конкретних типах ураження органів-мішеней	IIa	C	-
У хворих з дуже високим АТ або високим серцево-судинним ризиком доцільним буде починати антигіпертензивну терапію з комбінації з двох препаратів	IIb	C	-
Комбінація з двох блокаторів РАС не рекомендується і повинна відмінитися	III	A	331, 433, 463
Доцільно застосовувати й інші комбінації, які можуть бути ефективними в залежності від ступеня зниження АТ. Однак кращими є комбінації, які показали ефективність у клінічних дослідженнях	IIa	C	-
Комбінації двох антигіпертензивних препаратів у фіксованих дозах в одній таблетці можуть бути рекомендовані і кращі тому, що зменшення числа щоденних таблеток покращує прихильність до лікування, яка є низькою у хворих з АГ	IIb	B	465

АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент, АТ - артеріальний тиск, РАС - ренін-ангіотензинова система

<sup>a</sup>. Клас рекомендації

<sup>b</sup>. Рівень доказовості

<sup>c</sup>. Посилання, які підтверджують рівень доказовості

#### **Коментар робочої групи:**

У 2014 році з'явилися результати дослідження ADVANCE-ON, в якому було продемонстровано, що позитивний вплив прийому фіксованої комбінації периндоприл+індапамід на прогноз у пацієнтів з цукровим діабетом протягом перших 4 років зберігається наступні 6 років після припинення участі пацієнтів у

*рандомізованому дослідженні – смертність від усіх причин була достовірно на 9% меншою у групі пацієнтів, що приймали фіксовану комбінацію періндоприл+індапамід, у порівнянні з групою іншого лікування [Zoungas et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. New England J Med. September 19, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1407963].*

## 6 СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ СТАНАХ

### 6.1 «Гіпертензія білого халата»

Якщо докази на користь медикаментозного лікування гіпертензії 1-го ступеня з низьким до помірного ризиком мізерні (див розділ 4.2.3), то докази у пацієнтів з «гіпертензією білого халата» ще слабші. У цих людей жодне рандомізоване дослідження ніколи не досліджувало, чи прийом антигіпертензивних препаратів призводить до зниження СС ускладнень і смертельних випадків. На сьогоднішній день інформація в основному обмежується аналізом дослідження SYSTolic Hypertension in Europe (SYSTEUR), яке дійшло висновку, що амбулаторне медикаментозне лікування менше знижує АТ і СС ускладнення і смертність у пацієнтів з гіпертензією білого халата, ніж у людей зі стійкою артеріальною гіпертензією, на основі невеликої кількості випадків.<sup>468</sup>

Наступні міркування можуть допомогти в прийнятті терапевтичних рішень в окремих випадках. Пацієнти з гіпертензією білого халата часто можуть мати дисметаболичні фактори ризику, а деякі – безсимптомні ураження органів (див розділ 3.1.3), наявність яких підвищує ризик СС ускладнень. У пацієнтів з «гіпертензією білого халата» високого ризику може розглядатися медикаментозне лікування на додаток до відповідної зміни способу життя. Також можна розглядати як зміни способу життя, так і медикаментозне лікування, коли нормальні амбулаторні показники АТ супроводжуються аномальними значеннями артеріального тиску вдома (або навпаки), оскільки цей стан також характеризується підвищеним ризиком СС ускладнень.<sup>105</sup> При відсутності додаткових факторів СС ризику втручання може обмежуватися лише змінами способу життя, але це рішення має супроводжуватися ретельним спостереженням пацієнтів (у тому числі постійним контролем АТ поза кабінетом лікаря), оскільки у пацієнтів з «гіпертензією білого халата» АТ поза кабінетом лікаря часто вищий, ніж у осіб з нормальним АТ, і гіпертоніки «білого халата» мають підвищений ризик розвитку ураження органів з прогресуванням до діабету та стійкої гіпертензії (див розділ 3.1.3). Крім того, слід враховувати той факт, що через високу поширеність гіпертензії (особливо легкої і помірної), «гіпертензія білого халата» добре представлена в дослідженнях антигіпертензивних лікарських препаратів, які встановили клінічне зниження АТ в якості керівництва для лікування. Рекомендації щодо стратегії лікування «гіпертензії білого халата» представлені нижче.

### 6.2 Прихована гіпертензія

Нерідко діагностується амбулаторна або прихована гіпертензія, оскільки дані нормальної клініки кров'яного тиску тільки у виняткових випадках ведуть до вимірювання артеріального тиску амбулаторно або вдома. Коли виявляється цей стан, слід розглядати заходи щодо способу життя та антигіпертензивного медикаментозного лікування, оскільки встановлено, що прихована гіпертензія має СС ризик дуже близький до ризику амбулаторної гіпертензії і поза амбулаторної гіпертензії.<sup>109,112,117,469</sup> Як під час прийняття рішення щодо лікування, так і під час спостереження слід розглядати дисметаболичні

фактори ризику та ураження органів, оскільки вони зустрічаються набагато частіше у осіб з прихованою гіпертензією, ніж з нормальним тиском. Ефективність антигіпертензивної терапії повинна оцінюватись вимірюваннями артеріального тиску амбулаторно та/або вдома.

### 6.2.1 Резюме рекомендацій з стратегії лікування гіпертензії «білого халата»

Методи лікування гіпертензії «білого халата» і прихованої гіпертензії

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>
У гіпертоніків «білого халата» без додаткових факторів ризику терапевтичне втручання має обмежуватись тільки змінами способу життя, але це рішення має супроводжуватися ретельним спостереженням.	Па	С
У гіпертоніків «білого халата» з більш високим СС ризиком через метаболічні розлади або безсимптомне ураження органів на додаток до зміни способу життя може розглядатися медикаментозне лікування.	Пб	С
При прихованій гіпертензії заходи зі зміни способу життя і гіпотензивні препарати повинні розглядатися, оскільки цей тип гіпертензії має СС ризик дуже схожий на ризик у пацієнтів з гіпертензією амбулаторно і поза амбулаторії.	Па	С
СС = серцево-судинний		

### 6.3 Пацієнти літнього віку

У попередніх розділах (4.2.5 і 4.3.3) ми вже згадували, що є переконливі докази користі від зниження артеріального тиску гіпотензивним лікуванням літніх людей, з обмеженням особам з початковим САТ  $\geq 160$  мм рт.ст., чий САТ був знижений до показників  $< 150$ , але не  $< 140$  мм рт. Тому рекомендація про зниження САТ до 150 мм рт.ст. у літніх людей з систолічним АТ  $\geq 160$  мм рт.ст. засновано на доказах. Проте, принаймні, у літніх людей до 80 років, антигіпертензивне лікування можна розглядати при САТ  $> 140$  мм рт.ст. і спрямоване на досягнення рівнів  $< 140$  мм рт.ст., якщо пацієнти добре переносять лікування.

Пряких доказів ефекту антигіпертензивної терапії у літніх людей з гіпертензією (старше 80 років) все ще не достатньо на період підготовки настанови ESH/ESCG 2007 року. Подальша публікація результатів дослідження з гіпертензії у дуже літніх людей (HYVET) (Hypertension in the Very Elderly Trial)<sup>287</sup>, в якому порівнюється активне лікування (додавання до діуретика індапаміду, при необхідності, інгібітора АПФ периндоприлу) з плацебо у 80-річних з САТ  $\geq 160$  мм рт.ст., показала значне зниження тяжких СС випадків і смертей від усіх причин при цільових значеннях САТ  $< 150$  мм рт.ст. (в середньому досягнуто САТ: 144 мм рт.ст.). HYVET навмисно набирало пацієнтів в хорошому фізичному і психічному стані і виключало хворих і ослаблених осіб, які переважають серед вісімдесятирічних, а також виключало пацієнтів з клінічно значущою ортостатичною гіпотензією. Тривалість спостереження була досить короткою (в

середньому 1,5 роки), оскільки дослідження було перерване достроково радою моніторингу безпеки.

РКД, які показали благотворний вплив антигіпертензивної терапії у літніх людей, використовували різні класи сполук, і тому є докази на користь діуретиків,<sup>287,449,454,470,471</sup> бета-блокаторів,<sup>453,454</sup> антагоністів кальцію,<sup>451,452,460</sup> інгібіторів АПФ,<sup>460</sup> і блокаторів рецепторів ангіотензину.<sup>450</sup> Три дослідження систолічної гіпертензії використовували діуретик<sup>449</sup> або антагоніст кальцію.<sup>451,452</sup>

Проспективний метааналіз порівнював користь різних антигіпертензивних схем у пацієнтів віком до або понад 65 років і підтвердив, що немає ніяких доказів того, що різні класи мають різний ефект у молодших проти старших пацієнтів.<sup>444</sup>

### 6.3.1 Резюме рекомендацій з антигіпертензивних стратегій лікування літніх людей

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Для літніх гіпертоніків з САТ $\geq 160$ мм рт.ст. є тверді докази, щоб рекомендувати зниження САТ від 150 до 140 мм рт.ст.	I	A	141,265
У відповідних пацієнтів літнього віку <80 років антигіпертензивне лікування можна розглядати при значеннях САТ $\geq 140$ мм рт.ст. з цільовим САТ <140 мм рт.ст., якщо лікування добре переноситься.	IIb	C	-
У осіб віком понад 80 років з початковими САТ $\geq 160$ мм рт.ст. рекомендується зменшити САТ між 150 і 140 мм рт.ст., за умови, що вони знаходяться в доброму фізичному та психічному стані.	I	B	287
У ослаблених пацієнтів похилого віку, рекомендується залишити прийняття рішення про антигіпертензивне лікування на лікуючого лікаря з моніторингом клінічного ефекту лікування.	I	C	-
Пацієнтам, які досягли 80-річного віку, рекомендується продовжити прийом раніше призначених антигіпертензивних препаратів, за умови, якщо така терапія добре переноситься.	IIa	C	-
Всі антигіпертензивні засоби рекомендуються і можуть застосовуватись у літніх людей, хоча діуретикам та антагоністам кальцію може надаватись перевага при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії.	I	A	444, 449, 451, 452
САТ = систолічний артеріальний тиск. СС= серцево-судинний; <sup>a</sup> Клас рекомендації. <sup>b</sup> Рівень доказів. <sup>c</sup> Посилання, що підтверджують рекомендацію.			



## 6.4 Молоді люди

У молодих людей з помірно підвищеним АТ майже неможливо дати рекомендації з доведеною ефективністю щодо медикаментозного лікування, оскільки при проведенні у такого контингенту відповідних досліджень результати таких досліджень можна оцінити лише через дуже тривалий період часу. Недавно повідомлялись результати ~~важливого~~ великого обсерваційного дослідження за участі 1,2 млн. осіб у Швеції, в якому спочатку досліджували осіб у віці в середньому 18,4 роки під час військової мобілізації і спостерігали в середньому впродовж 24 років.<sup>472</sup> Зв'язок САТ з загальною смертністю мав U-подібну форму з найнижчим рівнем приблизно 130 мм рт.ст., але зв'язок з СС смертністю збільшується відповідно до зростання АТ (чим вищий артеріальний тиск, тим вищий ризик). У цих молодих людей (що не мали ураження артерій) зв'язок ДАТ з загальною і СС смертністю був навіть більш вираженим, ніж зв'язок САТ з порогом близько 90 мм рт. Приблизно 20% загальної смертності серед цих молодих людей пов'язано з рівнем ДАТ. Молоді люди з гіпертензією іноді можуть мати ізольоване підвищення ДАТ. Незважаючи на відсутність даних з контрольованих РКД щодо користі антигіпертензивної терапії у цих молодих осіб, їх медикаментозне лікування може бути визнано доцільним, особливо, при наявності інших факторів ризику, АТ повинен бути знижений до <140/90 мм рт. Інша справа, коли у молодій людині підвищений САТ на плечовій артерії та нормальний ДАТ (<90 мм рт.ст.). Як обговорювалося в розділах 3.1.6 і 4.2.4, ці люди іноді мають нормальний центральний САТ і можуть дотримуватися тільки заходів щодо модифікації способу життя.

## 6.5 Жінки

Представництво жінок в РКД при гіпертонії становить 44%,<sup>473</sup> але тільки 24% всіх судинних досліджень повідомляють про результати, пов'язані зі статтю.<sup>474-475</sup> Аналіз підгруп за статтю з 31 РКД встановив аналогічне зниження АТ у чоловіків і жінок і не встановив ніяких доказів того, що обидві статі отримують різні рівні захисту від зниження артеріального тиску або, що схеми на основі інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію, інгібіторів блокаторів рецепторів ангіотензину або діуретиків/бета-блокаторів були більш ефективними у представників однієї статі, ніж у іншої.<sup>445</sup>

У жінок дітородного віку слід уникати інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину через можливі тератогенні ефекти. Це стосується також і аліскірену, прямого інгібітора реніну, хоча не було повідомлень про жоден випадок застосування аліскірену під час вагітності.

### 6.5.1 Оральні контрацептиви

Застосування оральних контрацептивів (ОК) асоціюється з невеликим, але все ж значущим підвищенням АТ і з розвитком артеріальної гіпертензії приблизно у 5% користувачів.<sup>476,477</sup> Примітно, що ці дослідження оцінювали ОК старого покоління з відносно вищими дозами естрогену в порівнянні з тими, що використовуються в даний час (містять 50 мкг естрогену, починаючи найчастіше від 20-35 мкг етинілестрадіолу та низької дози прогестинів другого або третього покоління). Ризик розвитку гіпертензії швидко зменшується з припиненням застосування ОК і користувачі в минулому мали тільки трохи підвищений ризик.<sup>2</sup> Аналогічні результати пізніше були показані в дослідженні Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease (PREVEND), в якому ОК другого і третього покоління оцінювались окремо<sup>478</sup>: в цьому дослідженні після

початкового підвищення екскреція альбуміну з сечею знизилася відразу після припинення терапії ОК. Дроспіренон (3 мг), новіший прогестин з антимінералокортикоїдною сечогінною дією, в комбінації з етинілестрадіолом в різних дозах знижує САТ на 1-4 мм рт.ст. в усіх групах<sup>479</sup>. На жаль, з'являється все більше доказів, що дроспіренон асоціюється з більшим ризиком венозної тромбоемболії, ніж левоноргестрел (друге покоління синтетичних прогестагенів)<sup>480</sup>.

Зв'язок між комбінованими ОК і ризиком інфаркту міокарда інтенсивно вивчається, і висновки спірні. Попередні проспективні дослідження незмінно показують підвищений ризик гострого інфаркту міокарда у жінок, які застосовують ОК, особливо у користувачів ОК, які курять, і спостереження поширене на курців у минулому, які застосовують ОК.<sup>481</sup> Є два дослідження випадок-контроль з використанням ОК другого і третього покоління, але з суперечливими результатами.<sup>482,483</sup> Масштабне шведське проспективне популяційне дослідження, в якому більшість користувачів ОК приймали низькі дози естрогену і прогестини другого або третього покоління, не знайшло зв'язку між застосуванням ОК і підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда<sup>484</sup>. Дані з обсерваційних досліджень ОК з прогестагенами не показали ніякого збільшення ризику інфаркту міокарда<sup>485</sup>.

Три окремих метааналізи, які узагальнюють 30-річні дослідження, показали, що користувачі ОК мають в два рази більший ризик інсульту, ніж ті хто не застосовує ОК<sup>486-488</sup>. В ізраїльському когортному популяційному дослідженні дроспіренонвмісні ОК не асоціювалися з підвищеним ризиком ТІА та інсультом.<sup>489</sup>

Немає даних про результати новітніх непероральних гормональних контрацептивів (для ін'єкцій, місцевої дії, вагінальних). Проте, було встановлено, що трансдермальні пластири та вагінальні кільця асоціюються з підвищеним ризиком венозного тромбозу, порівняно з відповідними за віком контролями.<sup>490</sup>

Хоча частота інфаркту міокарда та ішемічного інсульту низька у віковій групі користувачів ОК, ризик ОК невеликий в абсолютному вираженні, але має важливий вплив на здоров'я 30-45% жінок репродуктивного віку, які користуються ОК. Сучасні рекомендації показують, що оральні контрацептиви мають вибиратися і застосовуватися шляхом оцінки ризиків і користі для окремого пацієнта.<sup>491</sup> АТ має оцінюватись належним чином за проведеними вимірюваннями, і одне значення АТ не є достатнім для діагностики гіпертензії.<sup>492</sup> Жінки у віці від 35 років і старше повинні бути оцінені щодо факторів ризику розвитку ССЗ, у тому числі, гіпертензії. Не рекомендується використання ОК у жінок з неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Припинення застосування комбінованих ОК у жінок з артеріальною гіпертензією може поліпшити контроль їх АТ.<sup>493</sup> У жінок, які курять і старше 35 років, ОК слід призначати з обережністю.<sup>494</sup>

### 6.5.2 Замісна гормонотерапія

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) і модулятори селективних рецепторів естрогену не повинні використовуватися для первинної або вторинної профілактики ССЗ.<sup>495</sup> Якщо у молодих, пременопаузальних жінок проводиться лікування важких симптомів менопаузи, необхідно зважувати користь проти потенційних ризиків ЗГТ.<sup>490,496</sup> Існує низька ймовірність того, що АТ буде підвищуватись при ЗГТ у жінок в менопаузі.<sup>497</sup>

### 6.5.3 Вагітність

Питання щодо АГ при вагітності детально проаналізовано у КН ESC<sup>498</sup> щодо ССЗ у вагітних<sup>499</sup>. Внаслідок відсутності РКД рекомендації базуються на думці експертів. Хоча існує консенсус, що медикаментозне лікування тяжкої артеріальної гіпертензії під час

вагітності (>160 для САТ або >110 мм рт.ст. для ДАТ) потрібно і корисно, користь антигіпертензивної терапії є невизначеною при легко і або помірно підвищеного АТ ( $\leq 160/110$  мм рт.ст.) – як такого, що передувало вагітності, так і підвищення, що виникло на фоні вагітності крім більш низького ризику розвитку важкої гіпертензії.<sup>500</sup> Міжнародні та національні настанови надають різні порогові значення для призначення медикаментозної терапії і різні цільові рівні АТ при вагітності. У КН ESH/ESC 2007 року<sup>2</sup> пропонується розглядати медикаментозне лікування у вагітних жінок зі стійким підвищенням артеріального тиску  $\geq 150/95$  мм рт.ст., і вона підтримується останніми даними досліджень, виконаних у США, які показують тенденцію до збільшення кількості госпіталізацій, пов'язаних з розвитком інсульту у вагітних, особливо в післяпологовому періоді<sup>501</sup> з 1994 по 2007рр, та за аналізом випадків інсульту у пацієнтів з тяжкою прееклампсією і еклампсією.<sup>502</sup> Незважаючи на відсутність доказів, робоча група (2013) підтверджує, що лікарі повинні розглядати ранній початок антигіпертензивної терапії при значенні АТ  $\geq 140/90$  мм рт.ст. у жінок з (і) гестаційною гіпертензією (з або без протеїнурії), (ii) вже існуючою гіпертензією з розвитком гестаційної гіпертензії або (iii) гіпертензією з безсимптомним ураженням органів або з симптомами ураження органів в будь-який термін вагітності.

Ніякої додаткової інформації не було після публікації попередньої настанови<sup>2</sup> щодо застосування антигіпертензивних препаратів у вагітних жінок з гіпертонічною хворобою, тому залишаються рекомендації з щодо застосування метилдопи, лабеталолу і ніфедипіну – як єдиного антагоніста кальцію, ефективність застосування якого під час вагітності може бути підтверджена результатами досліджень. Бета-блокатори (можуть викликати затримку росту плода при призначенні на початку вагітності) і діуретики (за-наявності зменшення об'єму плазми), повинні застосовуватись з обережністю. Як уже згадувалося вище, застосування всіх засобів, які втручаються в систему ренін-ангіотензин (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітори реніну), необхідно уникати. В екстрених випадках (при прееклампсії) внутрішньовенний лабетолол є препаратом вибору, а іншим варіантом є натрію нітропрусид або нітрогліцерин внутрішньовенно.

Немає одностайної думки з приводу ефективності низьких доз аспірину для профілактики прееклампсії. На противагу результатам великого метааналізу щодо незначного позитивного ефекту аспірину в профілактиці прееклампсії,<sup>503</sup> два інших недавно проведених дослідження дійшли протилежних висновків. Rossi і Mullin використовують зведені дані про приблизно 5000 жінок з високим ризиком і 5000 з низьким ризиком прееклампсії і не повідомляють про якийсь ефект низьких доз аспірину в профілактиці хвороби.<sup>504</sup> Vujold et al., проте,<sup>505</sup> об'єднали дані понад 11 000 жінок, включених у РКД щодо застосування низьких доз аспірину у вагітних жінок і дійшли висновку, що жінки, які почали лікування до 16 тижнів вагітності мали істотне зниження відносного ризику розвитку прееклампсії (відносний ризик: 0,47) і тяжкої прееклампсії (відносний ризик: 0,09) порівняно з контролями.<sup>505</sup> Внаслідок таких суперечливих результатів, рекомендації мають надаватись з великою обережністю: жінкам з високим ризиком прееклампсії (внаслідок гіпертонії при попередній вагітності, хронічних захворювань нирок, аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, або антифосфоліпідний синдром, діабет 1 або 2 типу, або хронічна гіпертензія) або з більш, ніж одним фактором ризику прееклампсії (перша вагітність у віці  $\geq 40$  років, інтервал між вагітностями понад 10 років, ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при першому відвідуванні, сімейний анамнез прееклампсії і багатоплідна вагітність), можна рекомендувати приймати щоденний прийом 75 мг аспірину, починаючи з 12 тижня до народження дитини, за умови низького ризику шлунково-кишкової кровотечі.

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.01.2018 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами нітропрусид, лабеталол в Україні не зареєстровано.

**6.5.4 Довгострокові серцево-судинні наслідки при гестаційній гіпертензії**

Через СС і метаболічний стрес вагітність забезпечує унікальну можливість оцінити ризик розвитку ССЗ у жінки впродовж життя; прееклампсія може бути ранньою ознакою високого ризику ССЗ в майбутньому. Недавній великий метааналіз показав, що жінки з прееклампсією в анамнезі мають приблизно подвійний ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту і венозних тромбоемболічних ускладнень через 5-15 років після вагітності.<sup>506</sup> Ризик розвитку гіпертензії майже в чотири рази вищий.<sup>507</sup> Жінки з раннім початком прееклампсії (пологи до 32 тижнів вагітності), з мертвонародженим або з затримкою росту плода вважаються тими, хто має найвищий ризик. Факторами ризику розвитку гіпертензивних розладів є вік материнства, підвищений АТ, дисліпідемія, ожиріння, обтяжений сімейний анамнез ССЗ, антифосфоліпідний синдром і порушення толерантності до глюкози. Гіпертензивні розлади визнаються як важливі чинники ризику серцево-судинних захворювань у жінок.<sup>495</sup> Тому зміни способу життя і регулярний контроль АТ і метаболічних факторів рекомендуються після пологів для зниження СС ускладнень в майбутньому.

