

Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Giuseppe Mancina, przewodniczący (Włochy)*, Robert Fagard, przewodniczący (Belgia)*, Krzysztof Narkiewicz, koordynator części (Polska), Josep Redon, koordynator części (Hiszpania), Alberto Zanchetti, koordynator części (Włochy), Michael Böhm (Niemcy), Thierry Christiaens (Belgia), Renata Cifkova (Czechy), Guy De Backer (Belgia), Anna Dominiczak (Wielka Brytania), Maurizio Galderisi (Włochy), Diederick E. Grobbee (Holandia), Tiny Jaarsma (Szwecja), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Sverre E. Kjeldsen (Norwegia), Stéphane Laurent (Francja), Athanasios J. Manolis (Grecja), Peter M. Nilsson (Szwecja), Luis Miguel Ruilope (Hiszpania), Roland E. Schmieder (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Peter Sleight (Wielka Brytania), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Szwajcaria), Faiez Zannad (Francja)

Rada Naukowa Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH *Scientific Council*): Josep Redon, przewodniczący (Hiszpania), Anna Dominiczak (Wielka Brytania), Krzysztof Narkiewicz (Polska), Peter M. Nilsson (Szwecja), Michel Burnier (Szwajcaria), Margus Viigimaa (Estonia), Etторе Ambrosioni (Włochy), Mark Caulfield (Wielka Brytania), Antonio Coca (Hiszpania), Michael Hecht Olsen (Dania), Roland E. Schmieder (Niemcy), Costas Tsioufis (Grecja), Philippe van de Borne (Belgia)

Komitet Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Zaleceń dotyczących Praktyki Klinicznej (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Netherlands), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Cetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republika Czeska), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Afiliacje członków Grupy Roboczej wymieniono w Dodatku. Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronach internetowych obu towarzystw: <http://www.eshonline.org> oraz www.escardio.org/guidelines.

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję. Obaj przewodniczący przyczynili się w jednakowym stopniu do powstania niniejszego dokumentu.**

Przewodniczący z ramienia ESH: Professor Giuseppe Mancina, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy, tel: +39 039 233 3357, faks: +39 039 322 274, e-mail: giuseppe.mancina@unimib.it

Przewodniczący z ramienia ESC: Professor Robert Fagard, Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium, tel: +32 16 348 707, faks: +32 16 343 766, e-mail: robert.fagard@uzleuven.be

Niniejsze zalecenia opublikowano również w czasopiśmie *Journal of Hypertension*, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc oraz *Blood Pressure*, doi: 10.3109/08037051.2013.812549.

Szczególne podziękowania za wkład w opracowanie niniejszego dokumentu dla pani Clary Sincich oraz pani Donatelli Mihalich

W opracowaniu niniejszego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia ESC: HFA (*Heart Failure Association*), EACVI (*European Association of Cardiovascular Imaging*), EACPR (*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*), EHRA (*European Heart Rhythm Association*)

Grupy Robocze ESC: *Hypertension and the Heart*, *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy*

Rady ESC: *Cardiovascular Primary Care*, *Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Cardiology Practice*

Niniejsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal*, które w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESH/ESC reprezentują stanowiska ESH oraz ESC i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej do pełnego korzystania z tych zaleceń w praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia pracowników opieki zdrowotnej z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z przedstawicielem prawnym lub opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© *European Society of Hypertension* (ESH) oraz *European Society of Cardiology* (ESC) 2013. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka, dr n. med. Piotr Jędrusiak

Recenzenci: Denis L. Clement, koordynator z ramienia ESH (Belgia), Antonio Coca, koordynator z ramienia ESH (Hiszpania), Thierry C. Gillebert, koordynator z ramienia ESC (Belgia), Michał Tendera, koordynator z ramienia ESC (Polska), Enrico Agabiti Rosei (Włochy), Ettore Ambrosioni (Włochy), Stefan D. Anker (Niemcy), Johann Bauersachs (Niemcy), Jana Brguljan Hitij (Słowenia), Mark Caulfield (Wielka Brytania), Marc De Buyzere (Belgia), Sabina De Geest (Szwajcaria), Geneviève Anne Derumeaux (Francja), Serap Erdine (Turcja), Csaba Farsang (Węgry), Christian Funck-Brentano (Francja), Vjekoslav Gerc (Bośnia i Hercegowina), Giuseppe Germano (Włochy), Stephan Gielen (Niemcy), Herman Haller (Niemcy), Arno W. Hoes (Holandia), Jens Jordan (Niemcy), Thomas Kahan (Szwecja), Michel Komajda (Francja), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahrholdt (Niemcy), Michael Hecht Olsen (Dania), Jan Ostergren (Szwecja), Gianfranco Parati (Włochy), Joep Perk (Szwecja), Jorge Polonia (Portugalia), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Željko Reiner (Chorwacja), Lars Rydén (Szwecja), Yuriy Sirenko (Ukraina), Alice Stanton (Irlandia), Harry Struijker-Boudier (Holandia), Costas Tsioufis (Grecja), Philippe van de Borne (Belgia), Charalambos Vlachopoulos (Grecja), Massimo Volpe (Włochy), David A. Wood (Wielka Brytania)

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, wytyczne, leczenie hipotensyjne, ciśnienie tętnicze krwi, pomiar ciśnienia tętniczego, ryzyko sercowo-naczyniowe, powikłania sercowo-naczyniowe, leczenie za pomocą wszczepianych urządzeń, obserwacja, styl życia, powikłania narządowe

Spis treści

Skróty i akronimy.....	S 30	3.7.2. Naczynia krwionośne	S 48
1. Wprowadzenie	S 31	3.7.3. Nerki	S 49
1.1. Zasady.....	S 31	3.7.4. Badanie dna oczu	S 50
1.2. Nowe aspekty.....	S 32	3.7.5. Mózg	S 51
2. Aspekty epidemiologiczne	S 33	3.7.6. Wartość kliniczna i ograniczenia.....	S 51
2.1. Zależność między ciśnieniem tętniczym a uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego i nerek.....	S 33	3.7.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących poszukiwania bezobjawowych powikłań narządowych, chorób układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek	S 51
2.2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego...S 33		3.8. Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia ...	S 52
2.3. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego...S 33		4. Podejście do leczenia.....	S 54
2.4. Nadciśnienie tętnicze a łączne ryzyko sercowo-naczyniowe	S 34	4.1. Dowody przemawiające za terapeutycznym znaczeniem obniżenia podwyższonego ciśnienia tętniczego	S 54
2.4.1. Ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.....	S 34	4.2. Kiedy należy rozpoczynać farmakoterapię hipotensyjną?	S 54
2.4.2. Ograniczenia.....	S 35	4.2.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych	S 54
2.4.3. Podsumowanie zaleceń dotyczących oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.....	S 36	4.2.2. Nadciśnienie 2. lub 3. stopnia oraz nadciśnienie 1. stopnia z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym	S 54
3. Postępowanie diagnostyczne.....	S 37	4.2.3. Nadciśnienie 1. stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	S 55
3.1. Pomiar ciśnienia tętniczego.....	S 37	4.2.4. Izolowane nadciśnienie skurczowe u osób młodych	S 55
3.1.1. Pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub w przychodni	S 37	4.2.5. Nadciśnienie 1. stopnia u osób w podeszłym wieku.....	S 55
3.1.2. Pomiary ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią ...	S 37	4.2.6. Ciśnienie wysokie prawidłowe.....	S 55
3.1.3. Nadciśnienie białego fartucha (izolowane nadciśnienie gabinetowe) i nadciśnienie zamaskowane (izolowane nadciśnienie w pomiarze ambulatoryjnym)	S 40	4.2.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej	S 56
3.1.4. Kliniczne wskazania do oceny ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią	S 41	4.3. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia	S 57
3.1.5. Ciśnienie tętnicze podczas wysiłku fizycznego i innych testów obciążeniowych	S 42	4.3.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych	S 57
3.1.6. Ciśnienie centralne.....	S 43	4.3.2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z grupy małego i umiarkowanego ryzyka	S 57
3.2. Badanie podmiotowe (wywiady).....	S 43	4.3.3. Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku.....	S 58
3.3. Badanie przedmiotowe.....	S 44	4.3.4. Pacjenci z grupy dużego ryzyka	S 58
3.4. Podsumowanie zaleceń dotyczących pomiarów ciśnienia tętniczego, wywiadów i badania przedmiotowego	S 45	4.3.5. „Im niższe tym lepiej” a hipoteza krzywej J	S 59
3.5. Badania dodatkowe.....	S 45	4.3.6. Dowody dotyczące docelowego ciśnienia tętniczego pochodzące z badań nad powikłaniami narządowymi	S 60
3.6. Czynniki genetyczne.....	S 45		
3.7. Poszukiwanie bezobjawowych powikłań narządowych.....	S 46		
3.7.1. Serce.....	S 46		

4.3.7.	Docelowe ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych, domowych i ambulatoryjnych	S 60		
4.3.8.	Podsumowanie zaleceń dotyczących docelowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem	S 60		
5.	Strategie leczenia	S 60		
5.1.	Zmiany stylu życia	S 60		
5.1.1.	Ograniczenie spożycia soli	S 61		
5.1.2.	Ograniczenie spożycia alkoholu	S 62		
5.1.3.	Inne zmiany sposobu odżywiania się	S 62		
5.1.4.	Redukcja masy ciała	S 62		
5.1.5.	Systematyczny wysiłek fizyczny	S 63		
5.1.6.	Zaprzestanie palenia tytoniu	S 63		
5.1.7.	Podsumowanie zaleceń dotyczących wprowadzenia zmian stylu życia	S 64		
5.2.	Farmakoterapia	S 64		
5.2.1.	Wybór leków hipotensyjnych	S 64		
5.2.2.	Monoterapia i leczenie skojarzone	S 68		
5.2.3.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia i wyboru leków	S 72		
6.	Strategie leczenia w sytuacjach szczególnych	S 73		
6.1.	Nadciśnienie białego fartucha	S 73		
6.2.	Nadciśnienie zamaskowane	S 73		
6.2.1.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego	S 73		
6.3.	Osoby w podeszłym wieku	S 74		
6.3.1.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia hipotensyjnego u osób w podeszłym wieku	S 74		
6.4.	Młodzi dorośli	S 74		
6.5.	Kobiety	S 75		
6.5.1.	Doustne środki antykoncepcyjne	S 75		
6.5.2.	Hormonalna terapia zastępcza	S 76		
6.5.3.	Ciąża	S 76		
6.5.4.	Odległe sercowo-naczyniowe następstwa nadciśnienia związanego z ciążą	S 77		
6.5.5.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u kobiet z nadciśnieniem	S 77		
6.6.	Cukrzyca	S 77		
6.6.1.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z cukrzycą	S 78		
6.7.	Zespół metaboliczny	S 78		
6.7.1.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym	S 79		
6.8.	Obturacyjny bezdech senny	S 79		
6.9.	Nefropatia cukrzycowa i niecukrzycowa	S 80		
6.9.1.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i nefropatią	S 81		
6.9.2.	Przewlekła choroba nerek stopnia 5D	S 81		
6.10.	Choroba naczyniowo-mózgowa	S 81		
6.10.1.	Ostry udar mózgu	S 81		
6.10.2.	Przebyty udar mózgu lub incydent przemijającego niedokrwienia mózgu	S 81		
6.10.3.	Dysfunkcja poznawcza i zmiany w istocie białej	S 82		
6.10.4.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyniowo-mózgową	S 82		
6.11.	Choroby serca	S 82		
6.11.1.	Choroba wieńcowa	S 82		
6.11.2.	Niewydolność serca	S 83		
6.11.3.	Migotanie przedsionków	S 83		
6.11.4.	Przerost lewej komory	S 84		
6.11.5.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca	S 84		
6.12.	Miażdżyca, stwardnienie naczyń i choroba tętnic obwodowych	S 85		
6.12.1.	Miażdżyca tętnic szyjnych	S 85		
6.12.2.	Zwiększona sztywność tętnic	S 85		
6.12.3.	Choroba tętnic obwodowych	S 85		
6.12.4.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i miażdżycą, stwardnieniem naczyń lub chorobą tętnic obwodowych	S 86		
6.13.	Dysfunkcja seksualna	S 86		
6.14.	Nadciśnienie oporne	S 86		
6.14.1.	Stymulacja baroreceptorów szyjnych	S 87		
6.14.2.	Denerwacja nerek	S 88		
6.14.3.	Inne metody inwazyjne	S 88		
6.14.4.	Obserwacja odległa pacjentów z nadciśnieniem opornym	S 88		
6.14.5.	Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym	S 89		
6.15.	Nadciśnienie złośliwe	S 89		
6.16.	Nadciśnieniowe stany nagłe i pilne	S 89		
6.17.	Leczenie nadciśnienia w okresie okołoperacyjnym	S 90		
6.18.	Nadciśnienie naczyniowonekrowe	S 90		
6.19.	Pierwotny hiperaldosteronizm	S 90		
7.	Leczenie współistniejących czynników ryzyka	S 91		
7.1.	Leki hipolipemizujące	S 91		
7.2.	Leczenie przeciwplatekcyjne	S 91		
7.3.	Leczenie hiperглиkemii	S 92		
7.4.	Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia czynników ryzyka związanych z nadciśnieniem	S 92		
8.	Obserwacja odległa	S 93		
8.1.	Obserwacja odległa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	S 93		
8.2.	Obserwacja odległa pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i nadciśnieniem białego fartucha	S 93		
8.3.	Podwyższone ciśnienie tętnicze podczas wizyt kontrolnych	S 93		
8.4.	Dalsze poszukiwanie bezobjawowych powikłań narządowych	S 94		
8.5.	Czy można zmniejszać dawki leków hipotensyjnych lub przerywać ich podawanie?	S 95		
9.	Poprawa kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem	S 95		
10.	Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym	S 96		
10.1.	Zespołowe podejście do leczenia	S 96		
10.2.	Tryb sprawowania opieki nad pacjentami	S 97		
10.3.	Rola technologii informacyjnych i komunikacyjnych	S 97		
11.	Luki w dowodach i przyszłe próby kliniczne	S 98		
	Dodatek: Afiliacje członków Grupy Roboczej	S 98		
	Piśmiennictwo	S 100		

Skróty i akronimy

ABCD	<i>Appropriate Blood pressure Control in Diabetes</i>	CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego
ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny	DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
ABPM	ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego	DBP	rozkurczone ciśnienie tętnicze
ACCESS	<i>Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival</i>	DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Study</i>
ACCOMPLISH	<i>Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension</i>	DIRECT	<i>Diabetic RETinopathy Candesartan Trials</i>
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>	EAS	European Atherosclerosis Society (Europejskie Towarzystwo Miazdźczy)
ACE	konwertaza angiotensyny	EASD	European Association for the Study of Diabetes (Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą)
ACTIVE I	<i>Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events</i>	EKG	elektrokardiogram
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation</i>	EF	frakcja wyrzutowa
AHEAD	<i>Action for HEALth in Diabetes</i>	eGFR	oszacowana filtracja kłębuszkowa
ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack</i>	ELSA	<i>European Lacidipine Study on Atherosclerosis</i>
ALTITUDE	<i>ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints</i>	ESC	European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne)
ANTIPAF	<i>ANGioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation</i>	ESH	European Society of Hypertension (Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego)
APOLLO	<i>A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People</i>	ESRD	schyłkowa niewydolność nerek
ARB	antagonista receptora angiotensynowego	EXPLOR	<i>Amlodipine–Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine–Atenolol Combination</i>
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk In Communities</i>	FDA	Food and Drug Administration (Agencja ds. Żywności i Leków)
ASA	kwas acetylosalicylowy	FEVER	<i>Felodipine EVent Reduction</i>
ASCOT	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>	GFR	filtracja kłębuszkowa
ASCOT-LLA	<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm</i>	GISSI-AF	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation</i>
ASTRAL	<i>Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions</i>	HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
BMI	wskaźnik masy ciała	HBPM	domowe pomiary ciśnienia tętniczego
BP	ciśnienie tętnicze	HDL	lipoproteiny o dużej gęstości
BSA	pole powierzchni ciała	HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych	HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
CAPP	<i>CAPtopril Prevention Project</i>	HVET	<i>HYpertension in the Very Elderly Trial</i>
CAPRAF	<i>CANdesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation</i>	IMT	grubość błony wewnętrznej i środkowej
CHD	choroba wieńcowa	I-PRESERVE	<i>Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function</i>
CHHIPS	<i>Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke</i>	INTERHEART	<i>Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	INVEST	<i>INternational VErapamil SR/Trandolapril</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease–EPIdemiology Collaboration</i>	ISH	izolowane nadciśnienie skurczone
CONVINCE	<i>Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular End Points</i>	JNC	Joint National Committee
CT	tomografia komputerowa	JUPITER	<i>Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
		LAVI	wskaźnik objętości lewego przedsionka
		LDL	lipoproteiny o małej gęstości
		LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives</i>
		LVH	przerost lewej komory

LVM	masa lewej komory
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MIBG	metajodobenzylguanidyna
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>
MRI	rezonans magnetyczny
NORDIL	<i>Nordic Diltiazem Intervention Study</i>
NS	nieistotne statystycznie
ONTARGET	<i>ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
PAD	choroba tętnic obwodowych
PATHS	<i>Prevention And Treatment of Hypertension Study</i>
PCI	przeszkórna interwencja wieńcowa
PREVEND	<i>Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease</i>
PROFESS	<i>Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes</i>
PROGRESS	<i>Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study</i>
PWV	prędkość fali tętna
RAA	renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	układ renina–angiotensyna
RCT	randomizowana kontrolowana próba kliniczna
ROADMAP	<i>Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention</i>
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze
SCAST	<i>Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke</i>
SCOPE	<i>Study on COgnition and Prognosis in the Elderly</i>
SCORE	<i>Systematic COronary Risk Evaluation</i>
SHEP	<i>Systolic Hypertension in the Elderly Program</i>
STOP	<i>Swedish Trial in Old Patients with Hypertension</i>
STOP-2	<i>Second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension</i>
SystChina	<i>SYSTolic Hypertension in the Elderly: Chinese Trial</i>
SystEur	<i>SYSTolic Hypertension in Europe</i>
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
TOHP	<i>Trials Of Hypertension Prevention</i>
TRANSCEND	<i>Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE INTolerant Subjects with Cardiovascular Disease</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VADT	<i>Veterans' Affairs Diabetes Trial</i>
VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Światowa Organizacja Zdrowia)

1. Wprowadzenie

1.1. ZASADY

Wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego opublikowane w 2013 r. przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) są kolejnymi po zaleceniach wydanych wcześniej wspólnie przez oba towarzystwa w 2003 i 2007 r. [1, 2]. Uznano, że po 6 latach od opublikowania poprzedniego dokumentu nadziedziczył czas na jego nową wersję, ponieważ w tym czasie przeprowadzono ważne badania i opublikowano wiele nowych wyników dotyczących zarówno rozpoznawania nadciśnienia, jak i leczenia osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (BP), co spowodowało, że konieczne stało się udoskonalenie, zmodyfikowanie i rozszerzenie wcześniejszych zaleceń.

Wytyczne ESH/ESC z 2013 r. pozostają zgodne z pewnymi podstawowymi zasadami, które były inspiracją do opracowania wytycznych w 2003 i 2007 r., a mianowicie: 1) opieraniem zaleceń na właściwie przeprowadzonych badaniach zidentyfikowanych podczas wyczerpującego przeglądu piśmiennictwa; 2) priorytetowym traktowaniem danych z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych (RCT) i ich metaanaliz, ale nieodrzucając również, zwłaszcza w odniesieniu do aspektów diagnostycznych, wyników badań obserwacyjnych i innych badań o odpowiednim statusie naukowym; oraz 3) stopniowaniem poziomu dowodów naukowych i siły zaleceń dotyczących głównych zagadnień diagnostycznych, podobnie jak w europejskich wytycznych dotyczących innych chorób, zgodnie z zaleceniami ESC (tab. 1, 2). Mimo że nie zrobiono tego w wytycznych z 2003 i 2007 r., podawanie klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych uważa się obecnie za ważne, aby czytelnicy mieli do dyspozycji wystandaryzowane podejście umożliwiające porównywanie stanu wiedzy w różnych dziedzinach medycyny. Uznano również, że można w ten sposób bardziej efektywnie zwrócić uwagę lekarzy na zalecenia, które są oparte na opinii ekspertów, a nie dowodach z badań naukowych. Takie sytuacje są nierzadkie w medycynie, ponieważ w znacznej części przypadków codziennej praktyki medycznej nie ma dobrych dowodów z badań naukowych, a więc zalecenia muszą wynikać ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego, a obie te podstawy decyzyjne mogą być zawodne. Kiedy jednak zwraca się odpowiednią uwagę na to, które zalecenia są oparte na opinii ekspertów, pozwala to uniknąć postrzegania wytycznych jako nakazowych, a także sprzyja prowadzeniu badań naukowych dotyczących tych kwestii, w których przeważa opinia ekspertów, natomiast brakuje dowodów. Czwartą zasadą, na której oparto wytyczne, zgodną z ich celami edukacyjnymi, jest zamieszczenie dużej liczby tabel i zestawów związanych zaleceń, które mogą być łatwo i szybko dostępnym źródłem informacji dla lekarzy w ich codziennej praktyce.

Europejscy członkowie grupy roboczej, której powierzono zadanie opracowania wytycznych dotyczących nad-

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ /skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

ciśnienia tętniczego na rok 2013, zostali wyznaczeni przez ESH i ESC na podstawie ich powszechnie uznawanego statusu eksperckiego i braku poważnych konfliktów interesów [formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów są dostępne na stronach internetowych ESC (www.escardio.org/guidelines) i ESH (<http://www.eshonline.org>)]. Każdemu członkowi grupy roboczej wyznaczono zadanie napisania określonej części wytycznych, która została przeanalizowana przez 3 koordynatorów, a następnie 2 przewodniczących, jednego wyznaczonego przez ESH, a drugiego przez ESC. Opracowanie ostatecznej wersji tekstu zajęło ok. 18 miesięcy, a w tym czasie członkowie grupy roboczej spotkali się kilkakrotnie, a między spotkaniami intensywnie ze sobą korespondowali. Przed publikacją dokument został również 2-krotnie oceniony przez 42 europejskich recenzentów, z których połowa została wybrana przez ESH, a druga połowa przez ESC. Można więc z pewnością stwierdzić, że wytyczne ESH/ESC dotyczące nadciśnienia tętniczego na rok 2013 w znacznym stopniu odzwierciedlają obecny stan wiedzy na temat nadciśnienia w takiej formie, w jakiej postrzegają go naukowcy i lekarze w Europie. Wydatki związane ze spotkaniami i innymi pracami nad dokumentem zostały poniesione wspólnie przez ESH i ESC.

1.2. NOWE ASPEKTY

Ze względu na nowe dowody dotyczące kilku aspektów diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego niniejsze wytyczne różnią się pod wieloma względami od wcześniejszych [2]. Poniżej wymieniono niektóre spośród najważniejszych różnic i zagadnień, których dotyczą te odmienności:

1. Dane epidemiologiczne dotyczące nadciśnienia tętniczego i kontroli BP w Europie.
2. Wzmocnienie prognostycznej wartości domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM) oraz roli tej metody w rozpoznawaniu i leczeniu nadciśnienia obok ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM).
3. Nowe dane na temat prognostycznego znaczenia BP w nocy, nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego.
4. Ponowienie nacisku na integrację pomiarów BP z oceną czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, bezobjawo-

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

- wych powikłań narządowych i jawnych klinicznie powikłań w celu oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.
5. Nowe dane na temat prognostycznego znaczenia bezobjawowych powikłań narządowych, w tym dotyczących serca, naczyń krwionośnych, nerek, oczu i mózgu.
 6. Ponowne rozważenie ryzyka związanego z nadwagą i docelowego wskaźnika masy ciała (BMI) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
 7. Nadciśnienie u osób młodych.
 8. Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego: większe oparcie kryteriów na dowodach z badań naukowych i niezalecanie farmakoterapii u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym.
 9. Docelowe BP podczas leczenia: większe oparcie kryteriów na dowodach z badań naukowych i zunifikowana docelowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) < 140 mm Hg u pacjentów z zarówno większym, jak i mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
 10. Liberalne podejście do początkowej monoterapii bez jakiegokolwiek ogólnego szeregowania leków wg preferencji wyboru.
 11. Uaktualniony schemat priorytetowych połączeń 2 leków.
 12. Nowe algorytmy terapeutyczne dotyczące osiągnięcia docelowej wartości BP.
 13. Rozszerzona część dotycząca strategii terapeutycznych w sytuacjach szczególnych.
 14. Zmodyfikowane zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.
 15. Farmakoterapia u pacjentów w wieku 80 lat i starszych.
 16. Zwrócenie szczególnej uwagi na nadciśnienie oporne i nowe metody leczenia.

17. Zwiększenie uwagi na leczenie zależne od powikłań narządowych.
18. Nowe podejście do przewlekłego leczenia choroby nadciśnieniowej.