**6.5.5 Резюме рекомендацій зі стратегії лікування жінок з гіпертензією****Стратегії лікування жінок з гіпертензією**

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Гормональна терапія і селективні модулятори рецепторів естрогену не рекомендуються і не повинні використовуватися для первинної або вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. У випадку необхідності призначення лікування виражених симптомів менопаузи у жінок в періменопаузі, необхідно зважити потенційні ризики та користь такої терапії.	III	A	495, 496
Медикаментозне лікування тяжкої гіпертензії під час вагітності (САТ >160 мм рт.ст. або ДАТ >110 мм рт.ст.) рекомендується.	I	C	-
Медикаментозне лікування також може розглядатися у вагітних жінок з постійно високим АТ $\geq 150/95$ мм рт.ст. і у жінок з АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст. при наявності гестаційної гіпертензії, субклінічного ураження органів або симптомів.	IIb	C	-
У жінок з високим ризиком прееклампсії, за умови низького ризику шлунково-кишкових кровотеч, лікування низькими дозами аспірину з 12-го тижня вагітності і до пологів може бути розглянуто.	IIb	B	503, 504, 505
У жінок з потенціалом дітонародження блокатори РАС не	III	C	-

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
рекомендуються, і їх слід уникати.			
Антигіпертензивними препаратами вибору у вагітних є метилдопа, лабеталол і ніфедипін. Внутрішньовенний лабетолол або інфузію нітропрусиду слід розглядати в разі виникнення ургентної ситуації (пreekлампсія).	Па	В	498
АТ=артеріальний тиск; ССЗ=серцево-судинні захворювання; ДАТ=діастолічний артеріальний тиск; РАС=ренін-ангіотензин система; САТ= систолічний артеріальний тиск. <sup>a</sup> Клас рекомендації. <sup>b</sup> Рівень доказів. <sup>c</sup> Посилання, що підтримує рекомендацію.			

### 6.6 Цукровий діабет

Високий АТ часто зустрічається при ЦД 1 та 2 типу, як і маскована гіпертензія,<sup>121</sup> тому цілодобовий амбулаторний моніторинг АТ у пацієнтів з цукровим діабетом при очевидно нормальному артеріальному тиску може бути корисною діагностичною процедурою. У попередніх розділах (4.2.6 та 4.3.4) зазначена відсутність чітких доказів користі від початку застосування гіпотензивних препаратів при рівнях САТ < 140 мм рт.ст. (високий нормальний АТ), а також немає доказів користі від досягнення цільових рівнів <130 мм рт. ст. Це тому, що немає відповідних досліджень, які правильно вивчають ці питання. Також неясно, чи наявність мікросудинного ураження (ниркового, очного або нервового) у пацієнтів з цукровим діабетом потребує призначення антигіпертензивної терапії і нижчих цільових показників АТ. Відмічається більш пізній початок мікроальбумінурії або зменшення її рівня при лікуванні, але дослідження, проведені популяції з діабетом, у пацієнтів з нормальним АТ і з АГ, не змогли продемонструвати послідовно, що зниження протеїнурії також супроводжується зниженням жорстких СС подій (див також розділ 6.9).<sup>274,276,329</sup> Дослідження Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>508</sup> і the Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT)<sup>509</sup> не показали жодного ефекту антигіпертензивної терапії на діабетичну ретинопатію у пацієнтів з нормальним рівнем АТ і пацієнтів з АГ, а також пацієнтів з ЦД 1-го типу без АГ. Крім того виявлено, що антигіпертензивні препарати не впливають суттєво на нейропатію.<sup>510</sup> Тому рекомендації, засновані на доказах, повинні ініціювати призначення антигіпертензивної терапії у всіх пацієнтів з цукровим діабетом, у яких середній САТ  $\geq 160$  мм рт. Лікування також настійно рекомендується у пацієнтів з цукровим діабетом, при САТ  $\geq 140$  мм рт.ст., з метою знизити його поступово до <140 мм рт.ст. Як зазначено в розділі 4.3.4.1, цільовий рівень ДАТ 80-85 мм рт.ст. підтримується результатами досліджень HOT і United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).<sup>290,293</sup> Наскільки нижче 140 мм рт.ст. потрібно знижувати САТ у пацієнтів з цукровим діабетом не ясно, оскільки у двох великих дослідженнях, метою яких було виявлення позитивного впливу зниження АТ <140 мм рт.ст. на ССЗ. фактично досягнутий рівень САТ становив, в середньому 139 мм.рт.ст.<sup>270,275</sup> Порівняння зниження СС подій в за результатами різних досліджень показує, що для аналогічних значень досягнутого зниження САТ позитивний вплив більш інтенсивного зниження САТ поступово зменшується, в нижній частині діапазону 139-130 мм рт.ст.<sup>314</sup> Підтверджуючі докази проти зниження САТ < 130 мм рт.ст.

отримано з дослідження ACCORD,<sup>295</sup> в ретроспективному аналізі РКД і обсерваційному дослідженні, заснованому на національному реєстрі Швеції, які показують, що користь не збільшується при рівнях нижче 130.мм рт.ст.<sup>326,511,512</sup> Тактика щодо пацієнтів при наявності протеїнурії обговорюється у розділі 6.9.

Вибір гіпотензивних препаратів має засновуватись на ефективності і переносимості. Всі класи гіпотензивних засобів можуть бути використані відповідно до метааналізу,<sup>394</sup> але індивідуальний вибір повинен враховувати супутні захворювання при призначенні терапії. Оскільки контроль АТ більш складний при діабеті,<sup>324</sup> більшість пацієнтів у всіх дослідженнях отримували комбіновану терапію, і комбінована терапія повинна частіше розглядатись при лікуванні діабетиків з артеріальною гіпертензією. Через більшу ефективність блокаторів РАС на екскрецію білка з сечею (див розділ 6.9),<sup>513</sup> вважається доцільним застосовувати комбінації, до складу яких входять інгібітор АПФ або БРА. Проте, одночасне введення двох блокаторів РАС (у тому числі інгібітора реніну, аліскірена) слід уникати у пацієнтів з високим рівнем ризику, як свідчать результати досліджень ALTITUDE і ONTARGET.<sup>433,463</sup> Тіазиди і тіазидоподібні діуретики корисні і часто використовуються в комбінації з блокаторами РАС. Було показано, що антагоністи кальцію були корисними, особливо в комбінації з блокатором РАС.

Бета-блокатори, хоча потенційно погіршують чутливість до інсуліну, можуть бути використані для контролю АТ в складі комбінованої терапії, особливо у пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю.

### 6.6.1 Резюме рекомендацій зі стратегії лікування пацієнтів з цукровим діабетом

#### Стратегії лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Призначення гіпотензивних препаратів у пацієнтів з цукровим діабетом, чий САТ $\geq 160$ мм рт.ст. є обов'язковим, настійно рекомендується також починати медикаментозне лікування при САТ $\geq 140$ мм рт.ст.	I	A	275, 276, 290-293
Рекомендований цільовий САТ у пацієнтів з ЦД становить $< 140$ мм рт.ст.	I	A	270,275, 276,295
Рекомендований цільовий ДАТ у пацієнтів з цукровим діабетом становить $< 85$ мм рт.ст.	I	A	290, 293
Всі класи антигіпертензивних засобів рекомендуються і можуть застосовуватись у пацієнтів з цукровим діабетом;  Блокаторам РАС можна віддати перевагу, особливо при наявності протеїнурії або мікроальбумінурії.	I	A	394, 513
Рекомендується враховувати супутні захворювання при індивідуальному виборі препарату.	I	C	–
Одночасне призначення двох блокаторів РАС не рекомендується і його слід уникати у пацієнтів з	III	B	433

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
цукровим діабетом.			
ДАТ=діастолічний артеріальний тиск; РАС=ренін-ангіотензин система; САТ=систоличний артеріальний тиск.			

### 6.7 Метаболічний синдром

Метаболічний синдром визначається по-різному, насамперед, через різні визначення центрального ожиріння, хоча так зване гармонізоване визначення було представлено в 2009 році.<sup>514</sup> На даний час немає одностайної думки щодо доцільності використання концепції метаболічного синдрому у клінічній практиці з метою оцінки ризику ССЗ<sup>515,516</sup> Високий нормальний АТ і гіпертензія є частими компонентами метаболічного синдрому,<sup>517</sup> хоча цей синдром може бути діагностований і при відсутності підвищеного артеріального тиску. Це узгоджується з висновком, що гіпертензія, високий нормальний АТ і «гіпертензія білого халата» часто зустрічаються у комбінації зі збільшенням окружності талії і інсулінорезистентністю. Наявність артеріальної гіпертензії і одночасно метаболічних порушень збільшує загальний ризик, і рекомендації (розділ 4.2.3) щодо призначення антигіпертензивних препаратів (після відповідного періоду зміни способу життя) особам з АТ  $\geq 140/90$  мм рт.ст. надзвичайно важливі для гіпертоніків з метаболічними порушеннями. Немає ніяких доказів, що гіпотензивні препарати мають позитивний вплив на ризик ССЗ у осіб з метаболічним синдромом та високим нормальним АТ.<sup>277,278</sup> Оскільки метаболічний синдром часто можна вважати переддіабетичним станом, такі засоби, як блокатори РАС і антагоністи кальцію кращі, оскільки вони потенційно поліпшують або, принаймні, не погіршують чутливість тканин до інсуліну, в той час, як бета-блокатори (за винятком бета-блокаторів з вазодилатуючою дією)<sup>407-409</sup>, та діуретики слід розглядати як препарати другого ряду з застосуванням, по можливості, в низьких дозах. У випадку призначення діуретиків рекомендується розглянути доцільність призначення калій-зберігаючих засобів<sup>409</sup>, оскільки є докази, що гіпокаліємія має негативний вплив щодо порушення толерантності до глюкози.<sup>518</sup> Зміни способу життя, зокрема, нормалізація маси тіла і збільшення рівня фізичної активності рекомендується всім пацієнтам з метаболічним синдромом. Це матиме позитивний вплив не тільки на рівень АТ, але також на інші компоненти метаболічного синдрому і відстрочить і початок діабету.<sup>369,519,520</sup>

#### 6.7.1 Резюме рекомендацій зі стратегії лікування пацієнтів з гіпертензією з метаболічним синдромом

##### Стратегії лікування пацієнтів з гіпертензією з метаболічним синдромом

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Зміни в способі життя, зокрема, нормалізацію маси тіла і фізичні вправи слід рекомендувати всім особам з метаболічним синдромом. Такі втручання матимуть позитивний вплив не тільки на рівень АТ, але й на інші компоненти метаболічного синдрому і затримують початок діабету.	I	B	369, 519, 520

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Оскільки метаболічний синдром може вважатись переддіабетичним станом, антигіпертензивні засоби, такі як блокатори РАС та антагоністи і кальцію, можуть підвищити або, принаймні, не погіршити чутливість до інсуліну, їх слід розглядати як пріоритетні засоби. Бета-блокатори (за винятком бета-блокаторів з вазодилатуючою дією) та діуретики слід розглядати тільки в якості додаткових препаратів, переважно разом з калійзберігаючими засобами	IIa	C	–
Рекомендується призначати антигіпертензивні препарати пацієнтам з АГ за наявності метаболічних порушень при АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст. після відповідного періоду зміни способу життя, а-та-підтримувати у них рівень АТ $< 140/90$ мм рт.ст.	I	B	141
Препарати для зниження АТ не рекомендуються призначати особам з метаболічним синдромом і високим нормальним АТ.	III	A	277, 278

### 6.8 Обструктивне апное сну

Ця тема є предметом консенсусного документа ESH та European Respiratory Society.<sup>521</sup> Зв'язок між обструктивним апное сну і артеріальною гіпертензією добре задокументовано, особливо при проблемах нічної гіпертензії. Синдром обструктивного апное сну, є причиною підвищення артеріального тиску або відсутності зниження АТ в нічний час. Хоча деякі проспективні дослідження пов'язують важке обструктивне апное сну зі смертельними і несмертельними СС подіями і смертністю від усіх причин, ей зв'язок є більш вираженим для інсультів, для ІХС та є менш вираженим за наявності обструктивного апное сну легкої та помірної важкості.<sup>521</sup> Питання про те, чи потрібно проводити систематичний моніторинг показників діяльності серцево-судинної та респіраторної системи під час нічного сну у осіб з-резистентною гіпертензією є відкритим, і ніякого аналізу економічної ефективності не було проведено. На даний час рекомендується розпочинати обстеження таких хворих з проведення АМАТ, що дозволить виявити відхилення АТ в нічний час, або з нічної оксиметрії. Враховуючи наявність взаємозв'язку між ожирінням і обструктивним апное сну таким пацієнтам зазвичай рекомендується зниження маси тіла і фізичні вправи, але, на жаль, великих контрольованих досліджень щодо ефективності таких заходів немає.<sup>521</sup> Ефективним засобом зменшення симптомів обструктивного апное сну є підтримання постійного позитивного тиску повітря у дихальних шляхах пацієнта під час нічного сну (СІПАП терапія – СРАР – Continuous Positive Airway Pressure), проте, результати чотирьох доступних метааналізів свідчать про те, що її вплив на рівень АТ дуже малий (зменшення на 1-2 мм рт.ст.).<sup>522-525</sup> Це може бути пов'язано з недостатньою прихильністю пацієнтів або періодом подальшого спостереження, хоча недавнє дослідження з періодом спостереження, що перевищував 3 роки не виявило різниці у АТ або змін щодо прийому (антигіпертензивних) препаратів між пацієнтами з апное сну, які продовжували та які



припинили СПАП терапію.<sup>526</sup> Проте, два недавні проспективні дослідження показали, що (і) пацієнти з нормальним артеріальним тиском з обструктивним апное сну характеризуються значним збільшенням ризику розвитку гіпертензії<sup>527</sup> за 12-річним спостереженням і (ii) ризик виникнення АГ був нижчим у пацієнтів, які отримували СПАП терапію,<sup>528</sup> це було виявлено лише у пацієнтів з симптомами денної сонливості.<sup>527</sup>

На завершення, незважаючи на потенційний вплив обструктивного апное сну на здоров'я, добре продуманих терапевтичних досліджень дуже мало. Два термінові питання, які повинні бути досліджені: чи обструктивне апное сну збільшує СС ризик в осіб з АГ і чи може тривала терапевтична корекція обструктивного апное сну призводити до зниження артеріального тиску і СС подій.<sup>529</sup>

### **Коментар робочої групи:**

*Синдром обструктивного апное-гіпноное сну (СОАС) визначають як стан, при якому у пацієнта виникають численні зупинки дихання, що повторюються, внаслідок повного (апное), або часткового (гіпноное) звуження дихальних шляхів під час сну на рівні глотки і припинення легеневої вентиляції при дихальних зусиллях, що зберігаються, характеризується наявністю хропіння, зниженням рівня кисню в крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями і надмірною денною сонливістю. Пробудження при цьому служить захисним механізмом, при якому відбувається активація м'язів-дилататорів верхніх дихальних шляхів і запобігає асфіксії при СОАС.*

*СОАС — загальне захворювання, що вражає приблизно 5% загальної популяції, переважно чоловіків. Епізоди обструктивного апное під час сну можуть викликати тяжку інтермітуючу гіпоксію і затримку CO<sub>2</sub>, з падінням насичення артеріальної крові киснем <60%, що порушує нормальну автономну і гемодинамічну регуляцію сну. Епізоди апное трапляються багаторазово протягом ночі та супроводжуються хеморефлекторною активацією симпатичної нервової системи і, отже, посиленням вазоконстрикції. До кінця епізоду апное АТ може досягати високих цифр. Цей гемодинамічний стрес відбувається одночасно з тяжкою гіпоксемією, гіперкапнією і адренергічною активацією.*

*До клінічних проявів, на які слід звертати увагу при підозрі на СОАС, належать:*

- Епізоди переривання дихання під час сну;
- Голосне хропіння;
- Надмірна денна сонливість при відсутності інших її причин;
- Нічний сон, що не освіжає;
- Переривання сну;
- Ніктурія;
- Ранковий головний біль;
- Знижена концентрація уваги;
- Зниження пам'яті;
- Зниження лібідо;
- Дратівливість;
- Надмірна маса тіла.

*Кожен із зазначених компонентів не є специфічним симптомом, однак, наявність комбінації декількох з них змушує запідозрити наявність цього захворювання.*

*При зборі анамнезу рекомендується проводити детальне опитування пацієнта на виявлення скарг на денну сонливість, порушену концентрацію уваги, на неосвіжаючий та тривожний сон, епізоди задухи та/або зупинки дихання під час сну, голосне уривчасте хропіння, ніктурію, дратівливість, зміни особистості, зниження лібідо, встановлення*

подій та/або ризику транспортних пригод (встановлення фактів мікросну та засинання за кермом). Особливу увагу потрібно приділяти виявленню скарг або факту зупинок дихання уві сні. Якщо пацієнт не може відповісти на це запитання, необхідно ретельно розпитати родичів або знайомих пацієнта.

#### Діагностика

Для оцінки специфічних симптомів і скарг використовуються спеціальні шкали. Найпоширенішою шкалою для оцінки симптомів СОАС є *Epworth Sleepiness Scale*

#### Шкала *Epworth Sleepiness Scale* для оцінки симптомів СОАС

Вид активності	Можливість заснути
Читання сидячи	
Перегляд телепередач	
Знаходження в громадському місці без активності (зустріч, в театрі)	
Їзда в машині на пасажирському місці протягом 1 год	
Пообідній відпочинок у тихій кімнаті	
Сидіння і розмова з ким-небудь	
Сидіння у спокої після обіду, який не вклучав алкоголь	
У машині під час зупинки у пробці протягом декількох хвилин	
<b>Всього балів</b>	

Загальна кількість балів оцінюється залежно від відповідей за балами: 0 - ніколи не засну; 1 - низька ймовірність заснути; 2 - середня ймовірність заснути; 3 - висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінюється таким чином: відсутність СОАС -  $8,0 \pm 3,5$  бала; СОАС низького ступеня тяжкості -  $11,0 \pm 4,2$  бала; СОАС середнього ступеня тяжкості -  $13,0 \pm 4,7$  бала; СОАС високого ступеня тяжкості -  $16,2 \pm 3,3$  бала.

«Золотим» стандартом діагностики СОАС в усьому світі є нічне полісомнографічне дослідження. Воно включає одночасний запис таких сигналів: електроенцефалограми, електроокулограми, електроміограми, дихального потоку, насичення крові киснем, дихального зусилля, ЕКГ, положення тіла. Частота епізодів обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну визначається як індекс апное + індекс гіпноное (ІАГ — епізоди повного і часткового перекривання верхніх дихальних шляхів). Хворі з підозрою на наявність СОАС направляються у спеціальні центри, де є лабораторії полісомнографії для проведення цього дослідження.

Апное може бути обструктивним (при наявності дихальних зусиль), центральним (без дихальних зусиль) і змішаним (початок за типом центрального і закінчення — за типом обструктивного). Діагноз СОАС встановлюється при наявності 15 обструктивних подій за годину сну у відсутності денної сонливості, або при  $\geq 5$  обструктивних подій і симптомах денної сонливості пацієнта (засипання в денний час, денна сонливість, нічний сон, що не освіжає, стомлюваність, безсоння, прокидання внаслідок нестачі повітря, задуха уві сні), або при скаргах одного із подружжя на голосне хрипіння і/або переривання дихання під час сну. Ступінь тяжкості СОАС визначається як низька при  $ІАГ \geq 5$  і  $< 15$ , середня — при  $ІАГ \geq 15$  і  $\leq 30$ , і тяжка при  $ІАГ > 30$  за 1 год. періоду сну.

*В останні роки для скринінгової діагностики СОАС використовують спрощені портативні прилади, якими пацієнт може користуватися в амбулаторних умовах. У них монітується обмежена кількість параметрів (частіше — ступінь оксигенації крові). Застосування портативних приладів для діагностики СОАС замість повноцінного нічного полісомнографічного дослідження можливе тільки разом із комплексною оцінкою сну. Портативний монітор має як мінімум вести запис повітряного потоку, дихального зусилля і насичення крові киснем. Портативні монітори можуть бути використані як альтернатива полісомнографічному дослідженню у пацієнтів із високою ймовірністю СОАС середнього чи високого ступеня тяжкості.*

### *6.9 Діабетична і недіабетична нефропатія*

В обсерваційних дослідженнях взаємозв'язок між АТ і прогресуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) і випадками кінцевої стадії хвороби нирок (КСХН) є прямим і зростаючим.<sup>530</sup> Крім того, в японській чоловічій популяції загалом, поширеність ХХН була більшою в осіб з високим нормальним АТ.<sup>531</sup> Крім того, в метааналізі інтервенційних досліджень у хворих з недіабетичною нефропатією прогресування ХХН корелює з досягнутим АТ, з найповільнішим збільшенням, що спостерігається у пацієнтів з САТ на фоні лікування в межах 110-119 мм рт.ст.<sup>532</sup> На жаль (див розділ 4.3.4.3), ці дані спостережень не підтверджені результатами трьох досліджень, з рандомізацією пацієнтів з ХХН щодо досягнення більш низького (<125-130 мм рт.ст.) або більш високого (<140 мм рт.ст.) цільового АТ<sup>304-306</sup>: ніякої різниці щодо розвитку ниркової недостатності або смерті не було знайдено між двома групами, за винятком обсерваційних спостережень у двох з цих досліджень, в яких у групах, рандомізованих на досягнення більш низького АТ, виявлено менше випадків КСХН або смерті за умови наявності протеїнурії<sup>307,308,313</sup>. У пацієнтів з діабетичною або недіабетичною хворобою нирок, САТ повинен бути знижений до <140 мм рт.ст., а при наявності протеїнурії значення <130 мм рт.ст. можуть бути досягнуті за умови контролю рівня ШКФ.

У пацієнтів з КСХН на діалізі недавній метааналіз показав зниження серцево-судинних ускладнень, смерті від серцево-судинних проблем та смертності від усіх причин за рахунок зниження САТ і ДАТ<sup>533</sup>. Проте, жодної інформації з досягнутих абсолютних значень АТ не було надано і зниження смертності відзначалось тільки серед пацієнтів з серцевою недостатністю. Отже, не може бути дана рекомендація з точного цільового рівня АТ.