2. Aspekty epidemiologiczne

2.1. ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY CIŚNIENIEM TĘTNICZYM A USZKODZENIEM UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I NEREK

Zależność między wartościami BP a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i nerkowych oceniano w wielu badaniach obserwacyjnych [3]. Ich wyniki, omówione szczegółowo w wytycznych ESH/ESC z 2003 i 2007 r. [1, 2], można podsumować następująco:

1. Ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni (w warunkach klinicznych) wykazuje niezależny ciągły związek z występowaniem kilku rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych [udar mózgu, zawał serca, nagły zgon i choroba tętnic obwodowych (PAD)], a także ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) [3–5]. Dotyczy to całego zakresu wieku pacjentów i wszystkich grup etnicznych [6, 7].
2. Związek występowania tych incydentów z BP obserwuje się w zakresie od wysokich wartości ciśnienia do wartości relatywnie małych, rzędu 110–115 mm Hg dla SBP oraz 70–75 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP). Wydaje się, że u osób w wieku > 50 lat SBP jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów niż DBP [8, 9]. Ponadto stwierdzono, że u osób w podeszłym wieku dodatkową wartość prognostyczną może mieć ciśnienie tętna, czyli różnica między SBP a DBP [10]. Wskazuje na to również szczególnie duże ryzyko sercowo-naczyniowe obserwowane u osób ze zwiększonym SBP, ale prawidłowym lub niskim DBP [izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH)] [11].
3. Ciągły związek z występowaniem incydentów obserwuje się również dla wartości BP mierzonych poza gabinetem lekarskim, np. z wykorzystaniem ABPM i HBPM (patrz część 3.1.2).
4. Zależność między BP a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych jest modyfikowana przez współistnienie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Metaboliczne czynniki ryzyka występują częściej u tych osób, u których BP jest wysokie, niż u tych pacjentów, u których BP jest niskie [12, 13].

2.2. DEFINICJA I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Ciągła zależność między wartością BP a incydentami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi utrudnia rozróżnienie między prawidłowym BP (normotonią) a nadciśnieniem, które byłoby oparte na jakiejś pojedynczej progowej wartości BP

Tabela 3. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych (w warunkach klinicznych; mm Hg)^a

Kategoria	SBP		DBP
Ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i	< 90

^aKategoria ciśnienia tętniczego jest definiowana przez wyższe ciśnienie skurczowe (SBP) lub rozkurczowe (DBP). Izolowane nadciśnienie skurczowe należy dzielić na stopnie 1., 2. i 3., zgodnie z podanymi kategoriami ciśnienia skurczowego

definiującej nadciśnienie. Takie rozróżnienie jest dodatkowo utrudnione tym, że w populacji ogólnej SBP i DBP charakteryzują się rozkładem jednomodalnym [14]. W praktyce jednak do rozpoznawania nadciśnienia powszechnie wykorzystuje się progowe wartości BP, zarówno w celu uproszczenia postępowania diagnostycznego, jak i ułatwienia decyzji dotyczących leczenia. Zalecana klasyfikacja nie uległa zmianie w porównaniu z wytycznymi ESH/ESC z 2003 i 2007 r. (tab. 3). Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako SBP ≥ 140 mm Hg i/lub DBP ≥ 90 mm Hg na podstawie dowodów z RCT — u pacjentów z takimi wartościami BP obniżenie ciśnienia spowodowane terapią przynosi korzyści (patrz części 4.1 i 4.2). Tę samą klasyfikację wykorzystuje się u młodych osób dorosłych oraz osób w średnim i podeszłym wieku, natomiast inne kryteria, oparte na centylach, przyjęto u dzieci i nastolatków, w przypadku których nie ma danych z klinicznych badań interwencyjnych. Szczegółowe informacje na temat klasyfikacji BP u chłopców i dziewcząt w zależności od wieku i wzrostu można znaleźć w raporcie ESH dotyczącym rozpoznawania, oceny i leczenia podwyższonego BP u dzieci i młodzieży [15].

2.3. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Istnieją ograniczone dane na temat częstości występowania nadciśnienia i trendów czasowych dotyczących wartości BP w różnych krajach europejskich [16]. Wydaje się, że łączna częstość występowania nadciśnienia w populacji ogólnej wynosi ok. 30–45%, ale zwiększa się ona znacznie wraz z wiekiem. Występują również zauważalne różnice średnich wartości BP między krajami, natomiast w ciągu ostatniej dekady nie zaobserwowano żadnych systematycznych trendów w zakresie zmian BP w czasie [17–37].

Ze względu na trudności z uzyskaniem dających się porównywać wyników w różnych krajach oraz w miarę upływu czasu zaproponowano, aby wykorzystywać zastępcze wskaźniki występowania nadciśnienia tętniczego [38]. Szczególnie przydatna jest tu umieralność z powodu udaru mózgu, ponieważ nadciśnienie tętnicze jest zdecydowa-

nie najważniejszą przyczyną udarów. Stwierdzono ścisłą zależność między częstością występowania nadciśnienia tętniczego a umieralnością z powodu udaru mózgu [39]. Zapadalność na udar mózgu i trendy dotyczące umieralności z powodu udaru mózgu w Europie przeanalizowano, wykorzystując statystyki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). W krajach zachodniej Europy obserwuje się tendencję spadkową, w przeciwieństwie do krajów wschodniej Europy, w których wykazano wyraźny wzrost umieralności z powodu udaru mózgu [40].

2.4. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A ŁĄCZNE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przez długi czas w wytycznych dotyczących nadciśnienia koncentrowano się na wartościach BP jako jedynych lub głównych zmiennych wyznaczających potrzebę i rodzaj leczenia. W 1994 r. ESC, ESH oraz Europejskie Towarzystwo Miażdżycy (EAS) opracowały wspólne wytyczne dotyczące zapobiegania chorobie wieńcowej (CHD) w praktyce klinicznej [41], podkreślając, że prewencja CHD powinna się wiązać z ilościową oceną łącznego (globalnego) ryzyka sercowo-naczyniowego. Takie podejście jest obecnie powszechnie akceptowane i zostało uwzględnione już w wytycznych ESH/ESC dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego z 2003 i 2007 r. [1, 2]. Ta koncepcja opiera się na tym, że tylko u niewielkiej części pacjentów z nadciśnieniem występuje tylko 1 czynnik ryzyka, którym jest wzrost BP, natomiast u większości obecne są również dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto, kiedy nadciśnieniu towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, mogą one wzajemnie nasilać swój wpływ, co prowadzi do łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego większego od sumy ryzyka wynikającego z poszczególnych elementów składowych. Należy wreszcie zauważyć, że u osób z grupy dużego ryzyka strategię leczenia hipotensyjnego (rozpocznianie i intensywność terapii, stosowanie połączeń leków itd., patrz części 4, 5, 6 i 7), a także inne sposoby leczenia mogą różnić się od tego, co stosuje się u osób z grupy mniejszego ryzyka. Istnieją dowody na to, że u osób z grupy dużego ryzyka uzyskanie kontroli BP jest trudniejsze i częściej wymaga łączenia leków hipotensyjnych z innymi metodami terapii, takimi jak intensywne leczenie hipolipemizujące. W celu maksymalizacji efektywności kosztowej leczenia nadciśnienia w ramach stosowanego podejścia terapeutycznego należy więc uwzględniać nie tylko wartość BP, ale również łączne ryzyko sercowo-naczyniowe.

2.4.1. Ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

Oszacowanie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jest łatwe w niektórych podgrupach pacjentów, takich jak osoby z uprzednio rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD), cukrzycą, CHD lub pojedynczymi czynnikami ryzyka o znacznym nasileniu. U tych chorych łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże lub bar-

dzo duże, co wymaga podjęcia intensywnych środków zmniejszających ryzyko. Wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie należy jednak do żadnej z powyższych kategorii i identyfikacja osób z grupy małego, umiarkowanego, dużego lub bardzo dużego ryzyka wymaga zastosowania modeli służących do szacowania łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, aby można było odpowiednio dopasować postępowanie terapeutyczne.

Opracowano kilka skomputeryzowanych modeli umożliwiających szacowanie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego [41–48]. Ich wartość i ograniczenia były tematem niedawno opublikowanego przeglądu [49]. Model *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) opracowano na podstawie dużych europejskich badań kohortowych. Pozwala on na oszacowanie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (nie tylko z powodu CHD) w ciągu 10 lat na podstawie wieku, płci, nawyków dotyczących palenia tytoniu, stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości SBP [43]. Model SCORE umożliwia kalibrację tablic ryzyka dla poszczególnych krajów, co zostało przeprowadzone w wielu krajach europejskich. Na poziomie międzynarodowym opracowano 2 zestawy tablic ryzyka: jeden dla krajów dużego ryzyka, a drugi dla krajów małego ryzyka. Elektroniczną, interaktywną wersję modelu SCORE, znaną pod nazwą *HeartScore* (dostępną na stronie internetowej www.heartscore.org) zmodyfikowano w taki sposób, aby umożliwiać również uwzględnienie wpływu stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) na łączne ryzyko sercowo-naczyniowe.

Tablice ryzyka i ich elektroniczne wersje mogą ułatwiać ocenę ryzyka i leczenie czynników ryzyka, ale muszą być interpretowane z uwzględnieniem wiedzy i doświadczenia lekarza, zwłaszcza w odniesieniu do lokalnych warunków. Ponadto informacja, że ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego wiąże się z poprawą klinicznych wyników leczenia w porównaniu z innymi strategiami postępowania, nie została odpowiednio zweryfikowana.

Ryzyko może być większe, niż wynikałoby to z tablic ryzyka, u:

- osób prowadzących siedzący tryb życia i osób z otyłością centralną; względny wzrost ryzyka związany z nadwagą jest większy u osób młodszych niż u starszych;
- osób znajdujących się w trudnej sytuacji społecznej i osób należących do grup mniejszości etnicznych;
- osób ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi na czczo i/lub nieprawidłowym wynikiem próby tolerancji glukozy, które nie spełniają kryteriów rozpoznania cukrzycy;
- osób ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, fibrynogenu, apolipoproteiny B, lipoproteiny(a) lub białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości;
- osób z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych (przed ukończeniem 55. rż. u mężczyzn i 65. rż. u kobiet).

W modelu SCORE łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest wyrażone jako bezwzględne ryzyko zgonu z powodu

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie 1. stopnia (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie 2. stopnia (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie 3. stopnia (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110)
Bez innych czynników ryzyka		Małe ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Duże ryzyko
1–2 czynniki ryzyka	Małe ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko
\geq 3 czynniki ryzyka	Ryzyko małe do umiarkowanego	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko	Duże ryzyko
Powikłania narządowe, CKD 3. stopnia lub cukrzyca	Ryzyko umiarkowane do dużego	Duże ryzyko	Duże ryzyko	Ryzyko duże do bardzo dużego
Objawowa CVD, CKD \geq 4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/czynnikami ryzyka	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże	Ryzyko bardzo duże

Rycina 1. Stratyfikacja łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego z podziałem na kategorie małego, umiarkowanego, dużego i bardzo dużego ryzyka w zależności od ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) oraz występowania czynników ryzyka, bezobjawowych powikłań narządowych, cukrzyca, przewlekłej choroby nerek (CKD) różnego stopnia oraz objawowej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD). U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w pomiarach gabinetowych (w warunkach klinicznych), ale podwyższonym ciśnieniem poza warunkami klinicznymi (nadciśnienie zamaskowane) ryzyko sercowo-naczyniowe jest takie jak u osób z nadciśnieniem. U osób z podwyższonym ciśnieniem w pomiarach gabinetowych, ale prawidłowym ciśnieniem poza warunkami klinicznymi (nadciśnienie białego fartucha), zwłaszcza jeżeli nie występuje cukrzyca, powikłania narządowe, CVD ani CKD, ryzyko jest mniejsze niż w przypadku utrwalonego nadciśnienia z takimi samymi wartościami ciśnienia w pomiarach gabinetowych

CVD w ciągu 10 lat. Ze względu na dużą zależność od wieku bezwzględne łączne ryzyko sercowo-naczyniowe u młodych pacjentów może być małe nawet w przypadku podwyższonych wartości BP w połączeniu z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Jeżeli jednak nie zastosuje się wystarczającego leczenia, to po latach może to doprowadzić do częściowo nieodwracalnego stanu dużego ryzyka. U młodszych osób decyzje terapeutyczne lepiej podejmować na podstawie ilościowej oceny ryzyka względnego lub poprzez szacowanie wieku serca i naczyń. Może być w tym pomocna tablica ryzyka względnego, która jest zawarta we wspólnych zaleceniach towarzystw europejskich dotyczących prewencji CVD w praktyce klinicznej [50].

Położono również nacisk na identyfikację bezobjawowych powikłań narządowych, ponieważ związane z nadciśnieniem bezobjawowe zmiany w kilku narządach wskazują na progresję w obrębie spektrum CVD, która znacznie zwiększa ryzyko w porównaniu z tym, co wynika z samej obecności czynników ryzyka. Poszukiwaniu bezobjawowych powikłań narządowych poświęcono oddzielną część (punkt 3.7) [51–53], w której omówiono dowody dodatkowego ryzyka związanego z każdą z subklinicznych zmian.

Przez ponad dekadę w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [zalecenia WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*International Society of Hypertension*) z 1999 i 2003 r. oraz wytyczne ESH/ESC z 2003 i 2007 r.] [1, 2, 54, 55] ryzyko sercowo-naczyniowe stratyfikowano,

dzieląc je na różne kategorie w zależności od kategorii ciśnienia tętniczego, występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i bezobjawowych powikłań narządowych, a także obecności cukrzyca, objawowej CVD lub przewlekłej choroby nerek (CKD), co uczyniono również w wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących prewencji CVD [50]. Ta klasyfikacja z podziałem na małe, umiarkowane, duże i bardzo duże ryzyko została zachowana w obecnych wytycznych i odnosi się do 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowego zgodnie z definicjami z wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących prewencji CVD (ryc. 1) [50]. Czynniki, na których oparto tę stratyfikację, podsumowano w tabeli 4.

2.4.2. Ograniczenia

Wszystkie obecnie dostępne modele oceny ryzyka sercowo-naczyniowego mają pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę. Znaczenie powikłań narządowych dla oceny łącznego ryzyka zależy od tego, jak dokładnie ocenia się ich występowanie, a to z kolei zależy od dostępnych środków. Należy również wspomnieć o ograniczeniach o charakterze konceptualnym. Nie można zapominać o tym, że uzasadnieniem dla szacunkowej oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jest chęć jak najlepszego wykorzystania dostępnych zasobów w celu zapobiegania CVD, czyli stopniowania środków prewencyjnych odpowiednio do wzrostu ryzyka. Stratyfikacja ryzyka bezwzględnego jest jednak często wykorzystywana przez prywatnych lub publicznych świadczeniodawców w opiece

Tabela 4. Czynniki inne niż ciśnienie tętnicze w pomiarach gabi-netowych, które wpływają na rokowanie i są wykorzystywane do stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jak na rycinie 1

Czynniki ryzyka	
Płeć męska	
Wiek (mężczyźni: ≥ 55 lat, kobiety: ≥ 65 lat)	
Palenie tytoniu	
Zaburzenia lipidowe	
Cholesterol całkowity $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) i/lub	
Cholesterol frakcji LDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i/lub	
Cholesterol frakcji HDL $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl) u kobiet i/lub	
Triglicerydy $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)	
Glukoza w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl)	
Nieprawidłowy wynik próby tolerancji glukozy	
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	
Otyłość brzuszna (obwód pasa: mężczyźni: ≥ 102 cm, kobiety: ≥ 88 cm — u osób rasy białej)	
Przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych (u mężczyzn w wieku < 55 lat, u kobiet w wieku < 65 lat)	
Bezobjawowe powikłania narządowe	
Ciśnienie tętna (u osób w podeszłym wieku) ≥ 60 mm Hg	
Elektrokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik Sokolowa-Lyona $> 3,5$ mV; amplituda załamka R w aVL $> 1,1$ mV; iloczyn Cornell > 244 mV*ms) lub	
Echokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik LVM > 115 g/m ² BSA u mężczyzn, > 95 g/m ² BSA u kobiet) ^a	
Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT $> 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej	
PWV między tętnicą szyjną a tętnicą udową > 10 m/s	
Wskaźnik kostkowo-ramienny $< 0,9$	
CKD z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m ² (BSA)	
Mikroalbuminuria (30–300 mg/24 h) lub stosunek stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (najlepiej oceniany w porannej próbce moczu)	
Cukrzyca	
Glukoza w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) w dwóch oznaczeniach i/lub	
Stężenie HbA _{1c} $> 7\%$ (53 mmol/mol) i/lub	
Glukoza w osoczu po obciążeniu $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dl)	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego lub nerek	
Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwienny, krwawienie śródmózgowe, TIA	
CHD: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą PCI lub CABG	
Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną EF	
Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych	
CKD z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² (BSA); białkomocz > 300 mg/24 h	
Zaawansowana retinopatia: krwawienia lub ogniska wysięku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	

BMI — wskaźnik masy ciała; BSA — powierzchnia ciała; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CHD — choroba wieńcowa; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; EF — frakcja wyrzutowa; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; HbA_{1c} — hemoglobina A_{1c}; HDL — lipoproteiny o dużej gęstości; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej; LDL — lipoproteiny o małej gęstości; LVH — przerost lewej komory; LVM — masa lewej komory; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa; PWV — prędkość fali tętna; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

^aRyzyko jest największe w przypadku koncentrycznego LVH: zwiększony wskaźnik LVM w połączeniu ze stosunkiem grubości ściany do promienia jamy lewej komory $> 0,42$

zdrowotnej do ustalania bariery, poniżej której zniechęca się do leczenia. Należy pamiętać o tym, że każda wartość progowa wykorzystywana do definiowania dużego łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego jest arbitralna, podobnie jak wykorzystywanie jakiejś wartości odcięcia w taki sposób, że powyżej danego progu stosuje się intensywne interwencje, a poniżej niego nie podejmuje się w ogóle żadnych działań. Należy wreszcie zauważyć, że silny wpływ na łączne ryzyko sercowo-naczyniowe w tych modelach wywiera wiek. Jest on tak silny, że u młodszych osób dorosłych (zwłaszcza kobiet) osiągnięcie poziomu dużego ryzyka jest mało prawdopodobne nawet wtedy, kiedy występuje więcej niż jeden z głównych czynników ryzyka, a ryzyko względne jest wyraźnie zwiększone. Natomiast wielu mężczyzn w podeszłym wieku (np. > 70 lat) osiąga poziom dużego ryzyka całkowitego, chociaż ryzyko względne jest u nich zwiększone w bardzo niewielkim stopniu w porównaniu z rówieśnikami. W rezultacie większość środków przeznaczają się na starsze osoby, których przewidywana długość życia jest relatywnie niewielka mimo interwencji, natomiast niewiele uwagi poświęca się młodym osobom z dużym ryzykiem względnym, mimo że bez interwencji ich długotrwała ekspozycja na zwiększone ryzyko może prowadzić do stanu dużego i częściowo nieodwracalnego ryzyka w średnim wieku, z potencjalnym skróceniem długości życia, która w tej grupie jest dłuższa niż u osób starszych.

2.4.3. Podsumowanie zaleceń dotyczących oceny łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

Ocena łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U bezobjawowych osób z nadciśnieniem tętniczym bez CVD, CKD ani cukrzycy jako minimalny wymóg zaleca się stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą modelu SCORE	I	B	[43]
Ponieważ uzyskano dowody, że powikłania narządowe pozwalają przewidywać zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od skali SCORE, należy rozważyć poszukiwanie powikłań narządowych, zwłaszcza u osób z grupy umiarkowanego ryzyka	Ila	B	[51, 53]
Zaleca się, aby decyzje dotyczące strategii leczenia zależały od początkowego łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego	I	B	[41, 42, 50]

CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SCORE — *Systematic Coronary Risk Evaluation*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

3. Postępowanie diagnostyczne

Początkowa ocena pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna: 1) potwierdzić rozpoznanie nadciśnienia; 2) pozwolić na wykrycie przyczyn wtórnych postaci nadciśnienia; oraz 3) umożliwić ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i współistniejących stanów klinicznych. Wymaga to dokonania pomiarów BP, zebrania wywiadów, w tym wywiadów rodzinnych, przeprowadzenia badania przedmiotowego i wykonania badań dodatkowych oraz dalszych testów diagnostycznych. Niektóre z badań dodatkowych są potrzebne u wszystkich pacjentów, natomiast inne tylko w określonych grupach osób.

3.1. POMIARY CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

3.1.1. Pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub w przychodni

Obecnie w wielu, chociaż nie we wszystkich krajach europejskich, BP nie można już mierzyć za pomocą sfigmomanometrów rtęciowych. Stosuje się natomiast półautomatyczne sfigmomanometry osłuchowe lub oscylometryczne. Urządzenia te powinny być walidowane z wykorzystaniem wystandaryzowanych protokołów, a ich dokładność należy okresowo sprawdzać, dokonując kalibracji w laboratorium technicznym [56]. Preferuje się pomiary ciśnienia na ramieniu, a rozmiar mankieta i jego nadmuchiwanego gumowego pęcherza powinna być dostosowana do obwodu ramienia. W przypadku istotnej (> 10 mm Hg) i stałej różnicy BP między kończynami górnymi, która wiąże się z udowodnionym wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego [57], do pomiarów należy wykorzystywać tę kończynę, na której ciśnienie jest wyższe. Różnica między kończynami górnymi jest miarodajna, jeżeli zostanie wykazana podczas jednoczesnych pomiarów na obu ramionach. Jeżeli różnicę ciśnienia między kończynami górnymi stwierdzi się podczas pomiarów dokonywanych kolejno na obu ramionach, to może ona wynikać ze zmienności BP. U osób w podeszłym wieku, chorych na cukrzycę oraz w innych stanach, w których często występują ortostatyczne spadki BP lub można je podejrzewać, zaleca się pomiar BP po upływie 1 i 3 min od przyjęcia pozycji stojącej. Wykazano, że hipotensja ortostatyczna — zdefiniowana jako obniżenie SBP o ≥ 20 mm Hg lub DBP o ≥ 10 mm Hg w ciągu 3 min od przyjęcia pozycji stojącej — wiąże się z gorszym rokowaniem, w tym z większą umieralnością i częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych [58, 59]. Jeżeli jest to możliwe, jako sposób poprawy powtarzalności pomiarów i przybliżenia wartości BP stwierdzanych w gabinecie lekarskim do wartości uzyskiwanych w ciągu dnia za pomocą ABPM lub HBPM można rozważyć automatyczną rejestrację wielu odczytów BP w warunkach klinicznych u pacjenta przebywającego w pozycji siedzącej w odizolowanym pomieszczeniu, chociaż w sumie uzyskuje się w ten sposób mniej informacji niż w przypadku ABPM lub HBPM [60, 61]. Pomiary BP

Tabela 5. Pomiary ciśnienia tętniczego (BP) w gabinecie lekarskim lub w przychodni

Kiedy dokonuje się pomiarów BP w gabinecie lekarskim lub w przychodni, należy:
<ul style="list-style-type: none"> Pozwolić pacjentom na odpoczynek w pozycji siedzącej przez 3–5 min przed rozpoczęciem pomiarów BP
<ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzić co najmniej 2 pomiary BP w pozycji siedzącej w odstępie 1–2 min, a także dodatkowe pomiary, jeżeli pierwsze 2 znacznie się różnią. Rozważyć uśrednienie pomiarów, jeżeli zostanie to uznane za właściwe
<ul style="list-style-type: none"> Dokonywać powtarzanych pomiarów BP w celu zwiększenia dokładności u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, takimi jak migotanie przedsionków
<ul style="list-style-type: none"> Posługiwać się standardowym mankiem (szerokość 12–13 cm i długość 35 cm), ale mieć do dyspozycji również większy i mniejszy mankiety do pomiarów na odpowiednio dużym (obwód > 32 cm) i szczupłym ramieniu
<ul style="list-style-type: none"> Zakładać mankiety na wysokości serca niezależnie od pozycji ciała pacjenta
<ul style="list-style-type: none"> Kiedy stosuje się metodę osłuchową, wykorzystywać I i V fazę tonów Korotkowa (pojawienie się i zniknięcie tonów) do określenia odpowiednio ciśnienia skurczowego i rozkurczowego
<ul style="list-style-type: none"> Podczas pierwszej wizyty mierzyć ciśnienie na obu ramionach w celu wykrycia możliwej różnicy. Jeżeli stwierdzi się taką różnicę, jako poziom odniesienia należy przyjąć tę kończynę górną, na której zmierzono wyższe BP
<ul style="list-style-type: none"> Podczas pierwszej wizyty mierzyć ciśnienie po 1 i 3 min od przyjęcia pozycji stojącej u osób w podeszłym wieku, u chorych na cukrzycę, a także w innych sytuacjach, w których ortostatyczne spadki BP są częste lub można je podejrzewać
<ul style="list-style-type: none"> W przypadku konwencjonalnych pomiarów BP mierzyć również częstość rytmu poprzez badanie palpacyjne tętna (przez co najmniej 30 s) po drugim pomiarze ciśnienia w pozycji siedzącej

powinny być zawsze połączone z pomiarami częstości rytmu serca, ponieważ parametr ten w spoczynku jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w kilku sytuacjach klinicznych, w tym w nadciśnieniu tętniczym [62, 63]. Instrukcje dotyczące właściwych pomiarów BP w gabinecie lekarskim lub w przychodni podsumowano w tabeli 5.