Зниження протеїнурії (як мікроальбумінурії, так і явної протеїнурії) широко розглядається в якості мети лікування, оскільки обсерваційний аналіз даних РКД повідомив, що зміни в екскреції білка з сечею є предикторами несприятливих ниркових та СС подій.<sup>534-536</sup> У цьому питанні також не вистачає переконливих доказів з досліджень, які порівнюють результати щодо ниркових та СС подій у групах, рандомізованих на більш або менш агресивне зниження протеїнурії. Кілька РКД чітко вказують, що блокада РАС більш ефективна в зниженні альбумінурії, ніж плацебо або інші антигіпертензивні засоби при діабетичній нефропатії, нефропатії, не пов'язаної з ЦД, та у пацієнтів з ССЗ<sup>513,537</sup>, і є також ефективною в запобіганні мікроальбумінурії.<sup>329,538</sup> Жодне з цих досліджень не мало достатньої статистичної сили для оцінки впливу на СС результати.

Досягнення цільового АТ зазвичай потребує комбінованої терапії та блокатори РАС повинні застосовуватись в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Субаналіз дослідження ACCOMPLISH повідомило, що комбінація інгібітора АПФ з антагоністом кальцію, а не тіазидними діуретиками більш ефективна у запобіганні подвоєння

сироваткового креатиніну і КСНХ, хоча і менш ефективна в запобіганні протеїнурії.<sup>539</sup> Як повідомлялося в розділі 6.6, комбінація двох блокаторів РАС, хоча потенційно більш ефективна у зниженні протеїнурії, як правило, не рекомендується.<sup>433,463</sup> Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів не можуть рекомендуватись при ХХН, особливо в комбінації з блокаторами РАС через ризик надмірного зниження функції нирок і гіперкаліємію.<sup>540</sup> Петльові діуретики повинні замінити тіазиди, якщо креатинін сироватки 1,5 мг/дл або eШКФ < 30 мл/хв /1,73 м<sup>2</sup>.

### 6.9.1 Резюме рекомендацій зі стратегій терапії пацієнтів з гіпертензією з нефропатією

#### Стратегії лікування пацієнтів з гіпертензією з нефропатією

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Слід розглянути зниження САТ до <140 мм рт.ст.	Па	В	303, 313
Коли є явна протеїнурія, можна розглядати САТ <130 мм рт.ст. за умови, контролю рівня ШКФ.	Пб	В	307,308, 313
Блокатори РАС більш ефективні у зниженні альбумінурії, ніж інші антигіпертензивні засоби, і показані пацієнтам з артеріальною гіпертензією з мікроальбумінурією або явною протеїнурією.	I	A	513, 537
Досягнення цільових рівнів АТ, як правило, потребує комбінованої терапії, тому рекомендується поєднувати блокатори РАС з іншими антигіпертензивними засобами.	I	A	446
Комбінація двох блокаторів РАС, хоча потенційно більш ефективна в зниженні протеїнурії, не рекомендується.	III	A	331, 433, 463
Антагоністи альдостерону не можуть рекомендуватись при ХХН, особливо в комбінації з блокатором РАС через ризик надмірного зниження функції нирок і гіперкаліємію.	III	C	-
РАС=ренін-ангіотензин система; САТ= систолічний артеріальний тиск; ШКФ=швидкість клубочкової фільтрації; а Клас рекомендації. б Рівень доказів. с Посилання, що підтримує рекомендацію.			

### 6.9.2 Хронічна хвороба нирок стадії 5D

Гіпертензія широко поширена у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, і має серйозні наслідки на виживаність. Докладні рекомендації про те, як впоратися з високим

АТ у пацієнтів на гемодіалізі, є в настановах нефрологічних наукових товариств, і тільки кілька загальних міркувань будуть розглянуті в цьому документі. По-перше, точне вимірювання АТ має важливе значення для ведення хворих, які перебувають на гемодіалізі. Проте, АТ до гемодіалізу може не відображати середній АТ пацієнта. Таким чином, питання про те, як і де необхідно робити вимірювання, має особливе значення, з чітким доказом на користь самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах, порівняно з вимірюванням безпосередньо перед гемодіалізом. По-друге, цільовий рівень АТ при лікуванні у пацієнтів на гемодіалізі, не був чітко встановлений в цьому контексті. Складність полягає в тому, що великі зміни в балансі натрію і води роблять АТ особливо мінливим, і що зниження АТ може залежати від наявності ускладнень, таких, як кардіоміопатія, а не від медикаментозного контролю АТ. По-третє, всі антигіпертензивні препарати, за винятком діуретиків, можна застосовувати у пацієнтів на гемодіалізі з урахуванням при визначенні дози препарату гемодинамічної нестабільності та здатності препаратів діалізуватися. Слід уникати застосування препаратів, які перешкоджають гомеостатичному коригуванню зменшення об'єму (вже серйозно ослабленому при нирковій недостатності), щоб мінімізувати гіпотензію під час швидкого й інтенсивного зменшення об'єму крові, пов'язаного з діалізом.

РКД при гемодіалізі мало, їх слід заохочувати. Триваліший або частіший діаліз може вирішити гемодинамічні проблеми, пов'язані з обмеженням солі і короткою тривалістю діалізу.<sup>541</sup>

## *6.10 Цереброваскулярна хвороба*

### *6.10.1 Гострий інсульт*

Контроль АТ під час гострої фази інсульту є справою особливої уваги. Результати невеликого дослідження Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke (СННІPS) показало позитивний вплив призначення лізиноприлу або атенололу пацієнтам з гострим інсультом і САТ >160 мм рт.ст.<sup>542</sup> Аналогічні результати щодо виживаності при інсульті отримано в дослідженні Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival (ACCESS),<sup>543</sup> яке показало позитивний ефект введення кандесартану впродовж 7 днів після гострого інсульту. Остання гіпотеза була належним чином перевірена у дослідженні Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute STroke (SCAST) за участю понад 2000 пацієнтів з гострим інсультом.<sup>544</sup> Дослідження SCAST було нейтральним щодо функціональних результатів і СС кінцевих точок, у тому числі повторного інсульту, і не виявило підгрупу з позитивним ефектом. Недавній огляд представляє корисне оновлення цієї складної області.<sup>545</sup>

### *6.10.2 Попередній інсульт або транзиторна ішемічна атака*

У розділах 4.2.6 та 4.3.4.2 було посилення на результати трьох великих плацебо-контрольованих РКД щодо антигіпертензивної терапії у пацієнтів з недавнім (але не з гострим) інсультом або ТІА<sup>279,296,297</sup>, які представляють дещо суперечливу інформацію. На даний час не існує достатньої доказової бази щодо профілактики повторного інсульту ні при призначенні антигіпертензивної терапії пацієнтам з високим нормальним АТ, ні при зниженні САТ до <130 мм рт.ст.

Оскільки профілактика інсульту є найбільш вагомим позитивним наслідком антигіпертензивної терапії, і який виявлено практично в усіх великих РКД, з

застосуванням різних схем лікування, всі схеми прийнятні для профілактики інсульту за умови, що АТ ефективно знижується.<sup>546</sup> Метааналізи і мета-регресійні аналізи показують, що антагоністи кальцію можуть мати трохи вищу ефективність щодо профілактики інсульту,<sup>284,395,421</sup> але два успішних дослідження з вторинної профілактики інсульту використовували діуретик або діуретик в комбінації з інгібітором АПФ.<sup>279,296</sup> Більші цереброваскулярні захисні ефекти також повідомлялися для БРА в порівнянні з низкою інших препаратів в одиночних дослідженнях і метааналізах.<sup>547,548</sup>

### 6.10.3 Когнітивна дисфункція і ураження білої речовини

Роль гіпертензії в розвитку судинної деменції була підтверджена в недавньому ретельно проведеному обсерваційному дослідженні в Японії,<sup>549</sup> але докази про наслідки зниження АТ мізерні і нечіткі. Мало інформації додало дослідження когнітивного порушення HUYET у вісімдесятирічних гіпертоніків через недостатню тривалість спостереження, а супутній метааналіз показав дуже обмежену користь.<sup>550</sup> Терміново необхідні дослідження з профілактики когнітивної дисфункції і затримки розвитку деменції, в осіб з когнітивними порушеннями. Хоча ураження білої речовини (гіперінтенсивності на МРТ), як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком інсульту, когнітивним зниженням і деменцією (див розділ 3.7.5), майже ніякої інформації немає відносно того, що антигіпертензивна терапія може змінити їх еволюцію. Невелике дослідження PROFESS і недавнє проспективне обсерваційне дослідження показують, що профілактика гіперчутливості білої речовини за рахунок зниження АТ можлива,<sup>551,552</sup> але це вимагає перевірки у великому РКД.

### 6.10.4 Резюме рекомендацій зі стратегій терапії пацієнтів з гіпертензією з цереброваскулярною хворобою

#### Стратегії лікування пацієнтів з гіпертензією з цереброваскулярною хворобою

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Не рекомендується призначати антигіпертензивну терапію впродовж першого тижня після гострого інсульту, незалежно від рівнів АТ, необхідність призначення такої терапії у випадку дуже високого САТ вирішується індивідуально.	III	B	544, 545
Гіпотензивне лікування рекомендується у гіпертоніків з інсультом або ТІА в анамнезі, навіть якщо початковий САТ в межах 140-159 мм рт.ст.	I	B	280, 296
У пацієнтів з гіпертонічною хворобою з інсультом або ТІА в анамнезі, повинен розглядатися цільовий САТ <140 мм рт.ст.	IIa	B	280, 296, 297
У пацієнтів з АГ літнього віку з перенесеним інсультом або ТІА, рівень порогового та цільового САТ бути дещо вище.	IIb	B	141, 265
Всі схеми інтигіпертензивних препаратів рекомендується для профілактики інсульту за умови	I	A	284

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
ефективного зниження АТ.			

## 6.11 Серцево-судинні захворювання

### 6.11.1 Коронарне захворювання серця (КЗС)

Кілька факторів ризику сприяють КЗС, але стабільно підвищений рівень АТ є одним з важливих факторів, зв'язок спостерігається починаючи від рівня САТ близько 140 мм рт.ст. Дослідження (INTERHEART), проведене в 52 країнах показало, що близько 50% ризику інфаркту міокарда в популяції пов'язано з дисліпідемією, а з гіпертензією близько 25%.<sup>553</sup> Окремі фактори ризику розвитку КЗС, зокрема САТ і ДАТ, значною мірою визначаються ІМТ,<sup>554</sup> що свідчить про необхідність терміново зупинити неухильне збільшення ожиріння серед населення в цілому.

Розділи 4.2.6 та 4.3.4.2 зазначили, що РКД щодо антигіпертензивного лікування не дають переконливих доказів того, що цільовий САТ повинен бути <130 мм рт.ст. у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ІХС, і також немає доказів того, що антигіпертензивна терапія повинна починатися при високому нормальному АТ. Навпаки, ряд кореляційних аналізів, що виявили феномен J-кривої зм'яз досягнутим АТ і СС подіями, було проведено за результатами досліджень, що включали значну кількість пацієнтів з КЗС<sup>317,318,322,323</sup>, і логічно думати, що феномен J-кривої виникає, переважно, у пацієнтів з обструктивним коронарних судин. Рекомендація щодо зниження САТ до <140 мм рт.ст. підсилюється аналізом post-hoc дослідження International Verapamil SR/T Trandolapril INVEST (дослідження всіх пацієнтів з КЗС), яке свідчить про існування зворотного зв'язку між захворюваністю та з постійним контролем САТ (тобто < 140 мм рт.ст.) протягом періоду спостереження.<sup>436</sup>

Що стосується вибору антигіпертензивних препаратів для пацієнтів з ІХС та артеріальною гіпертензією, є докази щодо позитивного ефекту бета-блокаторів після недавнього інфаркту міокарда<sup>284</sup>, стану при якому інгібітори АПФ також показали хороший результат.<sup>555,556</sup> У більш пізньому періоді можуть застосовуватися всі антигіпертензивні препарати.<sup>284</sup> Бета-блокатори і антагоністи кальцію мають більший ефект при наявності стенокардії, зокрема, щодо покращання симптомів.

### 6.11.2 Серцева недостатність

Гіпертензія є основним фактором ризику розвитку серцевої недостатності, яка на сьогодні є таким же частим ускладненням АГ, як і інсульт.<sup>557</sup> Профілактика серцевої недостатності є найбільшим позитивним ефектом антигіпертензивної терапії<sup>395</sup>, який спостерігається, в тому числі, і у людей літнього віку.<sup>287</sup> Цей ефект виявлено при застосуванні діуретиків, бета-блокаторів, інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II, при цьому антагоністи кальцію показали менший ефект в порівняльних дослідженнях, принаймні, в тих дослідженнях, в яких цю групу препаратів використовували замість діуретиків<sup>395</sup> У дослідженні ALLHAT<sup>448</sup> було встановлено, що інгібітор АПФ був менш ефективним, ніж діуретики, але дизайн дослідження планував відміну діуретика, і невелике збільшення епізодів серцевої недостатності могло виникати внаслідок цієї відміни. У дослідженнях Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes (PROFESS) і Telmisartan Randomised Assessment in ACE iNtolerant subjects with

cardiovascular Disease (TRANSCEND)<sup>297,558</sup> БРА не зменшують кількість випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно з плацебо (в якому лікування не включало блокатори РАС), а у дослідженні ONTARGET<sup>463</sup> БРА виявився (незначно) менш ефективним, ніж інгібітор АПФ.

Незважаючи на те, що гіпертензія в анамнезі часто зустрічається у пацієнтів з серцевою недостатністю, підвищений АТ може зникнути при розвитку серцевої недостатності з систолічною дисфункцією. Жодних РКД не проводилось у цих пацієнтів з метою тестування ефекту зниження АТ (у більшості досліджень щодо антигіпертензивної терапії пацієнти з серцевою недостатністю, як правило, виключались). У цих пацієнтів докази на користь бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, БРА і антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів були отримані за результатами–досліджень, в яких ці засоби були спрямовані на корекцію стимуляції серця симпатичною нервовою системою і РАС, а не на зниження артеріального тиску (та й взагалі, в деякі з цих досліджень зміни АТ не повідомляються).<sup>411</sup> В метааналізі 10 проспективних обсерваційних досліджень пацієнтів з серцевою недостатністю було встановлено, що вищий САТ асоціювався з кращими результатами.<sup>559</sup>

Гіпертензія частіше зустрічається у пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду ЛШ. Проте, у дослідженнях, з включенням таких пацієнтів, мало хто з них мав неконтрольовану гіпертензію, очевидно тому, що вони отримували потужну фонову терапію гіпотензивними засобами. В одному з цих досліджень, Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE),<sup>560</sup> блокатор рецепторів ангіотензину ірбесартан не призвів до зменшення серцево-судинних ускладнень у порівнянні з плацебо. Проте, додавалась рандомізована терапія для оптимізації існуючої антигіпертензивної терапії (в т.ч. 25% інгібіторів АПФ), і початковий АТ був лише 136/76 мм рт.ст., таким чином, питання про те, чи зниження САТ набагато нижче 140 мм рт.ст. приносить якусь додаткову користь залишається відкритим.

### 6.11.3 Фібриляція передсердь

Гіпертензія є найпоширенішим супутнім захворюванням у пацієнтів з фібриляцією передсердь в Європі та США.<sup>561</sup> Навіть високий нормальний АТ асоціюється з розвитком фібриляції передсердь<sup>562</sup>, а гіпертонія є фактором ризику, що піддається модифікації.<sup>154</sup> Зв'язок гіпертензії і антигіпертензивної терапії з фібриляцією передсердь (ФП) недавно обговорювався в доповіді робочої групи ESH.<sup>563</sup>

Пацієнтам з АГ та фібриляцією передсердь потрібно проводити оцінку ризику тромбоемболії за допомогою стандартизованої шкали в останній настанові ESC<sup>561</sup> і у випадку відсутності протипоказань, більшість з них повинні отримувати пероральну антикоагуляційну терапію для запобігання інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень.<sup>564,565</sup> Сучасна антикоагулянтна терапія засновується на антагоністах вітаміну К, але було показано, що нові препарати, такі як прямі інгібітори тромбіну (дабігатран), чи інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан) були не гірші, а іноді кращі за варфарин.<sup>561,563</sup> Вони є перспективними у цій терапевтичній області, хоча їх значення поза клінічних досліджень необхідно довести. У пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, хороший контроль АТ має додаткову перевагу щодо зменшення ризику кровотечі.<sup>566</sup>

Більшість пацієнтів з фібриляцією передсердь мають високу ЧСС<sup>565</sup> Бета-блокатори і недигідропіридинові антагоністи кальцію рекомендується як антигіпертензивні засоби у пацієнтів з фібриляцією передсердь і високою ЧСС.



Наслідки фібриляції передсердь включають збільшення загальної смертності, розвиток інсультів, серцевої недостатності та збільшення випадків госпіталізацій; тому важливою метою лікування є уникнення розвитку фібриляції передсердь та профілактика повторних нападів.<sup>154</sup> Вторинний аналіз досліджень у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ і гіпертензією виявив, що БРА (лозартан, валсартан) мають кращий ефект щодо профілактики виникнення першого нападу фібриляції передсердь, ніж бета-блокатор (атенолол) або антагоніст кальцію (амлодипін), що узгоджується з аналогічними аналізами у пацієнтів з серцевою недостатністю.<sup>567-571</sup> Ці дані не були підтверджені в деяких більш пізніх дослідженнях PROFESS та TRANSCEND;<sup>297,558</sup> у пацієнтів високого ризику з встановленим атеросклеротичним захворюванням, і дослідженні Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE I) у пацієнтів з діагностованою фібриляцією передсердь.<sup>572</sup> БРА не попереджали рецидиви пароксизмальної або персистуючої фібриляції передсердь [CANdesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF)<sup>573</sup>, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF)<sup>574</sup>, and ANgioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)<sup>575</sup> trials]. Враховуючи неоднорідність наявних даних, було показано, що сприятливі ефекти БРА можуть бути обмежені попередженням випадків фібриляції передсердь у пацієнтів з гіпертензією за наявності структурних змін у серці, наприклад, гіпертрофією ЛШ або дисфункцією або загальним високим ризиком, але без фібриляції передсердь в анамнезі.<sup>568,576</sup> У пацієнтів з серцевою недостатністю бета-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдів можуть бути ефективними щодо попередження ФП.<sup>577,578</sup> Це припущення опосередковано підтверджується інформацією з баз даних лікарів загальної практики Великої Британії з близько 5 млн. історій хвороб пацієнтів, які повідомляють, що інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II асоціювалися з нижчим ризиком фібриляції передсердь, порівняно з антагоністами кальцію.<sup>579</sup> Це також було показано для бета-блокаторів при серцевій недостатності. Таким чином цим засобам можна надавати перевагу у пацієнтів з гіпертензією з ремоделюванням серця, з метою профілактики виникнення фібриляції передсердь.

#### 6.11.4 Гіпертрофія лівого шлуночка

Документ 2009 ESH проводить переоцінку і узагальнює докази стосовно того, чому гіпертрофія ЛШ, особливо концентричного типу, асоціюється з ризиком ССЗ більше, ніж на 20% через 10 років (тобто високий СС ризик).<sup>141</sup> Низка менших досліджень, особливо дослідження LIFE,<sup>330</sup> повідомляють, що зменшення ГЛШ тісно пов'язане зі зниженням артеріального тиску. В рандомізованому контрольованому дослідженні встановлено, що більш ефективними, ніж бета-блокатори<sup>580</sup> для аналогічного зниження АТ, виявилися БРА, інгібітори АПФ і антагоністи кальцію. У дослідженні LIFE, в яке включали тільки пацієнтів з гіпертензією з ГЛШ, терапевтично індуковане зниження МЛШ в значній мірі пов'язане зі зменшенням випадків СС ускладнень.<sup>261</sup> Ця тема докладно обговорюється в розділі 8.4.

#### 6.11.5 Резюме рекомендацій зі стратегій лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією із захворюваннями серця

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
У пацієнтів з гіпертензією з КЗС слід розглядати	IIa	B	141, 265

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
цільовий САТ <140 мм рт.ст.			
У пацієнтів з гіпертензією з інфарктом міокарда, перенесеним недавно, рекомендуються бета-блокатори.  У випадку інших КЗС можуть застосовуватися усі антигіпертензивні засоби, але бета-блокаторам і антагоністам кальцію за наявності симптомів стенокардії.	I	A	284
Діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину та/або антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів рекомендуються у пацієнтів з серцевою недостатністю або тяжкою дисфункцією ЛШ для зниження смертності і випадків госпіталізації.	I	A	411
У пацієнтів з серцевою недостатністю та збереженням ФВ немає ніяких доказів того, що антигіпертензивна терапія <i>per se</i> або будь-який конкретний препарат є корисними. Проте, у цих пацієнтів, а також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та систолічною дисфункцією слід розглядати зниження САТ до значень близько 140 мм рт.ст. Також слід розглядати лікування з полегшення симптомів (разом з діуретиками, високою ЧСС.	IIa	C	–
Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (у випадку супутньої серцевої недостатності – також бета-блокатори і антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів) повинні розглядатися при призначенні антигіпертензивної терапії пацієнтам з ризиком нової розвитку фібриляції передсердь або повторних нападів.	IIa	C	–
Рекомендується, щоб всі пацієнтів з ГЛШ отримували антигіпертензивні засоби.	I	B	458
У пацієнтів з ГЛШ початок лікування слід розглядати одним з препаратів, який показав більш високу здатність до регресії ГЛШ: інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, антагоністи кальцію.	IIa	B	580
<p>АПФ= ангіотензин-перетворюючий фермент; КЗС=коронарне захворювання серця  ФВ=фракція викиду; ЛШ=лівий шлуночок; ГЛШ =гіпертрофія лівого шлуночка;  САТ=сistolічний артеріальний тиск.  a Клас рекомендацій.  b Рівень доказів.  c Посилання, які підтримують рекомендацію.</p>			

## *6.12 Атеросклероз, артеріосклероз і захворювання периферичних артерій*

### *6.12.1 атеросклероз сонних артерій*

Настанова ESH/ESC 2007 року дійшла висновку, що прогресування атеросклерозу сонної артерії може бути уповільнено при зниженні артеріального тиску,<sup>2</sup> і антагоністи кальцію мають більшу ефективність, ніж діуретики та бета-блокатори,<sup>186</sup> а інгібітори АПФ більшу, ніж діуретики.<sup>581</sup> Дуже мало даних стосовно того, чи антагоністи кальцію мають більший ефект на КІМ сонної артерії, ніж блокатори РАС.