3.1.2. Pomiary ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią

Główną zaletą monitorowania BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią (poza warunkami klinicznymi) jest to, że w ten sposób uzyskuje się dużą liczbę pomiarów poza środowiskiem medycznym, które pozwalają w bardziej wiarygodny sposób ocenić rzeczywiste wartości BP niż pomiary dokonywane w gabinecie lekarskim lub w przychodni. Ciśnienie tętnicze poza warunkami klinicznymi ocenia się często za pomocą ABPM lub HBPM, w tym drugim przy-

padku zwykle na podstawie pomiarów dokonywanych przez samego pacjenta. Oprócz ogólnych zaleceń dotyczących pomiarów BP w gabinecie lekarskim lub w przychodni do obu typów monitorowania odnosi się kilka ogólnych zasad i uwag [64–67]:

- Procedura powinna zostać odpowiednio wyjaśniona pacjentowi, z wykorzystaniem ustnych i pisemnych instrukcji, a ponadto samodzielne pomiary BP przez pacjenta wymagają odpowiedniego przeszkolenia pod nadzorem medycznym.
- Interpretując wyniki, należy uwzględnić to, że powtarzalność pomiarów BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią jest dość dobra dla średnich wartości BP w ciągu całej doby, dnia i nocy, natomiast mniejsza w przypadku krótszych okresów w ciągu doby oraz dla bardziej złożonych i pochodnych wskaźników [68].
- ABPM i HBPM dostarczają nieco odmiennych informacji na temat BP oraz ryzyka u pacjenta, dlatego obie metody należy traktować jako uzupełniające, a nie konkurujące ze sobą lub alternatywne. Zgodność między pomiarami za pomocą ABPM i HBPM jest dość dobra do umiarkowanej.
- Ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni jest zwykle większe niż BP mierzone w warunkach ambulatoryjnych lub w domu, a te różnice zwiększają się wraz ze wzrostem BP w warunkach klinicznych. Wartości progowe definiujące nadciśnienie na podstawie BP uzyskanego w pomiarach domowych i pomiarze ambulatoryjnym, które zaproponowała Grupa Robocza ESH ds. Monitorowania Ciśnienia Tętniczego (*ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring*), podano w tabeli 6 [64–67].
- Stosowane urządzenia powinny być oceniane i walidowane z wykorzystaniem wystandaryzowanych międzynarodowych protokołów, a także utrzymywane w odpowiednim stanie i systematycznie kalibrowane

Tabela 6. Definicje nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów ciśnienia (BP) w gabinecie lekarskim i poza nim

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
BP w gabinecie lub w przychodni	≥ 140	i/lub	≥ 90
BP w pomiarze ambulatoryjnym			
W ciągu dnia (lub czuwania)	≥ 135	i/lub	≥ 85
W nocy (lub w czasie snu)	≥ 120	i/lub	≥ 70
Średnia w ciągu doby	≥ 130	i/lub	≥ 80
BP w pomiarach domowych	≥ 135	i/lub	≥ 85

— co najmniej co 6 miesięcy. Informacje o walidacji urządzeń można uzyskać na odpowiednich stronach internetowych.

3.1.2.1. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

3.1.2.1.1. Aspekty metodologiczne. Wiele aspektów metodologicznych zostało poruszonych przez Grupę Roboczą ESH ds. Monitorowania Ciśnienia Tętniczego [64, 65]. Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego wykonuje się za pomocą przenośnego urządzenia do pomiaru BP, noszonego przez pacjenta zwykle na niedominującej kończynie górnej przez okres 24–25 h, dzięki czemu uzyskuje się informacje na temat BP podczas aktywności w ciągu dnia oraz podczas snu w nocy. W momencie dopasowywania przenośnego urządzenia różnica między początkowo zmierzonymi wartościami a pomiarem BP przeprowadzonym przez operatora nie powinna być większa niż 5 mm Hg. Jeżeli jest ona większa, mankiety urządzenia do ABPM należy zdjąć i ponownie dopasować. Pacjenta instruuje się, aby wykonywał normalne czynności, ale powstrzymał się od intensywnych ćwiczeń fizycznych, a w momencie napełniania mankieta przestawał się poruszać i mówić oraz trzymał rękę nieruchomo z mankietem na wysokości serca. Pacjenta prosi się również, aby prowadził dzienniczek w celu dostarczenia informacji na temat objawów klinicznych i zdarzeń mogących wpływać na wartość BP, a także odnotowywał w nim pory przyjęcia leków, posiłków oraz momentu położenia się do łóżka i wstania z łóżka. W praktyce klinicznej pomiarów dokonuje się często co 15 min w ciągu dnia oraz co 30 min w nocy, jednak należy unikać zbyt dużych odstępów między pomiarami, ponieważ zmniejsza to dokładność oceny średniego BP w ciągu doby [69]. Można zalecić, aby pomiary dokonywać z taką samą częstotliwością w ciągu dnia i nocy, np. co 20 min przez całą dobę. Zmierzone wartości są wprowadzane do komputera, a następnie można je poddawać różnym analizom. Za zadowalające należy uznać monitorowanie, podczas którego uzyskano co najmniej 70% zaplanowanych pomiarów BP w ciągu dnia i nocy, natomiast w przeciwnym razie monitorowanie należy powtórzyć. Wykrywanie artefaktycznych odczytów i sposób traktowania wartości niespójnych z pozostałymi były przedmiotem dyskusji, ale jeżeli liczba pomiarów jest wystarczająca, edytowania wyników nie uważa się za konieczne i należy usunąć jedynie bardzo błędne wartości. Warto podkreślić, że pomiary mogą być niedokładne, jeżeli rytm serca jest bardzo niemierny [70].

3.1.2.1.2. Ciśnienie tętnicze w ciągu dnia, nocy i całej doby. Oprócz wykresu przedstawiającego wartości BP w sposób umożliwiający ich ocenę wizualną w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanymi parametrami są średnie BP w ciągu dnia, w nocy i w ciągu całej doby. Średnie BP w ciągu

dnia i w nocy można obliczyć na podstawie dzienniczka, wykorzystując podane w nim pory położenia się pacjenta do łóżka i wstania z łóżka. Alternatywną metodą jest uwzględnienie krótkich, stałych okresów w ciągu dnia i nocy z pominięciem okresów porannego wstawania i udawania się na nocny spoczynek, które są indywidualnie zmienne. Na przykład wykazano, że średnie BP w okresach od godziny 10 rano do 8 wieczorem oraz od północy do godziny 6 rano dobrze odpowiada rzeczywistemu BP w porze czuwania i podczas snu [71], ale zaproponowano również inne krótkie stałe okresy, takie jak od godziny 9 rano do 9 wieczorem oraz od godziny 1 w nocy do 6 rano. W przypadku wykorzystywania różnych okresów pomiarowych w ciągu dnia i w nocy, a także w celu uwzględnienia brakujących wartości zaleca się, aby średnie BP w ciągu całej doby było wyliczane względem interwałów między kolejnymi pomiarami lub należy je obliczać jako średnią z 24 średnich godzinowych, aby uniknąć przeszacowania średniej wartości BP w ciągu całej doby [72].

Miarą nocnego spadku BP jest stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia. Ciśnienie tętnicze normalnie zmniejsza się w nocy, co określa się angielskim terminem dipping. Mimo że wielkość nocnego spadku BP w populacji charakteryzuje się rozkładem normalnym, powszechnie przyjęto, że stwierdzenie nocnego spadku BP o $> 10\%$ wartości w ciągu dnia (stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia $< 0,9$) jest arbitralną wartością odcięcia definiującą osoby z zachowanym nocnym spadkiem ciśnienia (*dippers*). Ostatnio zaproponowano więcej kategorii: brak nocnego spadku BP, czyli wzrost BP w nocy (stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia $> 1,0$), niewielki nocny spadek BP (*mild dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia $> 0,9$, ale $\leq 1,0$), zachowany nocny spadek ciśnienia (*dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia $> 0,8$, ale $\leq 0,9$) oraz nadmierny (skrajny) nocny spadek BP (*extreme dipping*; stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia $\leq 0,8$). Należy pamiętać, że powtarzalność nocnego spadku BP jest ograniczona [73, 74]. Do możliwych przyczyn braku nocnego spadku BP należą: zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny, otyłość, duże spożycie soli u osób sodowrażliwych, hipotensja ortostatyczna, dysfunkcja układu autonomicznego, CKD, neuropatia cukrzycowa i starszy wiek.

3.1.2.1.3. Dodatkowe analizy. Na podstawie ABPM można uzyskać wiele dodatkowych pochodnych wskaźników [75–81]. Należą do nich: zmienność BP [75], poranny wzrost BP [76, 77, 81], ładunek BP [78] oraz ambulatoryjny wskaźnik sztywności tętnic (*ambulatory arterial stiffness index*) [79, 80]. Jednak dotychczas nie wyjaśniono dodatkowej wartości predykcyjnej tych wskaźników i dlatego należy traktować je jako eksperymentalne, niemające jeszcze zastosowania

w rutynowej praktyce klinicznej. Niektóre z tych parametrów omówiono szczegółowo w stanowiskach i wytycznych ESH [64, 65]. Przedstawiono w nich również informacje na temat zalecanych cech oprogramowania do ABPM w praktyce klinicznej, które obejmują potrzebę generowania wystandaryzowanego raportu klinicznego, raportu interpretacyjnego, raportu trendów umożliwiającego porównywanie zapisów uzyskanych w różnym czasie, a także raportu naukowego, zawierającego serię dodatkowych parametrów, takich jak te wymienione wyżej.

3.1.2.1.4. Prognostyczne znaczenie ciśnienia tętniczego w pomiarze ambulatoryjnym. W kilku badaniach wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przerost lewej komory (LVH), zwiększona grubość błony wewnętrznej i środkowej (IMT) w tętnicy szyjnej oraz inne wskaźniki powikłań narządowych korelują ściślej z BP w pomiarze ambulatoryjnym niż z BP mierzonym w gabinecie lekarskim lub w przychodni [82, 83]. Ponadto udowodniono, że średnie BP w ciągu całej doby wykazuje silniejszy związek z chorobowością i umieralnością niż BP mierzone w warunkach klinicznych [84–87]. Opublikowano jednak również wyniki badań, w których dokładnie mierzone BP w warunkach klinicznych miało podobną wartość predykcyjną jak BP w pomiarze ambulatoryjnym [87]. Wyniki metaanaliz opublikowanych badań obserwacyjnych i połączonych indywidualnych danych [88–90] wykazały jednak, że BP mierzone w warunkach ambulatoryjnych jest zasadniczo bardziej czułym wskaźnikiem predykcyjnym sercowo-naczyniowych klinicznych wyników leczenia, takich jak incydenty wieńcowe i zgony z przyczyn wieńcowych oraz udary mózgu, niż BP mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni. Tę przewagę BP mierzonego ambulatoryjnie wykazano w populacji ogólnej, u osób młodych i starszych, u mężczyzn i kobiet, u leczonych i nieleczonych chorych na nadciśnienie, u osób z grupy dużego ryzyka, a także u pacjentów z CVD lub chorobą nerek [89–93]. W badaniach, w których uwzględniono BP w ciągu dnia i BP w nocy w tym samym modelu statystycznym, stwierdzono, że BP w nocy jest silniejszym wskaźnikiem predykcyjnym niż BP w ciągu dnia [90, 94]. Stosunek średniego BP w nocy do średniego BP w ciągu dnia jest istotnym wskaźnikiem predykcyjnym sercowo-naczyniowych klinicznych wyników leczenia, ale wnosi niewiele dodatkowych informacji prognostycznych w stosunku do średniego BP w ciągu całej doby [94, 95]. Jeżeli chodzi o występowanie lub niewystępowanie nocnego spadku BP, to najbardziej zgodną obserwacją jest to, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest większa wśród pacjentów z mniejszym spadkiem BP w nocy niż wśród tych, u których spadek BP w nocy jest większy [89, 91, 92, 95, 96], chociaż ograniczona powtarzalność tego zjawiska zmniejsza wiarygodność uzyskiwanych wyników w sytuacji małych różnic między grupami pod względem stopnia nocnego spadku BP [89, 91, 92, 95]. U osób

z nadmiernym spadkiem BP w nocy ryzyko udaru mózgu może być zwiększone [97]. Dane na temat wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z nadmiernym spadkiem BP w nocy są jednak niespójne i dlatego kliniczna istotność tego zjawiska jest niepewna [89, 95].