### *6.12.2 підвищена ригідність артерій*

Всі антигіпертензивні препарати знижують ригідність артерій, оскільки зниження АТ розвантажує ригідні компоненти стінки артерій, що призводить до пасивного зниження швидкості поширення пульсової хвилі (ШПХ). Недавній метааналіз і мета-регресійний аналіз РКД документально підтвердили, що інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II знижують ШПХ.<sup>582,583</sup> Проте, через відсутність РКД високої якості і достатньої сили не ясно, чи вони більш ефективні, ніж інші гіпотензивні засоби щодо їх впливу на артеріальну ригідність. Здатність блокаторів РАС знижувати артеріальну ригідність за оцінкою ШПХ не залежить від їх здатності знижувати АТ.<sup>582-584</sup> Проте, хоча комбінація амлодипіну і валсартану знижує центральний САТ більш ефективно, ніж комбінація амлодипіну і атенололу у дослідженні Amlodipine–Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine–Atenolol Combination (EXPLOR), обидві комбінації знижують ШПХ на 0,95 м/с, без істотних відмінностей впродовж 24-тижневого періоду дослідження.<sup>399</sup> Крім того, в рандомізованому дослідженні легкої до помірної гіпертензії бета-блокатор з вазодилатуючими властивостями небіволол знижував центральний імпульс тиску більшою мірою, ніж бета-блокатор метопролол, що не має такого ефекту, після 1 року лікування, хоча ніяких значних змін в індексі збільшення або ШПХ сонної-стегнової артерій не було виявлено з будь-яким з цих препаратів.<sup>406</sup> Поліпшення артеріальної ригідності при лікуванні було зареєстровано впродовж тривалого терміну.<sup>585</sup> Зв'язок між зменшенням ригідності артерій і зниженням ССЗ повідомлявся тільки в одному дослідженні у обмеженої кількості пацієнтів з хворобами нирок.<sup>586</sup>

### *6.12.3 Хвороба периферичних артерій*

Проспективний обсерваційний аналіз дослідження UKPDS виявив зв'язок між частотою ампутацій, пов'язаних з хворобою периферичних артерій (ХПА) і випадків смерті у пацієнтів з цукровим діабетом та зниженням АТ, досягнутим на фоні лікування.<sup>315,587</sup> Вибір антигіпертензивного препарату має менше значення, ніж фактичний контроль артеріального тиску у пацієнтів з ХПА.<sup>199</sup> Інгібітори АПФ показали перевагу в аналізі підгруп понад 4000 пацієнтів з ХПА, включених у дослідження HeartOutcomes Prevention Evaluation (HOPE),<sup>588</sup> але група, яка приймала інгібітор АПФ показала менше зниження АТ, ніж порівняльна група.

Існує вірогідність, що застосування бета-блокаторів у пацієнтів з ХПА може погіршити симптоми переміжної кульгавості. Два метааналізи опублікованих досліджень у пацієнтів з ішемією кінцівок від легкого до помірного ступеня не підтвердили, що застосування бета-блокаторів асоціюються з загостренням симптомів ХПА<sup>589,590</sup>

Частота стенозу ниркової артерії збільшується у пацієнтів з ХПА. Таким чином, цей діагноз слід мати на увазі, коли у цих пацієнтів зустрічається резистентна артеріальна гіпертензія.<sup>587</sup>

#### 6.12.4 Резюме рекомендацій зі стратегій лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією з атеросклерозом, артеросклерозом і захворюванням периферичних артерій

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
При атеросклерозі сонної артерії слід розглядати призначення антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ, оскільки ці засоби показали більшу ефективність в уповільненні прогресування атеросклерозу, ніж діуретики та бета-блокатори.	IIa	B	186, 581
У пацієнтів з гіпертензією з ШППХ вище 10 м/с можна призначати всі антигіпертензивні препарати у випадку, якщо їх застосування дозволяє досягти зниження АТ до <140/90 мм рт.ст.	IIa	B	138, 582, 586
Антигіпертензивна терапія рекомендується у гіпертензивних пацієнтів з ХПА для досягнення цільового рівня до <140/90 мм рт.ст., оскільки такі пацієнти мають високий ризик інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності і смертності від ССЗ.	I	A	284
Бета-блокатори можуть розглядатись для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнти з ХПА, оскільки їх використання не асоціюється з загостренням симптомів ХПА за умови забезпечення моніторингу стану таких пацієнтів.	IIb	A	589, 590
<p>АПФ=ангіотензин-перетворюючий фермент; АТ= артеріальний тиск; СС=серцево-судинний; ХПА=хвороба периферичних артерій; ШППХ =швидкість поширення пульсової хвилі.</p> <p>a Клас рекомендації. b Рівень доказів c Посилання, що підтримує рекомендації.</p>			

#### 6.13 Сексуальна дисфункція

Сексуальна дисфункція частіше зустрічається у пацієнтів з гіпертензією, ніж у нормотензивних осіб, але наявна інформація в основному стосується чоловіків. Еректильна дисфункція вважається незалежним фактором ризику СС ускладнень та раннім діагностичним індикатором безсимптомного або клінічного ураження органів-мішеней.<sup>591</sup> Таким чином, повний анамнез повинен включати сексуальну дисфункцію. Зміна способу життя може поліпшити еректильну функцію.<sup>592</sup> Порівняно з антигіпертензивними препаратами старшого покоління, нові засоби (БРА, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію та бета-блокатори з вазодилатуючим ефектом) мають нейтральний або навіть позитивний вплив на еректильну функцію.<sup>593</sup> Інгібітори фосфо-діестерази-5 можуть безпечно

застосовуватися у пацієнтів з гіпертензією, навіть у тих, хто комбінацію декількох препаратів (з можливим винятком альфа-блокаторів і при відсутності прийому нітратів)<sup>594</sup> і можуть поліпшити прихильність до антигіпертензивної терапії. Дослідження впливу гіпертензії та антигіпертензивної терапії на сексуальну дисфункцію у жінок знаходяться на початковому етапі, і їх слід заохочувати.<sup>596</sup>

#### *6.14 Резистентна гіпертензія*

Гіпертензія визначається як резистентна до лікування, коли терапевтична стратегія, яка включає відповідні заходи щодо модифікації способу життя та прийом діуретику і двох інших антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних дозах (але не обов'язково включають антагоніст рецепторів мінералокортикоїдів) не знижують САТ і ДАТ, відповідно, до < 140 і 90 мм рт.ст. Залежно від досліджуваної популяції і параметрів медичного скринінгу, поширеність резистентної артеріальної гіпертензії складала 5-30% від загальної популяції пацієнтів з АГ, реальне значення становить, скоріш за все, близько 10%. Резистентна артеріальна гіпертензія асоціюється з високим ризиком СС і ниркових ускладнень.<sup>597-600</sup>

Резистентна артеріальна гіпертензія може бути реальною або уявною, або помилковою. Частою причиною помилкового діагнозу резистентної гіпертензії в усьому світі є недотримання пацієнтом призначеної схеми лікування, яке є загальновідомою причиною низького рівня контролю АТ у пацієнтів з АГ. Відсутність контролю АТ, проте, може також залежати від (i) реакції на процедуру вимірювання АТ в кабінеті лікаря (хоча поза кабінетом підвищення АТ немає), (ii) використання малих манжет у пацієнтів з великою окружністю плеча, що не дозволяє досягти потрібного рівня компресії судин, (iii) псевдо-гіпертензії, тобто підвищення жорсткості артерій (що частіше зустрічається у літніх людей, особливо з кальцинозом артерій), що також не дає можливості перетиснути плечову артерію.

Істинно резистентна гіпертензія може бути спричинена: (i) складовими способу життя, такими як ожиріння або значне збільшення маси тіла, надмірне споживання алкоголю (навіть епізодична випивка) і високе споживання натрію, що може знизити ефекту антигіпертензивних препаратів через системну вазоконстрикцію, затримку натрію і води, а при ожирінні є наслідком симпато-стимулюючого ефекту інсулінорезистентності та гіперінсулінемії; (ii) постійним прийомом, препаратів, що мають вазоконстрикторний ефект або сприяють затримці натрію; (iii) обструктивним апное сну (як правило, пов'язаного з ожирінням, але не завжди),<sup>521</sup> можливо, внаслідок того, що нічна гіпоксія, стимуляція хеморецепторів і позбавлення сну можуть призвести до тривалої вазоконстрикції; (iv) недиагностованою вторинною гіпертензією і (v) вираженим і незворотнім ураженням органів-мішеней, особливо, якщо це призводить до порушення функції нирок або значного збільшення співвідношення товщини стінок артеріол до їх просвіту або зменшенню еластичності артерій великого діаметру.

Правильний діагностичний підхід до резистентної артеріальної гіпертензії потребує детального анамнезу пацієнта (в тому числі, оцінки складових способу життя), ретельного фізикального обстеження і лабораторних аналізів для виявлення супутніх факторів ризику, ураження органів і порушення метаболізму глюкози, а також – порушення функції нирок, що може призвести до зниження ефективності антигіпертензивних препаратів внаслідок затримки натрію. Необхідно пам'ятати про вірогідність вторинної гіпертензії: первинний гіперальдостеронізм може бути більш поширеною патологією, ніж вважалося раніше<sup>601</sup>, а стеноз ниркової артерії атеросклеротичного характеру досить поширений у літніх людей. Крім того, рекомендується більш часто використовувати амбулаторний моніторинг АТ не

лише з метою виключення помилкового діагнозу резистентної АГ, але також з метою оцінки ступеня підвищення АТ і ефекту антигіпертензивної терапії.<sup>598,602</sup>

У клінічній практиці виявлення низької прихильності до лікування може представляти особливі труднощі, оскільки (і) пацієнт може надавати невірну інформацію; (ii) методи об'єктивної оцінки прихильності до лікування не адаптовані до застосування в повсякденній медичній практиці. Інформація щодо відсутності дотримання засад здорового способу життя може надати суттєву допомогу, тому що це може відображати негативні почуття пацієнта до медицини в цілому. У кінцевому рахунку, лікарю можливо, доведеться розглянути припинення прийому всіх препаратів і розпочати лікування з більш простої схеми під пильним медичним спостереженням. Цей підхід дозволяє також уникнути непотрібного застосування неефективних препаратів. Хоча госпіталізація з метою лікування гіпертензії вважається непотрібним заходом у більшості європейських країн, декілька днів у стаціонарі можуть знадобитись для перевірки ефекту антигіпертензивних препаратів за умови суворого контролю АТ.

Хоча зниження АТ при резистентній артеріальній гіпертензії можна досягти шляхом збільшення дози діуретика (див нижче), більшість пацієнтів потребують прийому більше трьох і більше антигіпертензивних препаратів. Аналіз підгруп великомасштабних досліджень та спостережень представив докази, що всі класи препаратів з механізмами дії, які частково або повністю відрізняються від препаратів що уже використовуються для лікування, можуть призвести до додаткового зниження артеріального тиску, принаймні, у частини пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.<sup>603</sup> Повідомлялося про хороший ефект антагоністів мінералкортикоїдних рецепторів, зокрема, спіронолактону, навіть при застосуванні препарату у низьких дозах (25-50 мг/добу), або еплеренону, альфа-1-блокатора доксазозину та подальшого збільшення дози діуретика,<sup>604-608</sup> заміни петлевих діуретиків на тіазидні або хлорталідон при порушенні функції нирок. Враховуючи, що об'єм крові може бути підвищений при рефрактерній гіпертензії,<sup>609</sup> амілорид може посилити ефект попередньо призначеного тіазидного або тіазидоподібного діуретика, хоча його застосування може призвести до розвитку гіперкаліємії і не показано пацієнтам з вираженою зниженою рШКФ. Реакція АТ на спіронолактон або еплеренон може бути наслідком підвищення рівня альдостерону, що є частим симптомом при резистентній АГ, або відсутності зниження рівня альдостерону при застосуванні препаратів, що впливають на РАС<sup>610</sup> або недиагностований первинний альдостеронізм.

Всупереч більш раннім повідомленням,<sup>611</sup> не було виявлено позитивного ефекту застосування антагоністів ендотеліну при резистентній гіпертензії, і їх застосування також асоціювалося зі значними побічними ефектами.<sup>612</sup> Нові гіпотензивні препарати (донори оксиду азоту, антагоністи вазопресину, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори альдостерон-синтетази тощо), всі знаходяться на початковій стадії дослідження.<sup>613</sup> На даний час немає інших нових підходів до медикаментозної терапії пацієнтів з резистентною гіпертензією.

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.01.2018 р. в Україні лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амілорид не зареєстрований.*

#### **6.14.1 Стимуляція барорецепторів сонної артерії**

Нещодавно повідомлялося, що постійна електростимуляція нервів каротидного синуса за допомогою імплантованих пристроїв знижує САТ і ДАТ у пацієнтів з

резистентною гіпертензією.<sup>614-616</sup> Зниження було досить помітним, коли початкові значення АТ були дуже високими, ефект щодо зниження АТ при амбулаторному вимірюванні зберігався впродовж 53 місяців.<sup>615</sup> Проте, довгострокові спостереження включали тільки обмежену кількість пацієнтів, тому існує необхідність проведення подальших досліджень з включенням значної кількості пацієнтів з АГ, які не піддається лікуванню при застосуванні декількох антигіпертензивних препаратів для підтвердження ефективності цієї процедури. Хоча зареєстровано лише поодинокі локальні побічні ефекти, що піддаються зворотному розвитку (інфекція, пошкодження нерва, біль, пов'язаний з ураженням язикоглоткового нерва тощо); потрібно більше даних, з метою остаточного встановлення безпеки такої терапії. Проводяться дослідження щодо удосконалення існуючих пристроїв, щоб зменшити незручності хірургічної імплантації, а також продовжити тривалість дії батареї для забезпечення стимуляції-

#### *6.14.2 Денервація нирок*

Немедикаментозний терапевтичний підхід, який все частіше застосовується при резистентній гіпертензії, полягає у двосторонньому руйнуванні ниркових нервів, які йдуть уздовж ниркової артерії, за допомогою радіочастотного абляційного катетера різного дизайну, який вводиться через стегову артерію.<sup>617-621</sup> Патогенетичне обґрунтування денервації нирок полягає у зменшенні впливу симпатичної нервової системи на резистентність судин нирок, вивільнення реніну і реабсорбцію натрію, зниженні симпатичного тонуусу в нирках і інших органах пацієнтів з гіпертензією<sup>622-624</sup> і пресорного ефекту ниркових аферентних волокон, описаних у експериментальних тварин.<sup>625, 626</sup> Було продемонстровано, що процедура викликає помітне стійке зниження офісного АТ, який реєструється впродовж одного року, а у окремих пацієнтів – впродовж двох і трьох років після процедури денервації. Було виявлено незначне зниження АТ при амбулаторному і домашньому вимірюванні і зменшення кількості антигіпертензивних препаратів,<sup>627</sup> крім того, було зареєстровано додаткові позитивні ефекти, наприклад, зниження жорсткості артерій, зворотній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції, ренопротекція і поліпшення толерантності до глюкози.<sup>628-630</sup> Крім проблем, пов'язаних з процедурою катетеризації (місцева гематома, диссекція судини тощо), серйозних ускладнень або погіршення функції нирок не зареєстровано.

В даний час денервація нирок є перспективним методом лікування, але існує необхідність проведення додаткових досліджень з адекватним дизайном щодо порівняння довготривалого ефекту та безпеки відносно оптимального медикаментозного лікування. Оцінка факторів, що визначають ефективність процедур (пов'язаних з пацієнтом або з технічними можливостями проведення процедури) також буде мати важливе значення для відмови від її проведення у осіб з низькою вірогідністю її ефективності. Більш детальна інформація наведена у документі щодо позиції ESH стосовно денервації нирок.<sup>631</sup>

#### *6.14.3 Інші інвазивні втручання*

Дослідження в цій області продовжуються, і нові інвазивні процедури знаходяться на етапі вивчення. Прикладами є хірургічне втручання щодо створення венозно-артеріальної фістули і судинно-нервової декомпресії, що в окремих випадках призвело до зниження АТ при тяжкій резистентній артеріальній гіпертензії (ймовірно, за рахунок зниження симпатичної гіперактивності), проте, з ослабленням ефекту через 2 роки.<sup>632</sup> Також створено катетери нового типу, що дозволяє, скоротити тривалість процедури

ниркової абляції і досягти денервації нирок іншими методами, крім радіочастотних, наприклад, допомогою ультразвуку.

В цілому, денервація нирок і стимуляція барорецепторів каротидного синуса мають проводитись лише пацієнтам з резистентною гіпертензією, дуже високого ризику, після певного підтвердження неефективності призначення додаткових антигіпертензивних препаратів для досягнення контролю АТ. Для обох підходів особливо важливо визначити, чи супроводжується зниження АТ зниженням частоти СС ускладнень і СС смертності, враховуючи останні докази з досліджень FEVER і Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) щодо того, що у пацієнтів, яким було призначено комбіновану терапію СС ризик (i) був вищий, ніж у пацієнтів, рандомізованих на початку дослідження, щодо прийому монотерапії; (ii) і цей ризик не зменшувався в результаті зниження АТ.<sup>633,634</sup> Це підвищує ймовірність наявності рівня ризику, що не піддається модифікації, і це питання потребує вивчення.

#### 6.14.4 Моніторинг при резистентній гіпертензії

Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією повинні бути під ретельним спостереженням. Вимірювання офісного АТ повинно проводитись через певні проміжки часу і амбулаторно принаймні один раз на рік. Також доцільним є часте вимірювання АТ вдома та щорічний контроль ураження-мішеней з визначенням їх і функції (зокрема, функції нирок). Незважаючи на низьку частоту побічних ефектів при лікуванні низькими дозами антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів рекомендується контролювати рівень калію і креатиніну в сироватці на фоні їх прийому, оскільки у цих пацієнтів може виникнути гостре або хронічне погіршення функції нирок, особливо при одночасному прийомі блокаторів РАС. Поки не з'явиться більше доказів з довгострокової ефективності і безпеки денервації нирок і стимуляції барорецепторів, ці процедури повинні виконувати лише досвідчені спеціалісти, а діагностика і моніторинг повинні проводитись тільки у спеціалізованих центрах<sup>631</sup>

#### 6.14.5 Резюме рекомендацій зі стратегії лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
У пацієнтів з резистентною гіпертензією рекомендується, щоб лікарі перевіряли, чи всі препарати, що входять до складу комбінованої антигіпертензивної терапії, ефективно знижують АТ, і відмінити їх, якщо такий ефект відсутній або мінімальний.	I	C	–
Рекомендується призначати антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів, амілорид і альфа-1-блокатор доксазозин, за умови відсутності протипоказань.	IIa	B	604, 606, 607, 608
У разі неефективності медикаментозного лікування можна розглядати інвазивні процедури, такі як денервація нирок і стимуляція барорецепторів.	IIb	C	–
Поки не з'явиться більше доказів щодо довгострокової ефективності і безпеки денервації нирок і стимуляції	I	C	-



Рекомендації	Клас	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
барорецепторів, ці процедури повинні виконувати лише досвідчені спеціалісти, а діагностика і спостереження повинні проводитись тільки у спеціалізованих центрах <sup>631</sup>			
Рекомендується, щоб інвазивні підходи розглядалися тільки у пацієнтів з дійсно резистентною гіпертензією з САТ $\geq 160$ мм рт.ст. і ДАТ $\geq 110$ мм рт.ст. при офісному вимірюванні і оцінкою рівня АТ, за результатами АМАТ.	I	C	-
<p>АМАТ= амбулаторний моніторинг АТ; АТ=артеріальний тиск; ДАТ- діастолічний артеріальний тиск; САТ= систолічний артеріальний тиск.  а Клас рекомендації.  б Рівень доказів.  с Посилання, що підтримує рекомендацію</p>			

### **Коментар робочої групи:**

*Альфа-1 адреноблокатори, зокрема, доксазозин, використовуються в урологічній практиці для лікування симптомів гіперплазії передміхурової залози, при призначенні антигіпертензивної терапії пацієнтам з АГ необхідно звертати увагу на такі призначення, особливо – за наявності скарг на ортостатичну гіпотензію.*

### **6.15 Злоякісна артеріальна гіпертензія**

Злоякісна артеріальна гіпертензія —це невідкладний стан, який клінічно визначається наявністю дуже високого АТ, що супроводжується ішемічним ураженням органу (сітківки ока, нирок, серця або головного мозку). Хоча її частота дуже низька, абсолютна кількість нових випадків не сильно змінилася за останні 40 років. 5-річна виживаність після встановлення діагнозу злоякісної гіпертензії значно покращилася (вона була близькою до нуля 50 років тому), можливо, в результаті ранньої діагностики, більш низьких цільових рівнів АТ і появи нових класів антигіпертензивних засобів.<sup>635</sup> Ураження органів-мішеней може регресувати, принаймні частково, на фоні лікування,<sup>636</sup> хоча довгостроковий прогноз залишається несприятливим, особливо коли функція нирок сильно знижена.<sup>637</sup> Через поширеність такого стану контрольованих досліджень нових засобів не проводилося. Сучасне лікування засноване на засобах, які можуть вводитись внутрішньовенно з можливістю титрування дози, тому можуть діяти швидко, але поступово, щоб уникнути надмірної гіпотензії та подальшого ішемічного ураження органів. Лабеталол, натрію нітропрусид, нікардипін, нітрати і фуросемід є внутрішньовенними засобами, що найчастіше використовуються, але лікування тяжко хворих пацієнтів, повинно бути індивідуалізоване лікарем.

У випадку недостатнього ефекту діуретиків для корекції затримки рідини може допомогти ультрафільтрація і тимчасовий діаліз.

### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.01.2018 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою нікардипін в Україні не зареєстровано.*

### 6.16 Гіпертонічні кризи і невідкладна допомога

Гіпертонічні кризи визначаються як значне підвищення САТ або ДАТ (>180 мм рт.ст. або >120 мм рт.ст. відповідно), пов'язане з загрозливим або прогресуючим ураженням органів, наприклад, неврологічні зміни, гіпертонічна енцефалопатія, церебральний інфаркт, внутрішньочерепна кровотеча, гостра недостатність ЛШ, гострий набряк легенів, аорти, ниркова недостатність або еклампсія. Окремі випадки значного підвищення АТ без ураження органів (гіпертонічний криз), які часто асоціюються з припиненням лікування або зменшенням дози, а також з тривогою, не слід розцінювати як гіпертонічний криз, але необхідно відновити або посилити лікарську терапію та лікувати тривогу. В останні роки виникають сумніви у питанні щодо можливого негативного ефекту значного підвищення АТ<sup>435</sup>. Існує необхідність в додатковій інформації з цього приводу, однак в будь-якому разі рекомендується уникати надмірного призначення антигіпертензивних препаратів.

Лікування гіпертонічних кризів залежить від типу пов'язаних з ними уражень органів, починаючи-від відсутності зниження або обережного зниження АТ при гострому інсульті (див розділ 6.10) до швидкого і агресивного зниження АТ при гострому набряку легенів або розшаруванні аорти. У більшості інших випадків медичні втручання направлені на швидке, але часткове зниження артеріального тиску, метою є зниження на 25% впродовж перших годин, і обережні дії після цього. Препарати які застосовуються на перших етапах внутрішньовенно, потім перорально – це препарати, рекомендовані для лікування злоякісної гіпертензії (див розділ 6.15). Всі рекомендації в цій області, за винятком рекомендацій для пацієнтів з гострим інсультом, засновані на досвіді через відсутність будь-яких РКД, які порівнюють агресивне проти консервативного зниження АТ, і рішення про те, як продовжувати антигіпертензивну терапію, повинні бути індивідуалізовані.

#### **Коментар робочої групи:**

*Існують певні труднощі з визначенням ГК. Лише кілька КН містять підрозділи щодо гіпертензивних кризів. В англомовній літературі вживають терміни «hypertensive urgencies» та «hypertensive emergencies», які в цілому відповідають неускладненому ГК та ускладненому ГК. Частота ГК становить приблизно 1-5% від загальної кількості пацієнтів з АГ. ГК становлять 27,5% звернень до відділення невідкладної допомоги. Серед факторів, що сприяють розвитку ГК - ожиріння, захворювання коронарних артерій, супутня патологія, велика кількість препаратів для антигіпертензивної терапії, низький рівень прихильності до лікування. Низький рівень прихильності є провідним фактором, що призводить до ГК та збільшення кількості призначених препаратів.*

*Ізольоване значне підвищення АТ без ознак гострого ураження органів-мішеней, яке часто пов'язане з припиненням або зменшенням прийому антигіпертензивних препаратів і з тривожними розладами, не слід розглядати як надзвичайну ситуацію, і лікувати поновленням прийому або посиленням антигіпертензивної терапії та лікуванням тривожного синдрому. Останнім часом обговорюється питання щодо можливого негативного впливу значного підвищення АТ. Проте це питання потребує ще дослідження і надмірного лікування слід уникати.*

### 6.17 Ведення пацієнтів з АГ, яким планується оперативне втручання

Наявність артеріальної гіпертензії є однією з найбільш поширених причин для відстрочки необхідного хірургічного втручання, але необхідність такої відстрочки є

спірною.<sup>638</sup> Стратифікація загального СС ризику у пацієнта, якому заплановане хірургічне втручання, є більш важливою.<sup>639</sup> Часто обговорюється питання, чи слід продовжувати антигіпертензивну терапію безпосередньо перед операцією. Різкого припинення застосування клонідину або бета-блокаторів слід уникати через вірогідність відновлення підвищеного АТ або прискороного серцевого ритму. Обидва типи препаратів можна продовжувати застосовувати під час операції, і коли пацієнти не в змозі приймати препарати перорально, бета-блокатори можна вводити парентерально, клонідин трансдермально. Слід уникати призначення діуретиків в день операції через можливе зневоднення. Терапевтичний ефект інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II також може бути посилений внаслідок зневоднення у зв'язку з операцією, і було висловлено припущення, що їх не слід приймати в день операції, а відновлювати їх прийом лише за умови відновлення водно-електролітного балансу. Частою причиною підвищення АТ після операції є тривога та біль пробудження і АТ може нормалізуватись після адекватної корекції даних симптомів. Всі вищенаведені рекомендації засновані тільки на досвіді (**Клас ІІв, рівень С**).

### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.01.2018 в Україні відсутня реєстрація трансдермальних лікарських форм клонідину.*

### **6.18 Реноваскулярна гіпертензія**

Стеноз артерій нирок, як наслідок генералізованого атеросклерозу, є досить частим явищем, особливо у літніх людей, але рідко прогресує в гіпертонію або ниркову недостатність.<sup>640</sup> Незважаючи на це, питання щодо доцільності втручань, зокрема, стентування артерій нирок, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю активно обговорюється. Незважаючи на наявність переконливої (однак, отриманої в неконтрольованих дослідженнях) інформації на користь проведення цієї процедури у молодих пацієнтів (в основному жінок) з неконтрольованою артеріальною гіпертензією при фіброзно-м'язовій гіперплазії (82-100% результатів, частота повторного стенозу 10-11%)<sup>641</sup> (**Клас ІІа, рівень В**), питання досить спірне при атеросклеротичній реноваскулярній гіпертензії. Два ретроспективних дослідження повідомили про поліпшення (правда, не смертності) у пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій, ускладненим рецидивами епізодів гострої серцевої недостатності.<sup>642</sup> При всіх інших станах зі стенозом ниркових артерій існує невизначеність щодо ефективності ангіопластики і стентування, незважаючи на ряд проведених контрольованих досліджень. Два РКД і 21 когортне дослідження, опубліковані до 2007 року, не виявили однозначного позитивного впливу. Недавнє дослідження ASTRAL із залученням 806 пацієнтів, рандомізованих на ангіопластику і стентування плюс медикаментозну терапію проти ізольованої медикаментозної терапії, не представило жодних доказів клінічно значущої користі для АТ, функції нирок або СС ускладнень.<sup>643</sup> Хоча ніяких остаточних висновків не можна зробити з дослідження ASTRAL через деякі обмеження дизайну (пацієнти, які мали абсолютні покази до проведення втручання, були виключені з рандомізації) і відсутність статистичної достовірності результатів, такі втручання в даний час не рекомендується при атеросклеротичному стенозі ниркових артерій, якщо функція нирок залишалася стабільною впродовж 6-12 місяців і, якщо гіпертензія може бути контрольована прийнятними медикаментозними схемами (**Клас ІІІ, рівень В**). Адекватні медикаментозні схеми можуть включати блокатори РАС, за винятком наявності двостороннього стенозу

ниркових артерій або одностороннього стенозу артерії, із задокументованим порушенням функції нирок за даним УЗД або сцинтиграфії.

### *6.19 Первинний гіперальдостеронізм*

При підтверженому односторонньому первинному гіперальдостеронізмі, викликаному альдостерон-продукуючою аденомою або односторонньою гіперплазією надниркових залоз, методом вибору є одностороння лапароскопічна адреналектомія, в той час, як лікування антагоністами рецепторів мінералокортикоїдів показано у пацієнтів з двостороннім захворюванням наднирників (ідіопатична гіперплазія наднирників і двосторонні аденоми). Альдостеронізм, що піддається корекції глюкокортикоїдами, лікують низькими дозами глюкокортикоїдів

Хірургічне лікування хворих з одностороннім первинним гіперальдостеронізмом показує поліпшення післяопераційних концентрації калію в сироватці крові майже у 100% пацієнтів,<sup>644</sup> коли діагноз і показання до проведення адреналектомії засновуються на показниках, отриманих з венозної крові наднирників. Корекція АГ–(визначається як АТ <140/90 мм рт.ст. без прийому гіпотензивних препаратів) після односторонньої адреналектомії досягається приблизно у 50% (діапазон: 35-60%) пацієнтів з первинним альдостеронізмом. Предикторами позитивного результату втручання є наявність у пацієнтів не більше одного родича першої лінії з артеріальною гіпертензією, корекція АГ перед оперативним втручанням за допомогою не більше двох антигіпертензивних препаратів, в основному, молодий вік, коротка тривалість гіпертензії, відсутність ремоделювання судин.<sup>645,646</sup>

Антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (спіронолактон, еплеренон) показані у пацієнтів з двостороннім захворюванням наднирників і у тих, хто, з різних причин не підлягають операції з приводу одностороннього первинного гіперальдостеронізму. Початкова доза спіронолактону має бути 12,5-25 мг на день за умови однократного прийому; найнижча ефективна доза повинна бути визначена з наступним поступовим титруванням дози до 100 мг на добу або вище. Частота гінекомастії на фоні прийому спіронолактону є дозозалежною, хоча частота порушень менструації у жінок в пременопаузі при прийомі спіронолактону невідома. З метою уникнення застосування високих доз спіронолактону, що призводить до розвитку побічних ефектів, рекомендується додавати тіазидні діуретики, тріамтерен або амilorид в низьких дозах

Еплеренон – це більш новий селективний антагоніст рецепторів мінералокортикоїдів без агоністичних ефектів антиандрогенів і прогестерону, тим самим зменшуючи побічні ефекти; він має 60% антагоністичної активності спіронолактону. Через свою короткою тривалість дії, препарат потрібно приймати декілька разів на день (з початковою дозою 25 мг два рази на день). В недавньому 16-тижневому подвійно-сліпому рандомізованому дослідженні щодо порівняння антигіпертензивного ефекту еплеренону (100-300 мг один раз на день) і спіронолактону (75-225 мг один раз на день) спіронолактон виявився більш ефективним, ніж еплеренон в зниженні АТ при первинному альдостеронізмі.<sup>647</sup>

## *7 Лікування супутніх факторів ризику*

### *7.1 Гіполіпідемічні лікарські засоби*

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом, особливо з 2 типом діабету або метаболічним синдромом, часто мають атерогенну дисліпідемію, що

характеризується підвищеними рівнями тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ з низьким рівнем холестерину ЛПВЩ.<sup>12,13,648</sup> Користь від додавання статинів до антигіпертензивного лікування добре встановлена за результатами англо-скандинавського дослідження ASCOT-LLA<sup>649</sup>, що відображено в настанові 2007 ESH/ESC.<sup>2</sup> Причиною відсутності статистичної достовірності в дослідженні ALLHAT може бути недостатнє зниження рівня загального холестерину (11% в ALLHAT у порівнянні з 20% в дослідженні ASCOT).<sup>650</sup> Подальший аналіз даних ASCOT показав, що додавання статинів до антигіпертензивної терапії на основі амлодипіну може зменшити частоту первинних СС ускладнень навіть більш помітно, ніж додавання статинів до терапії на основі атенололу.<sup>651</sup> Благотворний ефект призначення статинів пацієнтам без попередніх СС ускладнень [з цільовими рівнями холестерину ліпопротеїнів низької щільності, <3,0 ммоль/л; (115 мг/дл)] був посилений результатами дослідження Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)<sup>652</sup>, яке показує, що зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 50% у пацієнтів з початковим значенням 3,4 ммоль/л (130 мг/дл), але з підвищеним рівнем С-реактивного білка знижує серцево-судинні ускладнення на 44%. Це виправдовує застосування статинів у пацієнтів з гіпертензією, які мають високий ризик СС ускладнень.

Як зазначено в недавній настанові ESC/EAS,<sup>653</sup> за наявності КЗС, є чіткі докази, щодо необхідності призначення статинів для досягнення рівнів холестерину ЛПНЩ щільності <1,8 ммоль/л (70 мг/дл).<sup>654</sup> Сприятливий вплив терапії статинами був також показаний у пацієнтів з попереднім інсультом з цільовими рівнями ліпопротеїнів низької щільності нижче 3,5 ммоль/л (135 мг/дл).<sup>655</sup> Питання стосовно того, чи вони також отримують користь від цільового рівня <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), відкрите для майбутніх досліджень. Це стосується також пацієнтів з гіпертензією з низьким до помірного СС ризиком, у яких докази сприятливого впливу призначення статинів не ясні.<sup>656</sup>

## 7.2 Антитромбоцитарна терапія

Великий метааналіз досліджень щодо вторинної профілактики СС ускладнень, опублікований в 2009 році показав, що призначення аспірину давало абсолютне зниження СС результатів, яке перевищувало абсолютне збільшення значних кровотеч.<sup>657</sup> В первинній профілактиці, проте, зв'язок між користю і шкодою відрізняється, оскільки зниження СС ускладнень незначне і лише трохи перевищує абсолютне збільшення значних кровотеч. Більш сприятливий баланс між користю і шкодою від аспірину був досліджений у спеціальних групах пацієнтів первинної профілактики. Дослідження щодо діабету до цього часу не змогли встановити сприятливого співвідношення користі – шкоди в той час, як субдослідження НОТ, в якому пацієнти з гіпертензією були рандомізовані відповідно до значень рШКФ, показало, що прийом аспірину асоціюється зі значною тенденцією до поступового зниження тяжких СС ускладнень і смерті у пацієнтів з більш низькими показниками рШКФ на початку дослідження. Це зниження було особливо помітним у пацієнтів з гіпертензією з рШКФ 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У цій групі пацієнтів ризик кровотечі був незначний у порівнянні з СС користю.<sup>658</sup> Аспірин повинен призначатися тільки за умови адекватного контролю АТ.

На закінчення відзначимо, що рекомендації настанови 2007 ESH/ESC можуть бути повторно підтверджені:<sup>2</sup> антиагреганти, зокрема, низькі дози аспірину слід призначати пацієнтам з контрольованою гіпертензією з попередніми СС ускладненнями і розглядатися у гіпертензивних пацієнтів зі зниженою функцією нирок або з високим СС ризиком. Аспірин не рекомендується у пацієнтів з артеріальною гіпертензією низького до помірного

ризик, у яких абсолютна користь і шкода еквівалентні. Слід зазначити, що недавній метааналіз показав більш низьку кількість випадків раку і рівня смертності у дослідженнях в групі аспірину (але не варфарину) для первинної профілактики.<sup>659</sup> Якщо ця інформація підтвердиться, ця додаткова дія аспірину може призвести до перегляду показань до його більш широкого застосування. Низькі дози аспірину в профілактиці прееклампсії обговорюються в розділі 6.5.3.

### 7.3 Лікування гіперглікемії

Лікування гіперглікемії для профілактики СС ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом оцінювали в низці досліджень. У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу дослідження DCCT переконливо показало, що інтенсивна інсулінова терапія мала переваги для захисту судин і зменшення ускладнень в порівнянні зі стандартним лікуванням.<sup>660,661</sup> При цукровому діабеті 2 типу кілька великомасштабних досліджень були спрямовані на вивчення того, чи жорсткий глікемічний контроль на основі пероральних препаратів та/або інсуліну кращий, ніж менш жорсткий контроль для запобігання СС ускладнень. У дослідженні UKPDS більш жорсткий глікемічний контроль може попередити мікросудинні, але не макросудинні ускладнення<sup>662</sup>, за винятком підгрупи пацієнтів з ожирінням, яка отримувала лікування метформіном.<sup>663</sup> Відповідний цільовий глікемічний контроль недавно вивчався в дослідженнях ADVANCE,<sup>664</sup> ACCORD<sup>665</sup>, та VADT<sup>666</sup>, які рандомізували одну групу на досягнення дуже низьких цільових значень HbA1c (<6,5 або 6,0%). Жодне з цих окремих досліджень не показало значного зниження комpositної кінцевої точки комбінованих серцево-судинних ускладнень, але пізніше деякі метааналізи документально підтвердили, що більш інтенсивний глікемічний контроль може призвести до зменшення не смертельних коронарних ускладнень та інфаркту міокарда, а також нефропатії, але не інсульту або смерті від усіх причин, або смерті від СС ускладнень.<sup>667-669</sup> Проте, особливо в дослідженні ACCORD, нижчі цільові рівні HbA1c асоціювалися з надмірною кількістю епізодів гіпоглікемії і смертністю від усіх причин. Ґрунтуючись на цих даних, Американська асоціація діабетології та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD)<sup>670</sup> спільно прийняли рекомендацію, щоб лікарі індивідуалізували лікування і уникали надмірного призначення препаратів у ослаблених пацієнтів з високим ризиком, обмежуючи суворіший контроль гіперглікемії пацієнтами молодого віку з недавно встановленим діагнозом цукрового діабету без або з незначними судинними ускладненнями і очікуваною значною тривалістю життя (цільові значення HbA1c < 7,0%). В той же час рекомендується розглядати менш суворі рівні HbA1c з 7,5-8,0% або вище у більш складних і ослаблених пацієнтів, особливо у літніх пацієнтів з когнітивними проблемами і обмеженими можливостями щодо самостійного догляду.<sup>670,671</sup> Більш детальна інформація з цього питання наведена у КН ESC/EASD з лікування цукрового діабету.<sup>672</sup>

### 7.4 Резюме рекомендацій з лікування факторів ризику, пов'язаних з гіпертензією

Рекомендації	Клас <sup>a</sup>	Рівень <sup>b</sup>	Посилання <sup>c</sup>
Рекомендується застосування статинів у лікуванні пацієнтів з гіпертензією з середнім і високим ризиком СС ускладнень з цільовим ЛПНЩ <3,0 ммоль/л (115 мг/дл).	I	A	649, 652
За наявності явного КЗС, рекомендується застосовувати статини для досягнення рівня ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70	I	A	654

мг/дл).			
Антиромбоцитарна терапія, зокрема, низькі дози аспірину рекомендуються у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з попередніми СС ускладненнями.	I	A	657
Аспірин також повинен розглядатися у пацієнтів з гіпертензією зі зниженою нирковою функцією або з високим ризиком СС ускладнень за умови, <del>що</del> адекватного контролю АТ:	IIa	B	658
Аспірин не рекомендується для запобігання СС ускладнень у пацієнтів з гіпертензією низького і помірного ризику АГ, в яких абсолютна користь і шкода еквівалентні.	III	A	657
У пацієнтів з гіпертензією з цукровим діабетом цільовий рівень HbA <sub>1c</sub> на фоні медикаментозної терапії становить <7,0%:	I	B	670
У ослаблених пацієнтів літнього віку з більшою тривалістю діабету, більшою кількістю супутніх захворювань і високим ризиком лікування повинно розглядатися до досягнення цільового HbA <sub>1c</sub> <7,5-8,0%.	IIa	C	-

## 8-Моніторинг

### 8.1 Моніторинг пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Після початку антигіпертензивної медикаментозної терапії, важливо спостерігати за пацієнтом з інтервалами від 2 до 4 тижнів, щоб оцінити вплив лікування на рівень АТ та можливі побічні ефекти. Деякі препарати можуть показати ефект впродовж декількох днів або тижнів, але відстрочена реакція на лікування може мати місце протягом перших 2-х місяців. Після досягнення цільового тиску розумним є призначення візитів з інтервалом у кілька місяців, а також є докази, що не існує ніякої різниці між 3- і 6-місячними інтервалами щодо досягнення контролю АТ.<sup>673</sup> В залежності від місцевих ресурсів охорони здоров'я більшість пізніших візитів можуть виконувати не лікарі, а медсестри.<sup>674</sup> Для стабільних пацієнтів ДМАТ і електронний зв'язок з лікарем (SMS, електронна пошта, соціальні мережі, або автоматична телекомунікаційна система реєстрації показань АТ) також можуть бути прийнятною альтернативою.<sup>675-677</sup> Проте, доцільно оцінювати фактори ризику та безсимптомні ураження органів принаймні кожні 2 роки.

### 8.2 Спостереження осіб з високим нормальним артеріальним тиском і «гіпертензією білого халата»

Особи з високим нормальним АТ або гіпертензією білого халата часто мають додаткові фактори ризику, в тому числі безсимптомне ураження органів та високу ймовірність розвитку офісної або стійкої гіпертензії відповідно<sup>285,351,678-681</sup> (див розділ 3.1.3). Навіть, якщо їх не лікувати, вони повинні бути під регулярним спостереженням з визначенням офісного та позаофісного АТ (принаймні, щорічно) та рівня СС ризику. Регулярні щорічні візити повинні мати на меті підтримання мотивації модифікації способу життя, що є адекватним методом лікування у багатьох пацієнтів.

### 8.3 Підвищений артеріальний тиск під час контрольних візитів

Пацієнти та лікарі мають тенденцію інтерпретувати неконтрольований АТ під час візиту як випадковий фактор і, таким чином, применшують його клінічну значущість. Цього слід уникати, і виявлення підвищеного АТ повинно завжди спонукати лікарів до виявлення причин, зокрема, найбільш поширених з них, таких як погане дотримання встановлених схем лікування, стійкість ефекту білого халата і періодичний або більш регулярний прийом лікарських засобів або речовин, які підвищують АТ або перешкоджають антигіпертензивному ефекту лікування (наприклад, алкоголь, нестероїдні протизапальні засоби). Це може потребувати тактовного, але жорсткого опитування пацієнта (і його/її родичів), а також повторного вимірювання артеріального тиску, щоб послабити початкову відповідь на процедуру вимірювання АТ. Якщо неефективне лікування розглядається в якості причини недостатнього контролю АТ, без затримки слід змінити схему лікування, щоб уникнути клінічної інерції, яка робить найбільший внесок у поганий контроль АТ.<sup>682,683</sup> Слід розглянути докази того, що варіабельність АТ від візиту до візиту може бути визначальним фактором ризику ССЗ, незалежно від середніх рівнів АТ, досягнутих у ході тривалого лікування, і таким чином, СС захист може бути більшим у пацієнтів з послідовним контролем АТ від час візитів.