3.1.2.2. Domowe monitorowanie ciśnienia tętniczego

3.1.2.2.1. *Aspekty metodologiczne.* Grupa Robocza ESH ds. Monitorowania Ciśnienia Tętniczego podała wiele zaleceń dotyczących HBPM [66, 67]. Metoda ta polega zwykle na samodzielnych pomiarach BP przez pacjenta, chociaż u niektórych osób może być potrzebna pomoc przeszkolonego personelu opieki zdrowotnej lub członka rodziny. Urządzenia zakładane na nadgarstek nie są obecnie zalecane, ale ich stosowanie może być uzasadnione u osób otyłych z bardzo dużym obwodem ramienia. Dla celów diagnostycznych BP powinno być mierzone codziennie przez co najmniej 3–4 dni, a najlepiej przez 7 kolejnych dni, zarówno rano, jak i wieczorem. Pomiaru należy dokonywać w cichym pomieszczeniu po 5 min odpoczynku, a pacjent powinien znajdować się w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami i kończyną górną. Za każdym razem dokonuje się 2 pomiarów w odstępie 1–2 min. Natychmiast po przeprowadzeniu każdego pomiaru wyniki są wprowadzane do wystandaryzowanego dzienniczka. Jednak wartości BP podawane przez pacjenta nie zawsze są wiarygodne, a problem ten można rozwiązać poprzez zapisywanie wyników w pamięci urządzenia. Wartość BP w warunkach domowych to średnia z pomiarów przeprowadzonych w taki sposób, z pominięciem pierwszego dnia monitorowania. Dodatkowo zalety może mieć wykorzystanie telemonitoringu oraz aplikacji na smartfony przeznaczonych do HBPM [98, 99]. Interpretacja wyników powinna być zawsze dokonywana pod ścisłym nadzorem lekarza.

W porównaniu z pomiarami BP w gabinecie lekarskim lub w przychodni HBPM pozwala na uzyskanie wielu pomiarów w ciągu kilku dni lub nawet dłuższych okresów, dokonywanych w zwykłym środowisku życia danej osoby. W porównaniu z pomiarem ambulatoryjnym metoda ta umożliwia pomiary w ciągu dłuższego czasu, pozwala ocenić zmienność BP z dnia na dzień, jest tańsza [100], powszechniej dostępna i łatwiejsza do powtórzenia. Natomiast w przeciwieństwie do ABPM nie dostarcza ona danych na temat BP podczas rutynowych, codziennych czynności oraz podczas snu, a także nie pozwala na ilościową ocenę krótkoterminowej zmienności ciśnienia tętniczego [101].

3.1.2.2.2. *Prognostyczne znaczenie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego.* Ciśnienie tętnicze w warunkach domowych wykazuje ściślejszy związek z powikłaniami narządowymi nadciśnienia, w tym zwłaszcza z LVH [82, 83], niż BP mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni. Niedawne metaanalizy kilku prospektywnych badań przeprowadzonych w populacji ogólnej, w podstawowej

opiece zdrowotnej, oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że zdolność przewidywania chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie BP w pomiarach domowych jest istotnie lepsza w porównaniu z BP mierzonym w warunkach klinicznych [102, 103]. Badania, w których wykonywano zarówno ABPM, jak i HBPM, wskazują, że BP w pomiarach domowych koreluje z powikłaniami narządowymi co najmniej tak dobrze jak BP w pomiarze ambulatoryjnym [82, 83], a wartość prognostyczna ciśnienia w pomiarach domowych, po uwzględnieniu wieku i płci, jest zbliżona do wartości prognostycznej ABPM [104, 105].

3.1.3. Nadciśnienie białego fartucha (izolowane nadciśnienie gabinetowe) i nadciśnienie zamaskowane (izolowane nadciśnienie w pomiarze ambulatoryjnym)

Ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni jest zwykle wyższe niż BP mierzone poza gabineciem, co przypisuje się reakcji alarmowej, lękowi i/lub reakcji warunkowej na nietypową sytuację [106]. Mimo że można brać pod uwagę kilka czynników uczestniczących w modulacji BP w gabinecie lekarskim lub w przychodni oraz poza warunkami klinicznymi [107], to różnicę między tymi dwoma określa się zwykle — mimo że jest to nieco niepoprawny termin — jako „efekt białego fartucha” (*white-coat effect*) [107, 108], natomiast pojęcia nadciśnienia białego fartucha (*white-coat hypertension*), izolowanego nadciśnienia gabinetowego (bądź „w warunkach gabinetowych”, *isolated office hypertension*) lub izolowanego nadciśnienia w warunkach klinicznych (w przychodni, *isolated clinic hypertension*) odnoszą się do sytuacji, w której BP jest zwiększone podczas wielokrotnych wizyt w gabinecie lekarskim lub w przychodni, natomiast prawidłowe poza warunkami klinicznymi, kiedy ocenia się je za pomocą ABPM lub HBPM. Możliwa jest również sytuacja odwrotna, kiedy BP jest prawidłowe w gabinecie lekarskim, natomiast nieprawidłowo duże poza warunkami klinicznymi, co określa się mianem nadciśnienia zamaskowanego (*masked hypertension*) lub izolowanego nadciśnienia w pomiarze ambulatoryjnym (*isolated ambulatory hypertension*). Z kolei terminy „prawdziwa normotonia” (*true normotension*) lub „stała normotonia” (*consistent normotension*) i „utrwalone nadciśnienie” (*sustained hypertension*) stosuje się wówczas, gdy BP jest zgodnie prawidłowe lub nieprawidłowe zarówno w pomiarach w gabinecie lekarskim lub w przychodni, jak i poza warunkami klinicznymi. Podczas gdy wartość progowa dla nadciśnienia w gabinecie lekarskim lub przychodni to konwencjonalne ciśnienie 140/90 mm Hg, w większości badań dotyczących nadciśnienia białego fartucha lub nadciśnienia zamaskowanego postulowano się wartościami progowymi 135/85 mm Hg dla średniego BP poza warunkami klinicznymi w ciągu dnia oraz 130/80 mm Hg dla średniego

BP poza warunkami klinicznymi w ciągu całej doby. Należy zauważyć, że obserwuje się jedynie umiarkowaną zgodność rozpoznawania nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego na podstawie ABPM oraz HBPM [101]. Zaleca się, aby terminów „nadciśnienie białego fartucha” i „nadciśnienie zamaskowane” używać tylko odniesieniu do nieleczonych osób.

3.1.3.1. Nadciśnienie białego fartucha

W 4 badaniach populacyjnych łączna częstość występowania nadciśnienia białego fartucha wynosiła średnio 13% (zakres 9–16%), a wśród pacjentów z nadciśnieniem objętych tymi badaniami wynosiła ok. 32% (zakres 25–46%) [109]. Do czynników związanych ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia białego fartucha należą: wiek, płeć żeńska i niepalenie tytoniu. Częstość występowania nadciśnienia białego fartucha jest mniejsza wśród osób z powikłaniami narządowymi, a także w sytuacji, kiedy BP w warunkach klinicznych jest mierzone przez pielęgniarkę lub innego członka personelu opieki zdrowotnej, ale nie lekarza [110, 111]. Częstość występowania nadciśnienia białego fartucha wiąże się również z wartością BP w warunkach klinicznych, np. odsetek osób z nadciśnieniem białego fartucha wynosi ok. 55% wśród osób z nadciśnieniem 1. stopnia, ale tylko ok. 10% wśród osób z nadciśnieniem 3. stopnia [110]. U osób z nadciśnieniem białego fartucha powikłania narządowe występują rzadziej niż u pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem, a wyniki badań prospektywnych wykazały, że dotyczy to również występowania incydentów sercowo-naczyniowych [105, 109, 112, 113]. Kwestia, czy osoby z nadciśnieniem białego fartucha można traktować na równi z pacjentami z prawdziwą normotonią, jest wciąż przedmiotem dyskusji, ponieważ w niektórych badaniach stwierdzano, że długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe związane z tym stanem jest pośrednie między utrwalonym nadciśnieniem a prawdziwą normotonią [105], natomiast w metaanalizach ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem białego fartucha nie różniło się istotnie od ryzyka u osób z prawdziwą normotonią, kiedy uwzględniono wpływ wieku, płci i innych współzmiennych [109, 112, 113]. Prawdopodobnie ze względu na to, że pacjenci z nadciśnieniem białego fartucha są często leczeni, obniżenie BP w pomiarach klinicznych prowadzi do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [112]. Ponadto należy uwzględnić to, że w porównaniu z osobami z prawdziwą normotonią u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha: 1) ciśnienie poza gabinetem lekarskim lub przychodnią jest wyższe [105, 109]; 2) bezobjawowe powikłania narządowe, takie jak LVH, mogą być częstsze [114]; oraz 3) że dotyczy to również metabolicznych czynników ryzyka i długoterminowego ryzyka wystąpienia nowej cukrzycy, a także progresji do utrwalonego nadciśnienia [115, 116]. Zaleca się, aby

rozpoznanie nadciśnienia białego fartucha zostało potwierdzone w ciągu 3–6 miesięcy, a takich pacjentów należy poddać dokładnej ocenie i objąć dalszą ścisłą obserwacją, włącznie z powtarzanymi pomiarami BP poza warunkami klinicznymi (patrz część 6.1).

3.1.3.2. Nadciśnienie zamaskowanie

W badaniach populacyjnych częstość występowania nadciśnienia zamaskowanego wynosi ok. 13% (zakres 10–17%) [109]. Wzrost BP poza warunkami klinicznymi, w porównaniu z wartościami stwierdzanymi w gabinecie lekarskim lub w przychodni, może być spowodowany kilkoma czynnikami, takimi jak młodszy wiek, płeć męska, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, aktywność fizyczna, nadciśnienie wywołane wysiłkiem fizycznym, niepokój, stres związany z pracą zawodową, otyłość, cukrzyca, CKD i nadciśnienie w wywiadach rodzinnych. Częstość występowania nadciśnienia zamaskowanego jest większa, jeżeli BP mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni mieści się w zakresie ciśnienia wysokiego prawidłowego [117]. Nadciśnienie zamaskowane wiąże się często z innymi czynnikami ryzyka, bezobjawowymi powikłaniami narządowymi, a także zwiększonym ryzykiem cukrzycy i utrwalonego nadciśnienia [114–119]. Wyniki metaanaliz badań prospektywnych wskazują, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest ok. 2-krotnie większa niż w przypadku prawdziwej normotonii i podobna do częstości ich występowania w utrwalonym nadciśnieniu [109, 112, 117]. Na powyższe dane może wpływać również to, że u większości osób nadciśnienie zamaskowane pozostaje niewykryte i nieleczone. U chorych na cukrzycę nadciśnienie zamaskowane wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nefropatii, zwłaszcza jeżeli do wzrostu BP dochodzi głównie w nocy [120, 121].

3.1.4. Kliniczne wskazania do oceny ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że ocena BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią jest ważnym uzupełnieniem konwencjonalnych pomiarów BP, ale te ostatnie wciąż pozostają metodą referencyjną na potrzeby przesiewowej oceny, rozpoznawania i terapii nadciśnienia. Uznana od lat wartość pomiarów BP w gabinecie lekarskim lub przychodni musi jednak zostać zestawiona z ważnymi ograniczeniami tej metody, które doprowadziły do coraz częściej wyrażanego poglądu, że pomiary BP poza warunkami klinicznymi odgrywają ważną rolę w leczeniu nadciśnienia. Mimo że między ABPM i HBPM istnieją ważne różnice, wybór między tymi dwoma metodami będzie zależał przede wszystkim od ich dostępności, łatwości stosowania, kosztów, a także, jeżeli jest to właściwe, preferencji pacjenta. W ramach początkowej oceny chorego HBPM może być bardziej odpowiednie w podstawowej opiece

zdrowotnej, natomiast ABPM w opiece specjalistycznej. Wskazane jest jednak, aby graniczne lub nieprawidłowe wyniki HBPM potwierdzać za pomocą ABPM [122], które obecnie uważa się za referencyjną metodę oceny BP poza warunkami klinicznymi, mającą również dodatkową zaletę w postaci dostarczania informacji na temat BP w nocy. Ponadto większość pacjentów — jeżeli nie wszyscy — powinna być zaznajomiona z samodzielnymi pomiarami BP w celu optymalizacji dalszej obserwacji w trakcie leczenia, do czego HBPM nadaje się lepiej niż ABPM. Samodzielne pomiary BP mogą jednak nie być możliwe z powodu zaburzeń czynności poznawczej lub ograniczeń fizycznych, a także mogą być przeciwwskazane z powodu niepokoju lub obsesyjnych zachowań pacjenta. Wówczas bardziej odpowiednie jest ABPM. Stany uznawane za kliniczne wskazania do pomiarów BP poza gabinetem lekarskim lub przychodnią w celach diagnostycznych wymieniono w tabeli 7.