### 8.4 Моніторинг безсимптомного ураження органів-мішеней



Кілька досліджень показали, що регресія безсимптомного ураження органів внаслідок лікування АГ, є відображенням зменшення випадків СС захворювань і смертей, що надає цінну інформацію стосовно того, чи лікування більш-менш ефективно захищає пацієнтів. Це було показано стосовно регресії гіпертрофії лівого шлуночка за ЕКГ-критеріями (вольтаж, зміни графіки) та за показниками індексу маси ЛШ та передсердя, отриманих при проведенні ЕхоКГ<sup>150,151,261,684-686</sup>. Менша частота серцево-судинних ускладнень і повільніше прогресування захворювання нирок також було виявлено у пацієнтів з діабетом і без діабету, при зменшенні протеїнурії на фоні терапії<sup>227,262,535,536,687,688</sup>, але стосовно мікроальбумінурії були отримані суперечливі результати.<sup>329,331</sup> Це також відзначено в недавньому аналізі дослідження ACCOMPLISH, в якому комбінація інгібітора АПФ і антагоніста кальцію була більш ефективною, ніж комбінація інгібітора АПФ і діуретика в запобіганні подвоєння рівня креатиніну в сироватці або ТСХН при цьому остання комбінація (іАПФ+Д) мала менш виражений вплив на протеїнутрію.<sup>539</sup> Недавній аналіз дослідження ELSA, з іншого боку, не зміг послідовно задокументувати прогностичне значення стосовно випадків СС ускладнень, зменшення ІМТ сонної артерії на фоні антигіпертензивної терапії (можливо, тому, що зміни мінімальні, і їх вплив маскується великими відмінностями між пацієнтами).<sup>188</sup> Цей висновок підтримується метааналізами<sup>689-691</sup>, яких вже обговорювалися.<sup>692</sup> Прогностичне значення інших показників ураження органів-мішеней, що спостерігаються на фоні лікування (таких, як рШКФ, ШППХ і гомілково-плечовий індекс) обмежені, або відсутні. В цілому, доцільно проводити діагностичні заходи з виявлення принаймні деяких безсимптомних уражень органів, не тільки з метою стратифікації ризиків ССЗ на початку періоду спостереження, але й впродовж цього періоду. Аналіз економічної ефективності щодо того, які ознаки ураження органів необхідно оцінювати в першу чергу при спостереженні пацієнтів з гіпертензією, ніколи не проводився. Оцінка екскреції білка з сечею може в ранковому зразку сечі може бути виміряна кількісно, має низьку вартість, широко доступна і відображає ефект, індукований лікуванням впродовж декількох місяців. Крім того, низька вартість і широка доступність ЕКГ дозволяють регулярно повторювати ЕКГ, хоча виявлені зміни, що свідчать про наявність гіпертрофії лівого шлуночка, менш чутливі. Зміни показника маси міокарда ЛШ, викликані лікуванням, виникають через більш тривалий проміжок часу, крім того, ця методика є менш доступною, більш дорогавартісною, потребує часу та відповідної кваліфікації для правильної оцінки отриманих показників. Інформація, щодо оцінки динаміки ураження органів під час антигіпертензивного лікування, представлена стисло на *рисунку 5*. Крім того, до переліку обстежень під час моніторингу входять ліпідний профіль, рівень глюкози в крові, креатинін сироватки і рівень калію в сироватці і, незалежно від їх більшої чи меншої здатності точно і швидко виявляти регресію внаслідок лікування, всі дослідження, що дозволяють виявити ураження органів, можуть надавати корисну інформацію про прогресування змін, пов'язаних з гіпертензією, а також про прояви станів, які потребують додаткових терапевтичних втручань (аритмія, ішемія міокарда, стенотичні бляшки і серцева недостатність).

Маркер ураження органів	Чутливість до зміни	Час, потрібний для зміни	Прогностична цінність змін
ГЛШ / ЕКГ	Низька	Помірний (> 6 місяців)	Так

Маркер ураження органів	Чутливість до зміни	Час, потрібний для зміни	Прогностична цінність змін
ГЛШ / ехоКГ	Помірна	Помірний (> 6 місяців)	Так
ГЛШ / МРТ серця	Висока	Помірний (> 6 місяців)	Немає даних
ШКФ	Помірна	Дуже повільно (роки)	Немає даних
Екскреція білка в сечі	Висока	Швидко (тижні-місяці)	Помірне
Товщина стінки сонної артерії	Дуже низька	Повільно (> 12 місяців)	Немає
Швидкість пульсової хвилі	Висока	Швидко (тижні-місяці)	обмежені дані
Гомілково/плечовий індекс	Низька	Немає даних	Немає даних
ЕКГ= електрокардіограма оШКФ=оцінювана швидкість клуб очкової фільтрації ГЛШ = гіпертрофія лівого шлуночка			

**Рисунок 5.** Чутливість до виявлення змін, викликних лікуванням, час до змін і прогностичне значення змін за маркерами безсимптомного ураження органів.

*8.5 Чи антигіпертензивне медикаментозне лікування може бути зменшене або припинене?*

У деяких пацієнтів, у яких лікування супроводжується ефективним контролем АТ протягом тривалого періоду, можливо зменшення кількості і дози препаратів. Це може бути, зокрема, у випадку, якщо контроль АТ супроводжується здоровими змінами способу життя, такими, як втрата маси тіла, фізичні вправи і дієта з низьким вмістом жиру і солі, яка усуває негативний вплив на рівень АТ. Зниження дози ліків має відбуватися поступово за умови моніторингу АТ у пацієнта через ризик відновлення гіпертензії.

### *9 Поліпшення контролю артеріального тиску при гіпертензії*

Незважаючи на незаперечні докази, що гіпертензія є основним фактором ризику ССЗ, і що стратегії зниження АТ істотно знижують ризик, дослідження, проведені за межами Європи і в ряді європейських країн<sup>16,683</sup> незмінно показують, що (і) значна кількість пацієнтів з гіпертензією не знають про цей стан або, якщо знають, не отримували лікування,<sup>693,694</sup> (ii) цільові рівні АТ рідко досягаються, незалежно від того, ким було призначено лікування пацієнтам (лікарем загальної практики або спеціалістом) чи ким проводиться моніторинг<sup>695,696</sup> (iii) відсутність контролю АТ пов'язана зі збереженням

підвищеного ризику СС ускладнень,<sup>697,698</sup> і (iv) рівень поінформованості про гіпертензію і контроль АТ поліпшується повільно або взагалі не поліпшується – і це стосується також заходів вторинної профілактики.<sup>699,700</sup> Оскільки у клінічних дослідженнях призначення антигіпертензивної терапії дозволяє досягти контролю АТ у більшості пацієнтів,<sup>701</sup> ці дані відображають широкий розрив, який існує між потенціалом антигіпертензивного лікування та реальною клінічною практикою. Як наслідок, високий АТ залишається однією з провідних причин смерті від ССЗ в Європі та в усьому світі.<sup>702</sup> Таким чином, існує нагальна необхідність виявлення і лікування більшої кількості людей з гіпертензією та підвищення ефективності лікування, призначеного раніше.

В цілому, були визначені три основні причини низького контролю АТ в реальному житті: (i) інерція лікарів;<sup>703</sup> (ii) низький рівень прихильності пацієнтів до лікування<sup>704,705</sup> і (iii) недоліки системи охорони здоров'я щодо підходів до хронічних захворювань; проте, більш пізній початок лікування, коли ураження органів є незворотнім або навряд чи зворотним також, ймовірно, є важливим фактором.<sup>272</sup> Інерція лікарів (тобто відсутність лікувальних дій при неконтрольованому АТ у пацієнта) породжується кількома факторами: сумніви щодо ризику, який представляє високий АТ, зокрема, у пацієнтів літнього віку, побоювання зниження перфузії життєво важливих органів при зниженні АТ (явище J-кривої) і стурбованість з приводу побічних ефектів лікування. Деякі лікарі також скептично ставляться до настанов через їх чисельність і походження з різних джерел (міжнародні та національні наукові товариства, урядові установи, місцеві лікарні і т.д.), які роблять свої рекомендації іноді суперечливими. Рекомендації також часто сприймаються нереальними щодо можливості їх виконання у середовищі, в якому працюють лікарі.<sup>706</sup>

Низький рівень прихильності пацієнтів до лікування є навіть більш важливою причиною недостатнього контролю АТ, оскільки це стосується великої кількості пацієнтів, і його зв'язок із збереженням підвищених показників АТ та високим ризиком ССЗ був повністю задокументований.<sup>704-710</sup> Відсутність прихильності можна розподілити на категорії: «discontinuers» (пацієнти, які припиняють лікування) і «bad users» (ті, хто приймає лікування нерегулярно - збільшує рекомендовані інтервали між прийомами ліків або прериває лікування на певний короткий період часу). Ті, хто припинили прийом ліків представляють більшу проблему, тому що їх поведінка, як правило, осмислена і, якщо лікування припинено, то відновлення проходить важче. Погані користувачі, проте, мають більш високий ризик стати такими, хто припинить лікування і, таким чином, важливим є їх виявлення.

Надзвичайно поширеним явищем є низька прихильність до дотримання рекомендацій зі змін способу життя, що часто поширюється й на прийом лікарських засобів та яке розвивається досить швидко: після 6 місяців більш, ніж третина пацієнтів; а через 1 рік половина пацієнтів можуть припинити призначене їм лікування; крім того щоденно 10% пацієнтів забувають прийняти свої ліки.<sup>704,705</sup> На даний час проведення досліджень щодо дотримання лікування при АГ (та інших захворюваннях з хронічним перебігом) полегшується за допомогою електронних засобів вимірювання прихильності і завдяки доступності адміністративних баз даних, які надають інформацію щодо всієї популяції.<sup>709,711</sup>

Кілька підходів були запропоновані для зменшення інерції лікарів, незнання про гіпертензію і недотримання режиму лікування. Програми тренінгів для лікарів, зокрема направлені на зменшення інерції, були менш ефективними, ніж очікувалось<sup>712-714</sup>, та існує думка, що інформаційний матеріал, доступний в пресі, кабінеті лікаря, аптеках, школах та інших громадських місцях, може сприятливо впливати на поінформованість і мотивацію зацікавлених осіб.<sup>715</sup> Акцент повинен бути зроблений на важливості вимірювання рівня АТ

та наданні інформації щодо значень АТ, навіть під час візитів, не пов'язаних з гіпертензією або СС проблемами, для того, аби мати інформацію про динаміку рівня АТ. Дотримання режиму лікування також може бути поліпшене за рахунок спрощення схем прийому антигіпертензивних препаратів<sup>716</sup> і заохочення до вимірювання АТ у домашніх умовах;<sup>66</sup> додатковий сприятливий ефект може бути отриманий за рахунок використання телеметрії для передачі даних, отриманих вдома.<sup>98,99</sup>

Провайдери медичних послуг повинні сприяти імплементації настанов, в першу чергу, в якості навчальних засобів для лікарів стосовно останніх наукових доказів, а не як інструменту зменшення витрат. Вони також повинні сприяти мультидисциплінарному підходу до профілактики ССЗ, який означає використання різних шляхів впливу на мотивацію лікарів. Найбільш серйозна спроба була зроблена в системі охорони здоров'я Великобританії щодо покращення аспектів діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, яка заснована на принципі оплати за результативність, тобто, стимулювання лікарів винагородами за відповідну діагностику та лікування хронічних захворювань, включаючи гіпертензію. Вплив цих заходів на якість та результати медичної допомоги при гіпертензії не визначений. Ранні повідомлення показали, що їх впровадження призвело до збільшення моніторингу і контролю АТ серед лікарів загальної практики<sup>717</sup>, тоді як наступні показали, що тенденція не збереглася. Крім того, жодних статистично значущих змін в загальній кількості ускладнень АГ або смертності внаслідок АГ, після запровадження доплати за результати роботи для підгруп, що вже отримують антигіпертензивну терапію або вперше виявлених пацієнтів з АГ не спостерігалось.<sup>718,719</sup>

Перелік втручань, пов'язаних з поліпшенням дотримання пацієнтами лікування, представлено в таблиці 17.

Таблиця 17 Методи поліпшення дотримання рекомендацій лікаря

<b>На рівні пацієнтів</b>
Інформація в комбінації з мотиваційними стратегіями (розділ 5.1.6 з припинення куріння).
Групові заняття
Самоконтроль артеріального тиску
Самоконтроль простими системами, застосовуваними пацієнтом
Комплексні втручання <sup>a</sup>
<b>На рівні медикаментозного лікування</b>
Спрощення схем медикаментозного лікування
Системи нагадування
<b>На рівні системи охорони здоров'я</b>
Інтенсивна допомога (моніторинг, телефонне спостереження, нагадування, візити додому, телемоніторинг домашнього артеріального тиску, соціальна підтримка, комп'ютерне консультування та фасування).

Втручання з безпосередньою участю фармацевтів
Стратегії фінансового стимулювання зусиль лікарів, направлених на діагностику та лікування АГ.
<sup>a</sup> Майже всі втручання, які є ефективними для довгострокового лікування були комплексними, включаючи комбінації більш зручного лікування, інформацію, нагадування, самоконтроль, посилення, консультування, сімейна терапія, психотерапія, втручання при кризах, телефонне спостереження, підтримуюча терапія, програми на робочому місці на основі аптек.

### *10 Система медичної допомоги пацієнтам з АГ*

Хоча є переконливі докази того, що антигіпертензивна терапія має захисний ефект (розділ 4.1), менш зрозуміло, якою має бути система медичної допомоги пацієнтам з гіпертонічною хворобою.<sup>720</sup> Проте, мало хто сумнівається, що для ефективного ведення хвороби потрібен мультидисциплінарний підхід. Це означає залучення різних постачальників медичних послуг<sup>720–722</sup>: лікарів загальної практики, які повинні піклуватися про більшість пацієнтів з гіпертонічною хворобою; спеціалістів різних областей, залежно від характеру гіпертензії особливостей її лікування; спеціально підготовлені медсестри, які повинні уважно стежити за пацієнтом під час його лікування протягом життя; і фармацевта, який виписує рецепти, часто має справу безпосередньо з проблемами пацієнта та відповідає на його або її питання. В ідеалі, всі медичні працівники повинні співпрацювати при цьому стані. В огляді результатів 13 досліджень інтерпретація програм боротьби із захворюванням значно збільшила зниження САТ і ДАТ, порівняно з контрольною групою. Ефект полягав у додатковому зниженні САТ на 5 мм рт.ст. і ДАТ на >4 мм рт.ст.<sup>723</sup>

#### *10.1 Командний підхід до ведення захворювання*

Існують значні відмінності в організації систем охорони здоров'я в Європі, проте в більшості країн, гіпертензія, як правило, діагностується і лікується в закладах первинної медичної допомоги (тобто лікарями загальної практики). У деяких країнах, лікарі-спеціалісти займаються випадками, що потребують проведення додаткових обстежень (УЗД, тощо) або таких, які важче піддаються лікуванню, в той час як в інших країнах це прерогатива лише лікарів стаціонарної допомоги. У деяких країнах спеціально навчені медсестри допомагають лікарям у призначеннях, консультаціях, направленнях і навіть госпіталізації осіб з підвищеним АТ. В більшості країн, проте, медсестри взагалі не приймають участі у цьому процесі.

Є кілька досліджень, які показують, що командний підхід може призвести до додаткового зниження АТ на кілька мм рт.ст. порівняно зі стандартними заходами медичної допомоги<sup>724</sup> – за результатами мета-аналізу 37 досліджень щодо порівняння стандартної медичної допомоги та медичної допомоги з використанням командного підходу різниця щодо зниження САТ може становити близько 10 мм рт.ст. (середнє значення), збільшення рівня контролю АТ приблизно на 22%.<sup>725</sup> Встановлено, що порівняно зі стандартною медичною допомогою, командна допомога ефективна, якщо вона залучає медсестер і/або фармацевтів в клініці або в громаді.<sup>724</sup> Позитивний ефект залучення фармацевтів і медсестер в лікування артеріальної гіпертензії був отриманий,

коли їх завданням було навчання пацієнта, поведінкові та медичні консультації, оцінка дотримання призначеного лікування, а для фармацевтів – взаємодія з лікарями в області терапії на основі рекомендацій КН.<sup>724,726,727</sup> В огляді 33 РКД, опублікованих в період між 2005 і 2009 роками, цільові рівні АТ частіше досягалися тоді, коли взаємодія включала покроковий алгоритм лікування, введений медсестрами, а також залучення медичних сестер в моніторинг стану пацієнта по телефону.<sup>726,728,729</sup> Звичайно, командні стратегії пропонують важливий потенційний метод поліпшення ефективності антигіпертензивного лікування в порівнянні зі стратегіями, заснованими лише на лікарях. Лікарі, медсестри та фармацевти повинні всі бути представлені і при необхідності, лікарі загальної практики повинні взаємодіяти зі спеціалістами різних областей, такими, як терапевти, кардіологи, нефрологи, ендокринологи та дієтологи. Внесок медичних сестер може бути особливо важливим для реалізації змін способу життя, прихильність до виконання яких є надзвичайно низьке. Докладніше про те, як може бути організована робота команда з лікування гіпертензії, можна ознайомитися в недавній публікації ESH Excellence Centres<sup>730</sup>

### ***Коментар робочої групи***

*В Україні наказом МОЗ від 11.10.2013 № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» затверджено протокол провізора (фармацевта) при відпуску за рецептом лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою, вартість яких підлягає частковому відшкодуванню, згідно з яким фармацевтичні працівники можуть надавати консультації відвідувачам аптек при зверненні, а також відпуску антигіпертензивних лікарських засобів стосовно артеріальної гіпертензії, методах її профілактики і лікування тощо.*

### *10.2 Спосіб надання медичної допомоги*

Допомога, як правило, надається при безпосередньому контакті, тобто під час прийому лікаря в закладах первинної медичної допомоги, в кабінеті спеціаліста або в лікарні. Проте, існують інші методи надання медичної допомоги, такі як телефонні опитування і телемедицина (у тому числі відеоконференції). Телефонні контакти є ефективними щодо змін нездорової моделі поведінки пацієнта та мають додаткові потенційні переваги<sup>726</sup> (і) можливість охоплення більшого числа пацієнтів, (ii) зменшення або відсутність витрат робочого часу медичної сестри (iii) контакти можуть бути частішими, з більшою ймовірністю своєчасного вирішення проблем пацієнтів, індивідуалізації лікування і, з рештою, поліпшення прихильності. Проте, важливо підкреслити, що ці нові моделі надання медичної допомоги не замінюють відвідувань кабінету лікаря, а пропонують потенційно корисне доповнення до стратегії створення хороших стосунків між пацієнтом та провайдерами медичних послуг.

### *10.3 Роль інформаційних та комунікаційних технологій*

Дослідження, які використовують комунікаційні технології, показують, що є багато нових способів, за допомогою яких команди охорони здоров'я можуть спілкуватися з пацієнтами, які теоретично мають переваги щодо своєчасного та ефективного коригування плану допомоги. Домашній телемоніторинг АТ представляє собою відповідний приклад: декілька досліджень показали, що електронна передача самостійно виміряного артеріального тиску може призвести до кращого дотримання режиму лікування і більш ефективного контролю АТ.<sup>677,728,731,732</sup> Інші приклади включають використання смартфонів,

стільникових телефонів, блутузу, текстових повідомлень, особистих електронних медичних записів і порталів пацієнтів – всі вони спрямовані на заохочення самостійного моніторингу ефективності лікування, дотримання призначень і зворотний зв'язок з медичним персоналом. Проте, слід зазначити, що немає жодних РКД стосовно доведеної ефективності таких пристроїв. Таким чином, їх перевагу в порівнянні з класичними медичними підходами залишається встановити.<sup>723,724,731-734</sup>

Вплив інформаційних і комунікаційних технологій взагалі, і комп'ютеризованих систем підтримки в прийнятті рішень, зокрема, на управління ризиками пацієнта та безпеку аналізується докладно в e-Health for Safety report опублікованому the European Commission у 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). Доповідь стверджує, що ці системи можуть (i) не допускати медичних помилок і побічних реакцій, (ii) ініціювати швидке реагування на ускладнення, дозволяють відстежувати і забезпечувати зворотний зв'язок, щоб отримувати інформацію (iii) надавати інформацію, яка може полегшити прийняття рішень щодо діагностичних або лікувальних заходів і (iv) залучати пацієнта в процес прийняття рішень що спонукає його до співробітництва та дотримання рекомендацій щодо лікування.<sup>735</sup>

Включення медичної картки пацієнта до загальної мережі електронних медичних записів (від різних постачальників, аптек, лабораторій, лікарень або страхових компаній) може сприяти створенню індивідуалізованих заходів для кожного пацієнта, підвищенню його участі у наданні медичної допомоги і профілактиці захворювань, поліпшення стану здоров'я і рівня задоволеності пацієнта. Подальші розробки включають комп'ютеризовану технологію, яка може допомогти у процесі прийняття рішень щодо лікування високого АТ.

### *11 Положення, що потребують доказової бази та напрями майбутніх досліджень*

На основі огляду наявних доказів для настанови 2013 року з гіпертензії, очевидно, що деякі терапевтичні проблеми все ще під питанням і виграють від подальшого дослідження:

- (1) Чи необхідно призначати гіпотензивні препарати всім пацієнтам з гіпертензією 1 ступеня, коли їх ризик СС ускладнень від низького до помірного?
- (2) Чи у літніх пацієнтів з САТ між 140 і 160 мм рт.ст. слід призначати гіпотензивне медикаментозне лікування?
- (3) Чи слід призначати медикаментозне лікування особам з гіпертензією білого халата? Чи можна диференціювати, хто з таких пацієнтів потребує, а хто не потребує лікування?
- (4) Чи слід починати медикаментозне лікування при нормальному високому АТ ВР і, якщо так, то у яких пацієнтів?
- (5) Які оптимальні офісні значення АТ (тобто ті, що мають протективний ефект і безпечні) слід досягти при лікуванні пацієнтів в різних демографічних і клінічних умовах?
- (6) Чи забезпечують стратегії лікування, засновані на контролі АТ поза офісом перевагу (зниження клінічної захворюваності і смертності, менше ліків, менше побічних ефектів) над стратегіями на основі традиційного лікування АГ (за рівнем офісного АТ)?
- (7) Які оптимальні рівні АТ поза офісом (вдома і амбулаторно) повинні бути досягнуті при лікуванні і чи цільовий рівень АТ повинен бути вищим або нижчим у осіб з гіпертензією та високим ризиком ССЗ?

- (8) Чи додає центральний АТ додаткову інформацію щодо прогнозування СС ускладнень у пацієнтів з гіпертензією, які отримували і, які не отримували лікування?
- (9) Чи мають перевагу інвазивні процедури для лікування резистентної артеріальної гіпертензії порівняно з-оптимальною медикаментозною терапією, і чи забезпечують вони довгостроковий контроль АТ і зниження ускладнень і смертей?
- (10) Чи мають прогностичне значення зміни показників ураження органів-мішеней на фоні антигіпертензивної терапії? Які з цих показників – або які можливі комбінації показників – є найбільш значущими щодо прогнозу?
- (11) Чи впливають заходи з модифікації способу життя, що призводять до немедикаментозного зниження АТ, на захворюваність і смертність пацієнтів з АГ?
- (12) Чи впливає зменшення варіабельності добового АТ на фоні лікування на розвиток ССЗ?
- (13) Чи впливає зниження АТ при резистентній гіпертензії на зниження ризику ССЗ?