Tabela 7. Kliniczne wskazania do pomiarów ciśnienia tętniczego (BP) poza gabinetem lekarskim w celach diagnostycznych

Kliniczne wskazania do HBPM lub ABPM
<ul style="list-style-type: none"> • Podejrzanie nadciśnienia białego fartucha <ul style="list-style-type: none"> — Nadciśnienie 1. stopnia w gabinecie lub w przychodni — Wysokie BP w gabinecie lub w przychodni u osób bez bezobjawowych powikłań narządowych i z małym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym • Podejrzanie nadciśnienia zamaskowanego <ul style="list-style-type: none"> — Wysokie prawidłowe BP w gabinecie lub w przychodni — Prawidłowe BP w gabinecie lub w przychodni u osób z bezobjawowymi powikłaniami narządowymi lub z dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym • Wykrywanie efektu białego fartucha u pacjentów z nadciśnieniem • Znaczna zmienność BP w gabinecie lub w przychodni podczas tej samej wizyty lub różnych wizyt • Spadki BP związane z czynnością układu autonomicznego, w odpowiedzi na zmianę pozycji ciała, spadki poposiłkowe oraz wywołane przez odpoczynek poposiłkowy (sjęstę) lub leki • Zwiększone BP w gabinecie lub w przychodni bądź podejrzenie stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży • Wykrywanie prawdziwego i rzekomego nadciśnienia opornego
Swoiste wskazania do ABPM
<ul style="list-style-type: none"> • Znaczna rozbieżność między BP w gabinecie lub w przychodni a BP w pomiarach domowych • Ocena zmian BP w nocy • Podejrzanie nadciśnienia w nocy lub braku nocnego spadku BP, np. u pacjentów z bezdechem sennym, CKD lub cukrzycą • Ocena zmienności BP

ABPM — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; CKD — przewlekła choroba nerek; HBPM — domowe pomiary ciśnienia tętniczego

3.1.5. Ciśnienie tętnicze podczas wysiłku fizycznego i innych testów obciążeniowych

Ciśnienie tętnicze wzrasta podczas dynamicznego i statycznego wysiłku fizycznego, a w takich warunkach wzrost SBP jest większy niż wzrost DBP [123]. Próba wysiłkowa polega zwykle na dynamicznym wysiłku fizycznym na cykloergometrze rowerowym lub ruchomej bieżni. Warto zauważyć, że za pomocą metod nieinwazyjnych można wiarygodnie zmierzyć tylko SBP. Nie ma obecnie uzgodnionego stanowiska w kwestii tego, co należy uznawać za prawidłową odpowiedź BP podczas dynamicznej próby wysiłkowej. Wzrost SBP do ≥ 210 mm Hg u mężczyzn i ≥ 190 mm Hg u kobiet określano w wielu badaniach mianem „nadciśnienia wysiłkowego” (*exercise hypertension*), ale posługiwano się również innymi definicjami nadmiernego zwiększenia BP w odpowiedzi na wysiłek fizyczny [124, 125]. Ponadto wzrost SBP w trakcie stałego obciążenia submaksymalnego wiąże się z wartościami BP przed wysiłkiem, wiekiem, sztywnością tętnic i otyłością brzuszną, a ponadto jest nieco większy u kobiet niż u mężczyzn, natomiast mniejszy u osób sprawnych fizycznie niż u osób niewytrenowanych [123–127]. Wyniki większości badań — ale nie wszystkich z nich — wykazały, że nadmierny wzrost BP podczas wysiłku fizycznego pozwala przewidywać rozwój nadciśnienia u osób normotensyjnych, niezależnie od wartości BP w spoczynku [123, 124, 128]. Nie zaleca się jednak wykonywania próby wysiłkowej w celu przewidywania przyszłego nadciśnienia ze względu na wiele ograniczeń, takich jak brak wystandaryzowanej metodologii i definicji. Ponadto nie ma jedności w kwestii związku BP podczas wysiłku fizycznego z powikłaniami narządowymi, takimi jak LVH, po uwzględnieniu BP w spoczynku oraz innych współzmiennych, zarówno u osób normotensyjnych, jak i pacjentów z nadciśnieniem [123, 124]. Wyniki badań dotyczących prognostycznego znaczenia BP podczas wysiłku fizycznego również nie są zgodne [125], co może wynikać z tego, że podczas dynamicznego wysiłku fizycznego 2 składowe hemodynamiczne BP ulegają zmianom w przeciwnych kierunkach: systemowy opór naczyniowy zmniejsza się, natomiast pojemność minutowa wzrasta. Prawdopodobnie decydującym czynnikiem prognostycznym jest osłabienie zmniejszenia systemowego oporu naczyniowego podczas wysiłku, które wynika z patofizjologicznych zmian strukturalnych w tętnicach i tętniczkach [123, 129]. To, czy wspomniane upośledzenie rozkurczu tętnic będzie prowadzić do nadmiernego wzrostu BP, czy też nie, może przynajmniej częściowo zależeć od pojemności minutowej. U osób normotensyjnych i pacjentów z niewielkim nadciśnieniem, u których dochodzi do odpowiedniego wzrostu pojemności minutowej, wygórowana odpowiedź BP pozwala przewidywać gorsze długoterminowe rokowanie [125, 130]. W przypadku prawidłowego BP w spoczynku nadciś-

nienie wywołane wysiłkiem można uważać za wskazanie do ABPM ze względu na jego związek z nadciśnieniem zamaskowanym [131]. Jeśli natomiast nadciśnienie wiąże się z dysfunkcją serca i zmniejszeniem wzrostu pojemności minutowej w odpowiedzi na wysiłek, to BP podczas wysiłku może tracić znaczenie prognostyczne [129]. Należy wreszcie zauważyć, że wyższe BP podczas wysiłku może się nawet wiązać z lepszym rokowaniem, np. u osób w wieku 75 lat [132], u pacjentów z podejrzeniem choroby serca [133] lub u chorych z niewydolnością serca [134], u których wyższe BP podczas wysiłku wskazuje na relatywnie zachowaną czynność skurczową serca [125]. Reasumując, można uznać, że powyższe wyniki podważają kliniczną przydatność pomiarów BP podczas próby wysiłkowej dla celów diagnostycznych i prognostycznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Próba wysiłkowa jest jednak przydatna jako ogólny wskaźnik rokowania na podstawie danych na temat wydolności fizycznej i elektrokardiogramu (EKG), a nieprawidłowa odpowiedź BP na wysiłek może uzasadniać przeprowadzenie ABPM.

W celu wywołania stresu i wzrostu BP wykorzystuje się różne testy stresu umysłowego oparte na zadaniach natury matematycznej, technicznej lub decyzyjnej [123]. Te laboratoryjne testy stresowe zasadniczo nie odzwierciedlają jednak stresów życia codziennego i nie są dobrze wystandaryzowane. Charakteryzują się one ograniczoną powtarzalnością, a korelacje między odpowiedziami BP na różne bodźce stresowe są ograniczone. Ponadto wyniki dotyczące niezależnego związku odpowiedzi BP na umysłowe bodźce stresowe z przyszłym występowaniem nadciśnienia nie są jednoznaczne, a nawet jeżeli uzyskuje się istotne wyniki, to dodatkowa zmienność BP, którą można wytłumaczyć w ten sposób, jest zwykle mała [123, 135]. Wyniki niedawno przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że większa reaktywność na ostry stres umysłowy niekorzystnie wpływa na przyszłe ryzyko sercowo-naczyniowe, na które składały się podwyższone BP, obecność nadciśnienia, masa lewej komory (LVM), subkliniczne zmiany miażdżycowe i jawne klinicznie incydenty sercowe [136]. W sumie na podstawie tych wyników można sądzić, że pomiary BP podczas testów stresu umysłowego nie są obecnie użyteczne klinicznie.

3.1.6. Ciśnienie centralne

Pomiary ciśnienia centralnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym budzą coraz większe zainteresowanie zarówno ze względu na ich wartość predykcyjną w odniesieniu do występowania incydentów sercowo-naczyniowych, jak i różny wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne w porównaniu z ciśnieniem w tętnicy ramiennej. Fala tętna (krzywa ciśnienia tętniczego) jest wypadkową fali generowanej przez skurcz komory, która rozchodzi się w kierunku naczyń obwodowych, oraz fali odbitej [137].

Powinna ona być analizowana na poziomie centralnym, tj. w aorcie wstępującej, ponieważ ciśnienie w tym segmencie układu naczyniowego odpowiada rzeczywistemu obciążeniu działającemu na serce, mózg, nerki i duże tętnice. Zjawisko odbicia fali można oceniać ilościowo za pomocą wskaźnika wzmocnienia, definiowanego jako różnica między drugim a pierwszym szczytem skurczowym, wyrażona jako procent ciśnienia tętna i najlepiej skorygowana względem częstości rytmu serca. Ze względu na zmienne nakładanie się fali przemieszczającej się w kierunku obwodowym i fali odbitej w różnych miejscach łożyska tętniczego ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna w aorcie może różnić się od konwencjonalnie mierzonego ciśnienia w tętnicy ramiennej. W ostatnich latach opracowano kilka metod, w tym tonometrię aplanacyjną i funkcję przeniesienia, które umożliwiają szacunkową ocenę centralnego ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna na podstawie fali tętna w tętnicy ramiennej. Metody te były przedmiotem krytycznego przeglądu w dokumencie opublikowanym przez grupę ekspertów [138].

Wczesne badania epidemiologiczne przeprowadzone w pierwszej dekadzie XXI wieku wykazały, że centralny wskaźnik wzmocnienia i centralne ciśnienie tętna mierzone bezpośrednio za pomocą tonometrii w tętnicy szyjnej były niezależnymi wskaźnikami predykcyjnymi umieralności ogólnej i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ESRD [139]. Rezultaty niedawno przeprowadzonej metaanalizy potwierdziły te wyniki w kilku populacjach [140]. W większości badań dodatkowa wartość predykcyjna ciśnienia centralnego w porównaniu z ciśnieniem w tętnicy ramiennej była jednak tylko marginalna lub nieistotna statystycznie [140].

Dlatego też w niniejszych wytycznych, podobnie jak i we wcześniejszych [2, 141], uznano, że chociaż pomiary ciśnienia centralnego i wskaźnika wzmocnienia są bardzo interesujące na potrzeby mechanistycznych analiz dotyczących patofizjologii, farmakologii i terapii, potrzeba więcej badań, zanim będzie można zalecić ich wykorzystywanie w rutynowej praktyce klinicznej. Jedynym wyjątkiem może być ISH u osób młodych: u niektórych z nich zwiększone SBP w tętnicy ramiennej może wynikać z dużego wzmocnienia fali ciśnienia ulegającej propagacji od naczyń centralnych w kierunku obwodowym, podczas gdy ciśnienie centralne jest w rzeczywistości prawidłowe [142].

3.2. BADANIE PODMIOTOWE (WYWIADY)

Wywiady powinny uwzględniać moment pierwszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, wartości BP obecnie i w przeszłości, a także leki hipotensyjne stosowane obecnie i w przeszłości. Szczególną uwagę należy zwracać na informacje mogące wskazywać na wtórne postaci nadciśnienia. Kobiety należy pytać o nadciśnienie związane z ciążą.

Nadciśnienie prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych (CHD, niewydolność serca, udar mózgu, PAD, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), zwłaszcza jeżeli występują choroby współistniejące. U wszystkich pacjentów należy więc zbierać dokładne wywiady dotyczące CVD, umożliwiające ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, objawów klinicznych lub wywiadów niewydolności serca, CHD lub PAD, wad zastawkowych serca, kołatań serca, incydentów omdleń, a także zaburzeń neurologicznych, zwłaszcza udarów mózgu i incydentów przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA). Wywiady dotyczące CKD powinny obejmować rodzaj i czas trwania choroby nerek. Należy oceniać stosowanie nikotyny i występowanie zaburzeń lipidowych. Wywiady rodzinne wskazujące na przedwczesne występowanie nadciśnienia tętniczego i/lub CVD są ważnym pierwszym wskaźnikiem rodzinnej (uwarunkowanej genetycznie) predyspozycji do nadciśnienia i CVD, mogącym skłonić do przeprowadzenia klinicznie wskazanych testów genetycznych. Szczegóły dotyczące wywiadów rodzinnych i klinicznych podsumowano w tabeli 8.