Хоча РКД залишаються «золотим стандартом» для вирішення терапевтичних проблем, також очевидно, що було б нерозумно очікувати, що в осяжному майбутньому проведені РКД зможуть дати відповідь на всі ці питання. Вирішення деяких з цих питань, наприклад, зменшення СС ускладнень і смертей шляхом лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою 1 ступеня з низьким ризиком ССЗ або профілактичний ефект заходів з модифікації способу життя на ризик розвитку ССЗ, потребують проведення досліджень за участю тисяч осіб впродовж дуже тривалого періоду та може призвести до виникнення етичних проблем. Інші, такі як медикаментозне лікування гіпертензії «білого халата» або додаткове значення щодо прогнозу центрального тиску порівняно з АТ на плечовій артерії може потребувати величезних дослідницьких зусиль для досягнення невеликої користі в перспективі. Представляється доцільним, принаймні на найближчі роки, зосередити РКД на важливих та більш реалістичних щодо їх виконання питаннях, як, наприклад, щодо оптимального цільового рівня АТ-при лікуванні АГ, щодо порогового та цільового рівня АТ у осіб літнього віку з АГ, щодо зменшення захворюваності та смертності при впровадженні нових підходів до лікування резистентної АГ та потенційного позитивного ефекту лікування осіб з високим рівнем ризику з високим нормальним АТ. Інші важливі питання, наприклад прогностична цінність АТ поза офісом і ураження органів, можна додати до дизайну деяких запланованих РКД.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ ОНОВЛЕННЯ (2016) ТА АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Джерело: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

1. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
4. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:1129–1134.
5. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77:194–200.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707–716.
7. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338–341.
8. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308–315.
9. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, 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.
10. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415
11. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053. GL.
12. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005;19:26. OS.
13. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779–1786. GL.
14. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002;23:1148–1152. GL.
15. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774. MA.
16. Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977;237: 255–261. GL.
17. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980; 140:1280–1285. GL.
18. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J,

Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–839. MA.

19. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360: 1903–1913. MA.

20. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 [www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg](http://www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg). RV.

21. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576. OS.

22. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562. OS.

23. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–386. OS.

24. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18. OS.

25. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223. OS.

26. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:73–79. OS.

27. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369. OS.

28. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–1360. RV.

29. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):S29–S36. RV.

30. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 673–680. OS.

31. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355: 865–872. MA.

32. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13: 392–400. OS.

33. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30: 1410–1415. OS.

34. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20: 145–151. MA.

35. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–1089. MA.

36. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. on behalf of the European Network for non invasive

investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27: 2588–2605. GL.

37. Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961; 1–151. RV.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252. GL.
39. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D’Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003–1010. OS.
40. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358: 1682–1686. OS.
41. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O’Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–1297. OS.
42. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald’s Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571–575.
43. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. OS.
44. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–1261. OS.
45. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:1058–1065. OS.
46. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724. OS.
47. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;24: 837–843. OS.
48. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072–1077. OS.
49. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384–3390. OS.
50. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;15:254–273. OS.
51. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16: 1407–1414. GL.
52. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610. GL.

53. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187. OS.
54. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987–1003. OS.
55. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1983–1992. GL.
56. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971;27:37–42. RV.
57. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. GL.
58. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Patho-physiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850–2870. RV.
59. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
60. 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.
61. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004;18:453–459. OS.
62. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664–670. OS.
63. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241. OS.
64. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535. OS.
65. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356. OS.
66. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202. OS.
67. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927. OS.
68. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781. OS.
69. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati

C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hyper-tens* 2003;16:895–899. MA.

70. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52. OS.

71. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic, ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313–2321. OS.

72. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113:1489–1494. OS.

73. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006;24: 603–610. GL.

74. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585–588. OS.

75. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796–800. OS.

76. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997;30:1267–1273. OS.

77. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. 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. OS.

78. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952. OS.

79. Fourth Joint Task Force of European, other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007: in preparation. GL.

80. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96–104. OS.

81. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Asso-ciazioni. J Hypertens* 1998;16:1585–1592. OS.

82. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155–161. OS.

83. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848. GL.

84. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001;322:531–536. GL.

85. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19: 1755–1763. OS.

86. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure

monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;4: 148–156. OS.

87. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007;25:1087–1094. OS.

88. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493–1502. OS.

89. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–1470. OS.

90. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29:22–29. OS.

91. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81: 528–536. OS.

92. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981–1989. OS.

93. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S81–S84. OS.

94. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251–254. OS.

95. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282: 539–546. OS.

96. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der

97. Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;348:2407–2415. OS.

98. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777–1783. OS.

99. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:1663–1666. OS.

100. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005;46:156–161. OS.

101. 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. OS.

102. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499–504. OS.

103. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;45:240–245. OS.

104. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006;354:2368–2374. RV.
105. 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. OS.
106. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;10:385–391. OS.
107. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469–473. OS.
108. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597–601. OS.
109. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995;8: 311–315. OS.
110. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994;12: 1035–1039. OS.
111. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397. RV.
112. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183–2189. OS.
113. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793–801. OS.
114. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149–154. OS.
115. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243–250. OS.
116. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65–68. OS.
117. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395–400. OS.
118. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315–1322. OS.
119. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992–996. MA.
120. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795–797. OS.
121. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107: 1401–1406. OS.
122. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J. editor

Handbook of Physiology during Sleep. New York: Academic Press; 1980. pp. 1–55. RV.

123. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201–3205. OS.

124. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2507–2510. OS.

125. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998;32:965–971. OS.

126. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002;89:27A–33A. RV.

127. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989;21:429–433. OS.

128. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133–1137. OS.

129. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536–1541. OS.

130. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:3–11. OS.

131. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Treviso F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS.

132. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723–727. MA.

133. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995;13:1377–1390. OS.

134. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32: 255–259. OS.

135. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;10:798–803. OS.

136. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971–975. OS.

137. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997;10:58–67. OS.

138. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225–228. OS.

139. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185–1189. OS.

140. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2: 695–698. OS.

141. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209–215. OS.

142. 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. OS.

143. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:508–515. OS.

144. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892–1897. OS.

145. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139–1144. OS.

146. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342–1349. OS.

147. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005;45:203–208. OS.

148. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001;104:1385–1392. OS.

149. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20:639–644. OS.

150. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297–1302. OS.

151. 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. OS.

152. Mancia G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension.* Elsevier Sci Publ; 1987. pp. 104–122. RV.

153. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533–553. GL.

154. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:1831–1836. OS.

155. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;63:737–743. OS.

156. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7: 234–241. CT.

157. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991;5: 69–75. OS.

158. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20:337–339. OS.

159. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992;116:203–210. OS.

160. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992;69:225–228. OS.

161. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to

exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995;75:53–57. OS.

162. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996;9: 915–923. OS.

163. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998;16: 1215–1217. RV.

164. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007;49:55–61. OS.

165. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002;89:536–540. OS.

166. Rostrup M, Smith G, Bjornstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994;23(Suppl I):I168–I171. OS.

167. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006;97:240–244. OS.

168. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996;28:31–36. OS.

169. 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. OS.

170. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:1–9. OS.

171. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23:3–19. pp.

172. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17:118–123.

173. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.

174. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003;21:1299–1305.

175. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee, Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225. RT.

176. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT.

177. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Pori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136. GL.

178. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813–1818. OS.

179. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N,

Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasani RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–2639. OS.

180. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–397. OS.

181. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414–419. OS.

182. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22: 1597–1604. OS.

183. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV.

184. Melander O. Genetic factors in hypertension-what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254–270. RV.

185. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:61–70. RV.

186. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545–556. RV.

187. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903. OS.

188. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459–2464. RT.

189. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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. GL.

190. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286: 421–426. OS.

191. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906. OS.

192. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. 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. OS.

193. 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. OS.

194. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular

mortality in general population. *Circulation* 2002;106: 1777–1782. OS.

195. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl. 1):S16–S33. RV.
196. 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. OS.
197. 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. OS.
198. 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. OS.
199. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II): II56–II65. OS.
200. 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. OS.
201. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–269. OS.
202. 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. OS.
203. 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. OS.
204. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349. OS.
205. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sarti C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:459–464. OS.
206. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107: 565–570. OS.
207. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85: 164–171. OS.
208. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262. OS.
209. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–1398. OS.
210. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57: 450–458. OS.
211. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography’s Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber

Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108. GL.

212. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18, pp. 184–223. RV.

213. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pains A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–738. OS.

214. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93: 259–265. OS.

215. 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. OS.

216. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Task Force for the Diagnosis, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1140. GL.

217. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angio-graphic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006;23:817–828. OS.

218. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209–2216. OS.

219. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancina G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41. (abstract). OS.

220. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients >65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93:54-58. OS.

221. 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. OS.

222. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. 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. OS.

223. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005;165:1788-1793. OS.

224. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41: 218-223. OS.

225. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412-418. OS.

226. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:657-664. OS.

227. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984;69: 775-782. OS.

228. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552-557. RT
229. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. 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. RT.
230. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancina G, Eckes L, Micheli D. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004;22: 1201-1212. RT.
231. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667-1676. RT.
232. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621. RV.
233. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/ arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-469. OS.
234. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-128. OS.
235. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523-530. OS.
236. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:716-721. OS.
237. 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. RV.
238. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-1206. OS.
239. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15. OS.
240. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001;19:921-930. OS.
241. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;22:523-526.
242. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238-1244.
243. 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. OS.
244. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108: 2230-2235.
245. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349:465-473. RV.

246. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–2678. OS.
247. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–665. OS.
248. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;20:1671–1674. RV.
249. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999–1007. OS.
250. 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.
251. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100. GL.
252. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246. OS.
253. Culeton 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. OS.
254. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683. RV.
255. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and micro-albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962–967. RV.
256. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353–355. RV.
257. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975. OS.
258. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L, Wedel H. 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. OS.
259. 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. RT.
260. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. 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. OS.
261. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639. RV.
262. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172–180. OS.
263. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197: 332–343. OS.

264. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopy examination? *Ital Heart J* 2001;2:702–706. OS.
265. 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. OS.
266. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995;9:547–551. OS.
267. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159. OS.
268. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–1140. OS.
269. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semiautomatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:912–917.
270. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006;24:889–894.
271. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34:655–658. OS.
272. 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. OS.
273. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O’Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997;28: 1158–1164. OS.
274. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27:2262–2270. OS.
275. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21–25. OS.
276. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O’Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282. OS.
277. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531–1534. OS.
278. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000;34:1126–1129. OS.
279. 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 dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145. OS.
280. 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. OS.
281. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274:1846–1851. OS.
282. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihyper-tensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19:1–7. RV.



283. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005;23:1113–1120. RV.
284. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162: 2046–2052. CT.
285. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed anti-hypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847–857. CT.
286. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636. CT.
287. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1026–1034. RT.
288. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. RT.
289. SHEP Collaborative 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. RT.
290. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285. RT.
291. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349–1354. RT.
292. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358: 1033–1041. RT.
293. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–764. RT.
294. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;16:1237–1245. CT.
295. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829. CT.
296. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293:1145–1151. RT.
297. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304: 405–412. RT.
298. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710–717. RT.
299. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725–732. RT.
300. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261–1267. RT.

301. 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. MA.
302. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076. MA.
303. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355: 865–872. MA.
304. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of anti-hypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997;126:761–767. MA.
305. 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 pro-spectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419. MA.
306. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24: 2131–2141. MA.
307. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
308. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004;141: 614–627. MA.
309. 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. RT.
310. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172. RT.
311. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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. RT.
312. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. 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. RT.
313. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641–648. CT.
314. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. 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. RT.
315. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable

coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058–2068. RT.

316. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–886. RT.

317. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869. RT.

318. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860. RT.

319. Pourdjabbar AM, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor block-ers: Powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol* 2002;18(Suppl A):7A–14A. MA.

320. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762. RT.

321. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in ‘mild’ hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976–980. RT.

322. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616. RT.

323. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:175–1756. RT.

324. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365. RT.

325. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720. RT.

326. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O’Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S. African American Study of Kidney Disease, Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:2719–2728. RT.

327. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. 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. RT.

328. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albumi-nuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097. RT.

329. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of

nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652. RT.

330. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372. RT.

331. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997. RT.

332. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082. RT.

333. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160–167. RT.

334. NICS Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;34:1129–1133. RT.

335. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004;27:181–191. R T.

336. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348: 583–592. RT.

337. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–392.

338. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951–958. MA.

339. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906. RT.

340. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816. RT.

341. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003. RT.

342. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HCMOSES 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. RT.
343. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsar-tan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431–1439. RT.
344. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031. RT.
345. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004;329:1248–1249. RV.
346. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myo-cardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006;24: 1681–1682. RV.
347. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26:2381–2386. MA.
348. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52–61. RT.
349. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–760. RT.
350. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1896. RT.
351. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losar-tan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587. RT.
352. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553. MA.
353. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)[nice.org.uk/CG034](http://nice.org.uk/CG034).
354. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width—ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004;13:330–334. RV.
355. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthali-done, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–1608. CT.
356. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293–2300. RT.

357. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
358. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieler RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46. MA.
359. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19:303–309. RT.
360. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based anti-hypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248–1254. RT.
361. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S92. (abstract). RT.
362. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A. ELSA Echocar-diographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23:1091–1098. CT.
363. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037–2042. RT.
364. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergern J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167–1176. RT.
365. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M. For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855–1864. RT.
366. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110: 1456–1462. RT.
367. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitzenberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;17: 660–667. RT.
368. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieler R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D. The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23: 2063–2070. RT.
369. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623–1630. RT.
370. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831–1838. RT.
371. Galzerano D, Tamaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B,

Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005;18:1563–1569. RT.

372. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465–1475. RT.

373. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13: 1091–1095. OS.

374. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:1021–1028. OS.

375. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:20–23. RV.

376. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381. (abstract). RT.

377. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Wiinberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen H. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006;15:198–206. CT.

378. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22: 1597–1604. OS.

379. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684–690. RT.

380. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61–66. RT.

381. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003;145:993–998. RT.

382. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:633–640. RT.

383. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005;23: 1589–1595. OS.

384. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49: 311–316. OS.

385. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;25: 15–23. RV.

386. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S,

Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719. RT.

387. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;24:S3 (abstract). RT.

388. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931. RT.

389. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86–92. RT.

390. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–557. RT.

391. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:1242–1248. OS.

392. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;106: 331–336. RT.

393. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46–50. RT.

394. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G. on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale, design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT<sub>1</sub>-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006;7:29–38. RT.

395. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933–1940. MA.

396. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–443. RT.

397. Asselbergs FW, van Roon AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH. on behalf of the PREVEND IT Investigators; PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36:649–653. RT.

398. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103: 1721–1726. RT.

399. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–2812. RT.



400. Simon A, Garipey J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and coamilofendil on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–2954. CT.
401. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004;22:1309–1316. RT.
402. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102: 1503–1510. RT.
403. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–925. CT.
404. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT.
405. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002;20: 1589–1596.
406. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancina G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005;23:1203–1209. CT.
407. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:387–397. RV.
408. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:959–965. OS.
409. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–926. RT.
410. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:439–444. RT.
411. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic
412. arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17: 1050–1055. RT.
413. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214–219. RT.
414. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389–400. RV.
415. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112:1644–1650. CT.
416. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006;24:1907–1914. MA.
417. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodanis C, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence

from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998;352:1347–1351. RT.

418. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005;18:1052–1059. RT.

419. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15: 361–369. RT.

420. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993;12:300–305. RT.

421. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl 3):S73–S77. RT.

422. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:411–415. CT.

423. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863–868. RT.

424. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801–805. CT.

425. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033. MA.

426. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367: 899–900.

427. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006;367:900.

428. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099–2110. RV.

429. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006;20:239–253. RT.

430. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension, antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1–290. GL.

431. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426–2439. CT.

432. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54–B64. RT.

433. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006;19: 1241–1248. RT.

434. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. REIN-2 Study Group; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled

trial. *Lancet* 2005;365:939–946. RT.

435. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037. CT.

436. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252. MA.

437. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703–713. RT.

438. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259. RT.

439. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321: 412–429. OS.

440. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857–1863. RT.

441. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936–942. RT.

442. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951. RT.

443. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063–1071. RT.

444. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462. RT.

445. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 870–878. RT.

446. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536–542. RT.

447. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19: 511–519. RT.

448. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C,

Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936–946. CT.

449. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S42–S49. RT.

450. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600. CT.

451. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678. RT.

452. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23:2055–2061. RT.

453. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021–1026. RT.

454. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259–266. RT.

455. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22: 1613–1622. RT.

456. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 117–124. RT.

457. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:597–601. RT.

458. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;321:1440–1444. RT.

459. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28:273–277. RT.

460. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20. MA.

461. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68: 1190–1198. RT.

462. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3038–3045. RT.

463. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991;121:1268–1273. OS.
464. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other riskfactors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434–444. CT.
465. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10. RV.
466. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739–751. RT.
467. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563–1574. RT.
468. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453–1458. MA.
469. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95: 29–35. CT.
470. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207. MA.
471. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705–708. RT.
472. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882–1885. RT.
473. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–766. RT.
474. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551–1562. RT.
475. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105:132–137. RV.
476. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130–1134. OS.
477. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326:681. OS.
478. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003;26:848–854. CT.
479. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43: 963–969. OS.
480. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS.
481. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of

stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA.

482. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96:39F–44F. RT.

483. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. 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. OS.

484. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;134:370–379. MA.

485. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60:228–234. OS.

486. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697. RT.

487. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of anti-hypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051. CT.

488. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:547–551. OS.

489. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003;21:1635–1640. OS.

490. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208. OS.

491. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797–804. CT.

492. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999;318:1730–1737. MA.

493. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538. MA.

494. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997;30:1–6. OS.

495. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;22:435–445. MA.

496. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–893. OS.

497. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. 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. MA.
498. Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990;8:547–555. OS.
499. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987;5:489–498. OS.
500. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;298:1552–1556. CT.
501. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621–627. MA.
502. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in anti-hypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;20:1461–1464. RV.
503. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436. RT.
504. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 3):S33–S40. RV.
505. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996;25:704–712. RV.
506. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996;14:809–811. RV.
507. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001;19:819–825. OS.
508. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003;21: 2207–2209. RV.
509. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005;7:324–326. RV.
510. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233. MA.
511. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880–2883.
512. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10: 495–499.
513. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248–253.
514. 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.
515. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974;87: 558–564.
516. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R,

Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1209–1215. OS.

517. 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. OS.

518. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5:271–274.

519. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking physical fitness pulmonary function. *J Hypertens* 1997;15: 245–249. OS.

520. 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. OS.

521. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;5: 71–77. RV.

522. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901–911. OS.

523. 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. OS.

524. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–1416.

525. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–944. MA.

526. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991;83:1194–1201. OS.

527. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343: 139–142. MA.

528. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multi-centre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955. RT.

529. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561–1568. RT.

530. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973–980. RV.

531. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001. *Arch Intern Med* 2006;166:1961–1967. OS.

532. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523–1528. MA.

533. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006;14:101–132. RV.

534. Puddey IB, Beilin LJ, Rakić V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;2:159–170. RV.

535. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27:1033–1039. OS.

536. 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. RT.



537. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10(Suppl 5):S42–S45. RV.
538. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition, the prevention of chronic disease. Executive Summary. [www.who.int](http://www.who.int). RV
539. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl 2): S643–S651. MA.
540. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and trigly-ceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383–1391. MA.
541. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–1099. RV.
542. Robertson JJJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003;9:1–22. RV.
543. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989;A11: 1011–1024.
544. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321–325. OS.
545. Grassi G, Dell’Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002;106: 1957–1961.
546. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997;29:802–807.
547. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296–308. GL.
548. Otten J, Pitz Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006. RV.
549. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10. RT.
550. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523–533. MA.
551. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–1499. MA.
552. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with ‘fish oil’ reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153:1429–1438. MA.
553. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:785–796. RV.
554. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004;22:73–80. RT.
555. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hyper-tens* 1999;12:84–92. MA.
556. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium

supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691–696. MA.

557. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004;92:335–340. OS.

558. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;292:2482–2490. OS.

559. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;293: 1468–1471. RT.

560. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998;32:710–717. OS.

561. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996;28: 37–41. OS.

562. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347–362. OS.

563. 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. MA.

564. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993;153:849–858. CT.

565. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1–11. RT.

566. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81–88. OS.

567. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667. RT.

568. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy JD. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985;253:657–664. RT.

569. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839–846. RT.

570. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328:533–537. OS.

571. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667–675. OS.

572. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484–S492. OS.

573. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251–259. MA.

574. Jennings GL. Exercise, blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;15:567–569. RV.

575. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society-exercise for fun or profit? *Chest* 2005;127:1072–1073. GL.

576. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:326–331. GL.
577. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281: 1927–1936. MA.
578. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254. RV.
579. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879–1886. RT.
580. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405–1412. RT.
581. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heartfailure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT.
582. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403. RT.
583. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000;160: 825–831. CT.
584. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410. RV.
585. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750. RV.
586. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967–1975. RT.
587. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503–1506. RV.
588. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydro-chlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–226. RT.
589. 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 enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284. RT.
590. 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. RT.
591. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor,

ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569–576.

592. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324: 1098–1104. OS.

593. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancina G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14:196–209. RV.

594. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985. RV.

595. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancina G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685–1691.

596. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691–1699. OS.

597. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427. MA.

598. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995;8:189–192. RT.

599. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241–247. RV.

600. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008–2013. OS.

601. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:481–487. OS.

602. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106–111. OS.

603. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135–1143. RV.

604. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE, inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125–130. RT.

605. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–771. RT.

606. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancina G. Radial, carotid, aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1275–1282. OS.

607. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2006;8(Suppl A):A72 (abstract). MA.

608. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:793–801. RT.

609. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske

K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796. MA.

610. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21: 2409–2417. RT.

611. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279: 1903–1907. MA.

612. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491–1498. CT.

613. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A. Study on Cognition, Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angio-tensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175–1180. CT.

614. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993;87: 631–636. RV.

615. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;20:1297–1302. OS.

616. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004–2009. OS.

617. 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, in press. OS.

618. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685–688. OS.

619. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005;42(Suppl 1):S17–S25. RV.

620. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Ator-vastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696. RT.

621. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699–701. RT.

622. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A. The Study on Cognition. Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31–37. CT.

623. Bathl P, Chalmersl J, Powersl W, Beilinkl L, Davisl S, Lenfantl C, Mancial G, Neall B, Whitworthl J, Zanchettl A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665–672. GL.

624. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703. RT.

625. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455–458. RT.

626. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S. The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:649–655. RT.
627. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44: 625–630. OS.
628. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126–1129. OS.
629. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215–1222. OS.
630. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:519–524. OS.
631. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4: 487–499. RV.
632. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S3–S10. RV.
633. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007;25:307–313. OS.
634. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951–958. OS.
635. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693–704. MA.
636. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
637. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N. OS.
638. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638–1645. RV.
639. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752–759. OS.
640. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839. MA.
641. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33–42.
642. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794–798. OS.
643. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413–422. OS.

644. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315. OS.
645. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G–94G. RV.
646. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24: 2163–2168. CT.
647. 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. OS.
648. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483–489. OS.
649. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997;90:571–575. OS.
650. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11:III1–III15. RV.
651. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:914–919. OS.
652. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969;36:67–76. OS.
653. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1925–1929.
654. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
655. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968;2:193–199. OS.
656. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968;2:199–205. OS.
657. Masi AT, Dudgate M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives: a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970;72:111–121. RV.
658. Han W-S, 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. MA.
659. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179–188. MA.
660. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–1976. OS.
661. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89–97. RV.
662. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269–2276. OS.
663. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998;8:39–45. OS.
664. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl):S614–S616. OS.

665. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11:507–514. OS.
666. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;14:729–736. OS.
667. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids arterial blood pressure body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Goteborg Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;40:629–636. OS.
668. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002;161:409–415. OS.
669. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/ progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208. RT.
670. Grodstein F, Manson JE, Sampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–8. OS.
671. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153: 1201–1209. OS.
672. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993;153:73–79. OS.
673. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 2001;135:229–238. OS.
674. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998;280:605-613. RT.
675. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group of Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. RT.
676. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimeno-pausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868. CD004143.pub2. MA.
677. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994-1005. GL.
678. Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-1712. GL.
679. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15mm Hg to a level >90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-792. GL.
680. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;6:355-370. GL.
681. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal



growth. *Lancet* 1997;349:7-10. OS.

682. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-526. OS.

683. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990;301:1198.

684. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139-142. OS.

685. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131-135.

686. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781. GL.

687. Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:907-919. GL.

688. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software, 2000. MA.

689. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-395. RT.

690. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford, Update Software, 2000. MA.

691. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardi-ovasc Ther* 2006;4:227-237. RV.

692. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-967. RT.

693. Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-722. RT.

694. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;355: 81-82. RV.

695. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92. MA.

696. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999;318:1332-1336. GL.

697. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;11:749-757. RV.

698. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;12: 541-547. OS.

699. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890. RT.

700. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1233-1238. OS.

701. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003;326:845-851. OS.

702. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709–2716. OS.
703. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. 4S Group the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141. OS.
704. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666–673. OS.
705. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861–867. OS.
706. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013–2018. OS.
707. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257:503–513. OS.
708. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005;257:454–460. OS.
709. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:1991–1998. OS.
710. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1978–1982. OS.
711. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323–331. OS.
712. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006;47:881–886. OS.
713. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875–882. OS.
714. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005;44:1232–1238. OS.
715. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in
716. never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23:1589–1595. OS.
717. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–1812. RV.
718. Nesto R. C-reactive protein its role in inflammation Type 2 diabetes cardiovascular disease the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21:810–817. RV.
719. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV.
720. Clinical guidelines on the identification evaluation treatment of overweight obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2(Suppl 6):51S–209S. GL.
721. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr,

Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102: 2284–2299. GL.

722. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109–3116. GL.

723. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403. RT.

724. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350. RT.

725. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611–619. RT.

726. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;2:275–280. RV.

727. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258–1265. RV.

728. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13. RT.

729. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821–826. MA.

730. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287–294. RV.

731. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592–2597.

732. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics potassium the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–224. MA.

733. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005061. RV.

734. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22: 2253–2261. RV.

735. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054–2057.

736. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B,

Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096–1105. RT.

737. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mookan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289. RT.

738. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006;15:135–150. RV.

739. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389–1397. RT.

740. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2134. RT.

741. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–775. RT.

742. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1160–1172. RT.

743. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints outcomes. December 2005: [http:// clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/). RT.

744. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919–928. RT.

745. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82 (1 Suppl):222S–225S. RV.

746. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063–2070. OS.

747. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277. OS.

748. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:201–214. RV.

749. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435–440. RV.

750. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205–208. RV.

751. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9 (Suppl 1):19–24. RV.

752. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46: 481–487. RT.

753. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant

hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007;25: 891–894. OS.

754. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–2226. OS.

755. de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a cronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006;24(Suppl 4):S300. (abstract).

756. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. pp.1233–1248. RV.

757. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979;301:1273–1276. OS.

758. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994;12:1297–1305. OS.

759. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964;62:497–515. OS.

760. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958;27: 117–154. OS.

761. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985;3(Suppl 3):405–407. OS.

762. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13: 915–924. OS.

763. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005;96: 34F–38F. RV.

764. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:390–396. RV.

765. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166: 2307–2313. MA.

766. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997;16: 107–115. RV.

767. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22. RT.

768. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630. RT.

769. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. 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. RT.

770. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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. RT.

771. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm

(ASCOT:LLA). *Lancet* 2003;361:1149–1158. RT.

772. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4:277–285. RV.

773. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism pharmacokinetics drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:467–494. RV.

774. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71–86. MA.

775. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307. CT.

776. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337. RT.

777. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304. RT.

778. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136: 161–172. MA.

779. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. RV.

780. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265–271. MA.

781. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002;20: 1015–1022. RT.

782. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234. OS.

783. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk-factors 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444. OS.

784. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;40:680–686. OS.

785. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342:905–912. OS.

786. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose 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. RT.

787. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494. RT.

788. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multi-factorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393. RT.

789. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. The effect of intensive

treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986. RT.

790. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653. CT.

791. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360–367. OS.

792. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999;16:716–730. GL.

793. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. *J Hypertens* 2001;19(Suppl):S21–S28. RT.

794. Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL. editors, *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119–126. RV.

795. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria albuminuria risk assessment detection elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004–1010. GL.

796. Koler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115–120. OS.

797. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Blackh & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier, 2007, pp. 93–105. RV.

798. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344: 431–442. RV.

799. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fliigel P, Hollstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996;50:1288–1292. OS.

800. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401–411. MA.

801. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 3):S23–S29. RV.

802. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997;75:373–383. RV.

803. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group*. *Hypertension* 1998;31:823–829. RT.

804. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–335. OS.

805. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in <sup>0</sup>tVeld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1007–1014. OS.

806. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled

trials. *Am J Med* 2003;114:44–50. MA.

807. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation diagnosis treatment. *J Hypertens* 2006;24: 2331–2339. RV.

808. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553–558. OS.

809. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology diagnosis treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994;15:356–368. RV.

810. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;43:907–910. RV.

811. Sjöberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. RV.

812. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–491. RV.

813. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45–60. RV.

814. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2293–2300. OS.

815. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after ‘non-selective’ screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21: 2149–2157. OS.

816. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983;74:641–651. RV.

817. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–1834. RV.

818. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004;22:863–869. RV.

819. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:315–318. OS.

820. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986;113:564–569. OS.

821. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis treatment. *J Clin Hypertens* 2006;8:887–893. RV.

822. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4526–4533. OS.

823. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106–118. RV.

824. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;25:25–35. RV.

825. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing’s syndrome. *Lancet* 2006;367:1605–1617. RV.

826. Findling JW, Raff H. Cushing’s Syndrome: important issues in diagnosis management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746–3753. RV.

827. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99–104. RV.

828. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000;320: 479–482. OS.



829. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1875–1882. OS.
830. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ. editors *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134–143. RV.
831. Australian National Health Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989;i: 399–402. RT.
832. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1):34–36. OS.
833. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19. RV.
834. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence awareness treatment control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26: 60–69. OS.
835. 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. OS.
836. 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 ForLife study. *J Hypertens* 2005;23:1575–1581. OS.

**Список літератури, яка була використана під час оновлення та адаптації клінічної настанови**

1. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — № 2 (2). — С. 13-18
2. Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артеріальна гіпертензія. — 2010. — № 6(14). — С. 51-67
3. Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? // Артеріальна гіпертензія. — 2011. — № 3(17). — С. 29-36
4. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П.. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічний журнал. — 2010. — Додаток 1. — С. 3-12
5. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»
6. Проект робочих груп Асоціації кардіологів України з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії. Гіпертензивні кризи // Артеріальна гіпертензія, 2011, №3, С. 64-95
7. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // Український кардіологічний журнал. — 2010. — Додаток 1. — С. 13-15
8. Сіренко Ю.М. Виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999–2007 роки) // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — № 2 (2). — С. 83-88
9. ADVANCE Collaboration, Lancet 2007; 370:829-840
10. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2011; 29:636
11. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (2013 ASH/ ISH)
12. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. J AmCollCardiol 2010; 55:1339
13. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011
14. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)
15. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension .- 2013.- Vol. 31.- № 7.- P. 1281-1357,
16. J. A. Garcia-Donaire et al. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. Blood Pressure, 2011; 20: 322–334
17. National Clinical Guideline Center. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 107, 2010
18. National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 127: Methods, evidence, and recommendations, 2011
19. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, et al. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2005; 23:921.)
20. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009; 27

21. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. 2008;51:1403-1419
22. S.Bangalore et al. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose. Circulation, 2011;123:2799-2810
23. Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle. Hypertension in people who do not have diabetes mellitus, 2010
24. The ACCORD Study Group, N Engl J Med, 2010, 362:1575-1585
25. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US department of Health and Human Service. NIH publication No 04-5230. August 2004

## Інформаційний лист для пацієнта з артеріальною гіпертензією

Підвищення артеріального тиску – артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба) - виявляється у 25 % дорослого населення і належить до захворювань, які скорочують тривалість життя та призводять до інвалідності. Важливо знати, що на початкових стадіях артеріальна гіпертензія може **ніяк не проявлятися і не впливати на самопочуття**. Але підвищений артеріальний тиск запускає каскад патологічних змін в серці, судинах, нирках, сітківці ока, головному мозку, що призводить до виникнення головного болю, погіршення зору, пам'яті, сну, зниження розумової діяльності, розвитку інфаркту та інсульту. Сучасні наукові дослідження довели, що ці патологічні зміни можна попередити. Будьте уважними до себе. Якщо Ваш артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт.ст. – прислухайтеся до порад лікаря, перегляньте Вашу життєву позицію. **Дуже важливо контролювати рівень АТ**. Підвищення АТ можна визначити лише при його вимірюванні. Не робить висновку щодо рівня АТ, орієнтуючись лише на своє самопочуття. Обов'язково придбайте тонометр, він Ваш незмінний помічник. Вибирайте моделі напівавтоматичні або автоматичні з манжеткою на плече, дотримуйтесь правил вимірювання тиску. Ваш АТ не повинен перевищувати рівень 140/90мм рт.ст.

Заведіть щоденник самоконтролю АТ та занотовуйте результати вимірювання (с.3). Тиск слід вимірювати 2 рази: ранком натщесерце до прийому лікарських засобів та увечері перед сном, за результатами вимірювання слід обчислити середнє арифметичне значення показника як суму вранішнього та вечірнього вимірювань, розділену на 2. В примітках Ви можете зазначити своє самопочуття, скарги, прийом медикаментів. **Препарати для лікування артеріальної гіпертензії потрібно приймати постійно**. Якщо Вам призначили препарати для лікування гіпертонічної хвороби, **не відмінюйте їх самостійно, не порадившись з лікарем**. Раптове припинення лікування може мати негативні наслідки для здоров'я та самопочуття.

**Не призначайте собі лікування самостійно, почувши телевізійну рекламу або за порадою рідних та друзів, які не мають відповідної освіти та досвіду лікування серцево-судинних захворювань**. Харчові добавки, магнітні браслети, різноманітні диски не замінюють лікування. Уникнути розвитку інфаркту та інсульту можна лише за допомогою фармакологічних препаратів, ефективність яких науково доведена.

Виконання порад лікаря щодо зміни способу життя: обмеження вживання деяких продуктів харчування, дотримання режиму фізичного навантаження, підтримання оптимальної маси тіла, відмова від тютюнопаління та прийом фармакологічних препаратів - єдиний шлях, який допоможе Вам уникнути розвитку таких серйозних ускладнень як інсульт та інфаркт міокарда.

**Тютюнокуріння – абсолютно доведений фактор ризику виникнення серцево-судинних захворювань**. Під впливом нікотину прискорюється пульс, виникає спазм судин і підвищується артеріальний тиск. Ішемічна хвороба серця в 4 рази частіше виникає у курців в порівнянні з тими, хто не має цієї звички. Порадьтеся з лікарем, як легше подолати цю звичку. Це дуже важливе рішення у Вашому житті!

**Порушення обміну холестерину та ліпідів – основний фактор виникнення та прогресування атеросклерозу, який призводить до розвитку інфаркту та інсульту**. **Визначте свій рівень холестерину в крові**. Загальний холестерин не повинен

перевищувати 5,0 ммоль/л. Якщо лікар призначив Вам статини – препарати, які знижують рівень холестерину, необхідно виконувати його рекомендації. Прийом статинів відповідає вимогам міжнародних стандартів по лікуванню пацієнтів з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією.

**Цукровий діабет** значно прискорює розвиток серцево-судинних захворювань. У випадку, якщо Ви хворієте на цукровий діабет, оптимальним для Вас буде рівень артеріального тиску <140/85 мм рт.ст., а рівень загального холестерину – менше 4,5 ммоль/л. Необхідно регулярно контролювати рівень глюкози у крові та виконувати рекомендації щодо режиму харчування, фізичних навантажень, підтримання оптимальної маси тіла. Зміна стилю життя допомагає багатьом пацієнтам з цукровим діабетом підтримувати оптимальний рівень глюкози у крові без додаткового прийому медикаментів.

**Слідкуйте за масою тіла** – розрахуйте свій індекс маси тіла: маса (в кг) розділити на зріст (в м) в квадраті. Норма < 25. Якщо індекс маси перевищує 25 проаналізуйте Ваше харчування й фізичну активність, порадьтеся з лікарем й внесіть зміни в своє життя. Зверніть увагу на **обсяг своєї талії**. Якщо він перевищує 88 см у жінок і 102 см у чоловіків, то це вказує на абдомінальний тип ожиріння, який часто супроводжується прогресуванням гіпертонічної хвороби, розвитком цукрового діабету та ішемічної хвороби серця. Якщо Ви поставили собі за мету схуднути, пам'ятайте, що масу тіла потрібно зменшувати поступово. Краще схуднути на 5 кг за рік, ніж за місяць.

**Фізична активність** сприяє зменшенню артеріального тиску, нормалізації маси тіла, тренує серцево-судинну систему та м'язи, знімає стрес та психоемоційне напруження, покращує Ваш сон та самопочуття. Мета, до якої необхідно прагнути – 30-45 хвилин ходьби щодня або хоча б 5 разів на тиждень. **Обов'язково порадьтеся з лікарем про допустимий рівень навантажень**. Ізометричні навантаження з обтяженням (гіри, штанга, тренажери) підвищують АТ і повинні бути виключені. **Не зробіть собі шкоди!**

Намагайтесь дотримуватись достатньої за калорійністю та збалансованої за складом дієти кожного дня. Оптимальна калорійність Вашого щоденного раціону харчування відображається у стабільно нормальному індексі маси тіла. Якщо у Вас є зайві кілограми, калорійність дієти повинна бути зменшена. Порадьтеся з лікарем стосовно добової калорійності їжі та способів її контролю.

Щоденний набір продуктів повинен бути різноманітним, містити достатню кількість фруктів та овочів (рекомендована норма складає не менше 200 г овочів та 200 г фруктів на день) та продукти із цільних злаків. Слід вживати кожного дня знежирені молочні продукти. Намагайтесь споживати жирну морську рибу не менше, ніж 2 рази на тиждень.

Необхідно зменшити в раціоні кількість жирів тваринного походження, трансжирів, цукру, солодощів та продуктів, що містять багато холестерину. Нижче наведено «**Дієтичні рекомендації щодо правильного вибору продуктів харчування**», які допоможуть Вам визначитись з раціоном харчування.

Не **досолойте** готові страви. Надлишок солі міститься у копчених виробах, м'ясних та рибних напівфабрикатах, консервах, тощо. Зменшення в раціоні солі знижує рівень систолічного АТ на 4-6 мм рт.ст. та діастолічного АТ на 2-3 мм рт.ст.

Нормалізуйте **режим харчування**: харчуйтеся частіше, але меншими порціями, рекомендується повноцінний сніданок та обід, а після 18.00 бажано зменшити вживання їжі та віддавати перевагу низькокалорійним продуктам.

Важливо знати, що надмірне вживання **алкоголю** сприяє підвищенню АТ. Допустимі дози для практично здорових чоловіків - не більше 20 мл на добу у перерахунку на етанол (для жінок – не більше 10 мл).

**Психоемоційні перенавантаження** негативно впливають на стан здоров'я.



### Дієтичні рекомендації щодо правильного вибору продуктів харчування:

Категорії продуктів	Рекомендовані продукти та страви	Бажана кількість	Продукти обмеженого вибору	Продукти та страви, які слід уникати
Жири	Олії: оливкова, соняшникова, кукурудзяна, льняна.	До 1-2 столових ложок загалом на день	Вершкове масло не більше 20 г на добу, спреди.	Тваринні жири (смалець, яловичий, баранячий жири, тверді маргарини), частково гідрогенізовані рослинні жири (трансжири).
М'ясо	Нежирна яловичина, кролик, індичка, курка без видимого жиру та шкірочки у відвареному вигляді.	1 порція на день, іноді 2 порції на день	Молода баранина, телятина, пісна свинина, пісна шинка, страви із м'ясною начинкою, варені ковбаси, сосиски.	Жирне м'ясо та птиця, паштети, копчені та сирокопчені ковбасні вироби, смажені, копчені, мариновані м'ясні вироби.
Яйця	Яйця у стравах, білкові омлети.	2-3 яйця на тиждень	Яйця у відвареному вигляді.	Смажені, яєчня.
Риба та рибопродукти	Всі види риби, в тому числі жирна морська риба, приготовлена на пару, відварена.	1 порція (100г) на день	Запечена риба без шкірочки, заливна, мідії, омари, креветки, кальмари.	Смажена риба, копчена, солоня риба, оселедець, ікра.
Молочні продукти	Молоко та кисломолочні продукти до 1 % жирності, йогурти з натуральними наповнювачами, нежирна сметана у страви, кисломолочний сир до 5 % жирності.	Кисломолочні напої – 1-2 порції на день, сир кисломолочний 70-100г на день	Знежирені сорти твердого сиру, сиркові десерти, ряжанка 2,5 % жирності.	Жирна сметана, глазуrowані сирки, жирний солоний твердий сир, згущене молоко, вершки, жирні кисломолочні продукти.
Фрукти, ягоди	Свіжі ягоди та фрукти, соки по сезону, сушені, заморожені фрукти та ягоди, соки без додавання цукру.	Не менше 3 порцій на день	Солодкі сорти яблук, соки без додавання цукру.	Фрукти у сиропі, консервовані та мариновані фрукти, джеми, варення.
Овочі	Овочі по сезону у свіжому, відвареному вигляді, приготовлені на пару, картопля із шкірочкою, бобові, заморожені овочі, зелень.	Не менше 3 порцій на день	Консервовані овочі без використання оцту; овочі та картопля, присмажені на олії, вимочена квашена капуста.	Соління, мариновані овочі, смажені на тваринному жирі картопля та овочі, чіпси картопляні, картопля фрі.
Злакові	Хліб із житнього борошна та пшеничного борошна II	До 5 скибочок хліба на	Макаронні вироби із борошна вищого гатунку, солодкі	Хлібобулочні вироби із борошна I гатунку, смажені пиріжки,

<b>Категорії продуктів</b>	<b>Рекомендовані продукти та страви</b>	<b>Бажана кількість</b>	<b>Продукти обмеженого вибору</b>	<b>Продукти та страви, які слід уникати</b>
	гатунку, страви із цільнозернових видів круп (вівсяна, гречана, пшоняна), нешлифований рис, макаронні вироби (із твердих сортів пшениці, гречані), пісні хлібобулочні вироби, галетне печиво.	день та 1-2 порції каш (3 повних столових ложки) на день	каші, пісочні та бісквітні тістечка, здобні вироби, приготовлені на рекомендованих жирах.	кондитерські вироби з додаванням рослинних жирів, сухарики промислового виробництва.
Супи	Вегетаріанські овочеві та круп'яні супи.	1 порція на день	Супи на знежиреному бульйоні, рибні супи із нежирної риби.	Супи на кісткових та м'ясних бульйонах, супи-пюре.
Напої	Чай без цукру, німецька кавка без кофеїну, мінеральна негазована вода.	В межах загальної кількості рідини на день	Алкогольні напої в перерахунку на 20г алкоголю, солодкі та газовані напої.	Міцна кавка, чай, кавка з вершками, какао.
Десерти	Фруктові салати, фруктові несолодкі морозиво, заморожені соки.	1-2 порції на день по сезону	Мед.	Вершкове морозиво, десерти з додавання цукру та вершків.
Кондитерські вироби	Лукум, нуга, карамельні цукерки, чорний шоколад.	До 30г на день	Мармелад, пастила, халва.	Ірис, кондитерські вироби з додавання вершкового масла та рослинних жирів, молочний шоколад.
Горіхи	Волоські, мигдаль, каштан, грецький горіх, кеш'ю, фундук, бразильський горіх.	1-2 цілісні горіхи на день	Фісташки, арахіс.	Солоні горіхи.
Приправи	Пряні трави.	У страви по сезону	Гірчиця, перець, соевий соус, нежирні соуси на рекомендованих жирах.	Соуси на бульйонах, майонез.



**«Школа пацієнта з АГ» - орієнтовна програма індивідуальних або групових занять для пацієнтів з АГ.**

Заняття може проводити лікар або медична сестра. Програма розрахована на 3 заняття (індивідуальних, або з групою до 4 чоловік).

**Заняття 1**

**Тема: Артеріальна гіпертензія і здоров'я (поширеність, фактори ризику, ускладнення).** Надається „Інформаційний лист для пацієнта з АГ”.

**Основні питання:** Що таке артеріальний тиск? Що таке АГ? Які фактори сприяють виникненню АГ? Які можуть бути ускладнення якщо тиск підвищений (гостре порушення мозкового кровообігу, гіпертонічні кризи, носові кровотечі). Навчити членів родини пацієнта і самого пацієнта вимірювати пульс і артеріальний тиск та вести щоденник АГ.

**Заняття 2**

**Тема: Немедикаментозна корекція факторів ризику та здоровий спосіб життя.**

**Основні питання:** Сучасні підходи щодо корекції факторів ризику та заСАТи здорового способу життя. Дати рекомендації щодо дотримання пацієнтом режиму праці і відпочинку, дієтичного харчування, фізичної активності, припинення тютюнопаління, попередження негативного впливу стресу. Сприяти формуванню мотивації на здоров'я. Дати пацієнтам можливість визначити фактори ризику у себе і скласти план заходів щодо їх корекції і моніторингу.

**Заняття 3**

**Тема: Медикаментозне лікування та профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії: активна участь пацієнта.**

**Основні питання:** Поінформувати пацієнта про позитивний вплив регулярного прийому медикаментозних препаратів на прогноз перебігу АГ. Зосередити увагу на активній участі пацієнта в досягненні цільового рівня АТ, холестерину та постійного їх моніторингу. Дати рекомендації як себе поводити у разі гіпертензивного кризи. Відповісти на питання пацієнта.