3.3. BADANIE PRZEDMIOTOWE

Cele badania przedmiotowego obejmują ustalenie lub potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego, określenie aktualnej wartości BP, przesiewową ocenę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia i pogłębienie szacunkowej oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ciśnienie tętnicze powinno być mierzone w sposób podsumowany w części 3.1.1, a w celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia pomiary należy powtarzać. Przy co najmniej jednej okazji BP trzeba zmierzyć na obu kończynach górnych, a różnica między ramionami wynosząca > 20 mm Hg dla SBP i/lub > 10 mm Hg dla DBP — jeżeli zostanie potwierdzona — powinna skłonić do dalszej diagnostyki w poszukiwaniu nieprawidłowości naczyniowych. U wszystkich pacjentów należy osłuchiwać tętnice szyjne, serce i tętnice nerkowe. Stwierdzenie szmeru powinno skłaniać do dalszej diagnostyki (ultrasonografia tętnic szyjnych, echokardiografia lub ultrasonografia tętnic nerkowych w zależności od umiejscowienia szmeru). U pacjenta w pozycji stojącej należy ocenić wzrost, masę ciała i obwód pasa, a następnie obliczyć BMI. Badanie palpacyjne tętna i osłuchiwanie serca może ujawnić zaburzenia rytmu. U wszystkich pacjentów należy zmierzyć częstość rytmu serca w spoczynku, ponieważ jej zwiększona wskazuje na podwyższone ryzyko choroby serca. Niemiarowe tętno powinno nasuwać podejrzenie migotania przedsionków, które może być nieme klinicznie. Szczegóły dotyczące badania przedmiotowego podsumowano w tabeli 9.

Tabela 8. Wywiady osobiste i rodzinne

1. Czas trwania i wysokość nadciśnienia, włącznie z pomiarami BP w domu
2. Wtórne postaci nadciśnienia
a) CKD w wywiadach rodzinnych (wielotorbielowość nerek)
b) Wywiady choroby nerek, zakażeń dróg moczowych, krwiomoczu, nadużywania leków przeciwbólowych (mięszkowa choroba nerek)
c) Przyjmowanie leków/narkotyków, np. doustnych środków antykoncepcyjnych, lukrecji, karbenoksolonu, kropli do nosa o działaniu obkurczającym naczynia, kokainy, amfetaminy, gliko- i mineralokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwwrzędnych, erytropoetyny i cyklosporyny
d) Powtarzające się epizody wzmożonej potliwości, bólu głowy, lęku, kołatania serca (guz chromochłonny)
e) Epizody osłabienia mięśni i ciężkości (hiperaldosteronizm)
f) Objawy wskazujące na chorobę tarczycy
3. Czynniki ryzyka
a) Rodzinne i osobiste wywiady nadciśnienia tętniczego i CVD
b) Rodzinne i osobiste wywiady zaburzeń lipidowych
c) Rodzinne i osobiste wywiady cukrzycy (leki, stężenie glukozy we krwi, poliuria)
d) Nawyki dotyczące palenia tytoniu
e) Zwyczaje żywieniowe
f) Niedawne zmiany masy ciała; otyłość
g) Ilość wykonywanego wysiłku fizycznego
h) Chrapanie: bezdech senny (informacje również od partnera)
i) Mała masa urodzeniowa
4. Wywiady i objawy powikłań narządowych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego
a) Mózg i oczy: bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, TIA, deficyt czuciowy lub ruchowy, udar mózgu, rewaskularyzacja szyjna
b) Serce: ból w klatce piersiowej, duszność, obrzęki kostek, zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa, omdlenie, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza migotanie przedsionków
c) Nerki: wzmożone pragnienie, poliuria, nykturia, krwiomocz
d) Tętnice obwodowe: chłodne kończyny, chromanie przestankowe, dystans chodu do wystąpienia bólu, rewaskularyzacja obwodowa
e) Wywiady chrapania/przewlekłej choroby płuc/bezdechu sennego
f) Dysfunkcja poznawcza
5. Leczenie nadciśnienia tętniczego
a) Obecnie stosowane leki hipotensyjne
b) Uprzednio stosowane leki hipotensyjne
c) Dane wskazujące na przestrzeganie lub nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych
d) Skuteczność i działania niepożądane leków

BP — ciśnienie tętnicze; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

Tabela 9. Badanie przedmiotowe w celu oceny wtórnych postaci nadciśnienia, powikłań narządowych i otyłości

Objawy przedmiotowe wskazujące na wtórne postaci nadciśnienia	
• Cechy zespołu Cushinga	
• Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłókniakowatości (guz chromochłonny)	
• Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie nerek (wielotorbielowatość nerek)	
• Słyszalne szmery w jamie brzusznej (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe)	
• Słyszalne szmery w okolicy przedsercowej lub gdzie indziej w obrębie klatki piersiowej (koarktacja aorty, choroba aorty, choroba tętnic kończyn górnych)	
• Zmniejszenie i osłabienie tętna na tętnicach udowych oraz obniżenie ciśnienia w tętnicy udowej w porównaniu z jednoczesnym pomiarem ciśnienia na kończynie górnej (koarktacja aorty, choroba aorty, choroba tętnic kończyn dolnych)	
• Różnica ciśnienia tętniczego między lewą a prawą kończyną górną (koarktacja aorty, zwężenie tętnicy podobojczykowej)	
Objawy powikłań narządowych	
• Mózg: deficyty ruchowe lub czuciowe	
• Siatkówka: zmiany na dnie oka	
• Serce: częstość rytmu serca, trzeci lub czwarty ton serca, szmery nad sercem, zaburzenia rytmu serca, umiejscowienie uderzenia koniuszkowego, rzęzenia nad polami płucnymi, obrzęki obwodowe	
• Tętnice obwodowe: brak, osłabienie lub asymetria tętna, chłodne kończyny, zmiany niedokrwienne w skórze	
• Tętnice szyjne: szmer skurczowy	
Cechy otyłości	
• Masa ciała i wzrost	
• Obliczenie wskaźnika masy ciała: masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach [kg/m ²]	
• Obwód pasa mierzony w pozycji stojącej, w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego (najniżej położonego żebra) a górnym brzegiem grzebienia biodrowego	

3.4. PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH POMIARÓW CIŚNIENIA TĘTNICZEGO, WYWIADÓW I BADANIA PRZEDMIOTOWEGO

Pomiary ciśnienia tętniczego, wywiady i badanie przedmiotowe

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się wszechstronne wywiady i badanie przedmiotowe u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu weryfikacji rozpoznania, wykrycia przyczyn wtórnego nadciśnienia, odnotowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wykrycia powikłań narządowych i innych CVD	I	C	–



Zaleca się zebranie wywiadów rodzinnych w celu oceny rodzinnych skłonności do występowania nadciśnienia tętniczego i CVD	I	B	[143, 144]
Zaleca się pomiary BP w gabinecie lub przychodni w celu przesiewowej oceny i rozpoznawania nadciśnienia tętniczego	I	B	[3]
Zaleca się, aby rozpoznanie nadciśnienia tętniczego było oparte na co najmniej 2 pomiarach BP podczas każdej wizyty i co najmniej 2 wizytach	I	C	–
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oceniać palpacyjnie tętno w spoczynku w celu określenia częstości rytmu serca i poszukiwania zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza migotania przedsionków	I	B	[62, 63]
Należy rozważyć pomiary BP poza gabinetem w celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia, określenia typu nadciśnienia, wykrycia epizodów nadmiernego spadku BP i maksymalizacji zdolności przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego	Ila	B	[89, 90, 103, 105, 109, 113, 117]
W celu pomiarów BP poza gabinetem można rozważyć ABPM lub HBPM w zależności od wskazań, dostępności tych metod, łatwości stosowania, kosztów oraz, jeżeli jest to właściwe, preferencji pacjenta	IIb	C	–

BP — ciśnienie tętnicze; ABPM — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; HBPM — domowe pomiary ciśnienia tętniczego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

3.5. BADANIA DODATKOWE

Celem badań dodatkowych jest dostarczanie danych wskazujących na obecność dodatkowych czynników ryzyka, poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, a także ocena występowania lub braku powikłań narządowych. Diagnostyka powinna postępować od najprostszych do bardziej skomplikowanych badań. Szczegóły na temat badań dodatkowych podsumowano w tabeli 10.

3.6. CZYNNIKI GENETYCZNE

U pacjentów z nadciśnieniem często stwierdza się obciążające wywiady rodzinne [143, 144], a wskaźnik odziedziczalności oszacowano w większości badań na 35–50% [145].

Tabela 10. Badania dodatkowe

Badania rutynowe
• Stężenie hemoglobiny i/lub hematokryt
• Stężenie glukozy w osoczu na czczo
• Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL w surowicy
• Stężenie triglicerydów w surowicy na czczo
• Stężenie potasu i sodu w surowicy
• Stężenie kwasu moczowego w surowicy
• Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR)
• Badanie moczu: badanie mikroskopowe, badanie białka w moczu za pomocą testu paskowego, mikroalbuminuria
• 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram
Badania uzupełniające w zależności od wywiadów, wyników badania przedmiotowego i wyników rutynowych badań dodatkowych
• Stężenie hemoglobiny glikowanej [jeżeli stężenie glukozy w osoczu > 5,6 mmol/l (102 mg/dl) lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy]
• Ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego); stężenie potasu i sodu w moczu oraz ich stosunek
• Domowe i ambulatoryjne pomiary ciśnienia
• Echokardiografia
• Monitorowanie holterowskie w przypadku zaburzeń rytmu serca
• Ultrasonografia tętnic szyjnych
• Ultrasonografia tętnic obwodowych/jamy brzusznej
• Pomiar prędkości fali tętna
• Pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego
• Badanie dna oczu
Rozszerzona diagnostyka (głównie domena specjalistów)
• Dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia opornego lub powikłanego
• Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, jeżeli wskazują na to wywiady, badanie przedmiotowe lub wyniki rutynowych bądź uzupełniających badań dodatkowych

HDL — lipoproteiny o dużej gęstości; GFR — filtracja kłębuszkowa; LDL — lipoproteiny o małej gęstości

Odziedziczalność została również potwierdzona dla BP w pomiarze ambulatoryjnym [146]. Opisano kilka rzadkich, monogenowych postaci nadciśnienia, takich jak hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami, zespół Liddle'a i inne, w których pojedyncza mutacja genowa w pełni tłumaczy patologię nadciśnienia i wskazuje najlepszy sposób leczenia [147]. Nadciśnienie pierwotne jest bardzo niejednorodnym zaburzeniem o wieloczynnikowej etiologii. Kilka badań asocjacji w obrębie całego genomu i ich metaanalizy wskazują na łącznie 29 polimorfizmów

pojedynczych nukleotydów, które wykazują związek z SBP i/lub DBP [148]. Te wyniki mogą stać się użyteczne jako element skal ryzyka powikłań narządowych.

3.7. POSZUKIWANIE BEZOBJAWOWYCH POWIKŁAŃ NARZĄDOWYCH

Ze względu na znaczenie bezobjawowych powikłań narządowych jako pośredniego stadium rozwoju choroby naczyń, a także jako wyznacznika łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego trzeba dokładnie poszukiwać cech zajęcia narządów docelowych, stosując w razie wskazań odpowiednie metody (tab. 10). Należy podkreślić, że obecnie jest dostępnych wiele dowodów na kluczową rolę bezobjawowych powikłań narządowych w określaniu ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno u pacjentów z nadciśnieniem, jak i u osób bez nadciśnienia. Obserwacja, że dowolny z 4 wskaźników powikłań narządowych [mikroalbuminuria, zwiększona prędkość fali tętna (PWV), LVH i obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych] pozwala przewidywać umiarkowaną przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od stratyfikacji za pomocą skali SCORE, jest ważnym argumentem na rzecz wykorzystywania oceny powikłań narządowych w codziennej praktyce klinicznej [51–53], chociaż wskazane jest uzyskanie więcej danych pochodzących z dużych badań przeprowadzonych w różnych populacjach. Warto również zauważyć, że ryzyko zwiększa się wraz ze wzrostem liczby uszkodzonych narządów [51].

3.7.1. Serce

3.7.1.1. Elektrokardiografia

Rejestracja 12-odprowadzeniowego EKG powinna być częścią rutynowej oceny wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Czułość EKG w wykrywaniu LVH jest mała, ale w badaniach obserwacyjnych i próbach klinicznych stwierdzono, że LVH wykryty na podstawie wskaźnika Sokolowa-Lyona (SV1 + RV5 > 3,5 mV), zmodyfikowanego wskaźnika Sokolowa-Lyona (największy załamek S + największy załamek R > 3,5 mV), amplitudy R w aVL > 1,1 mV lub iloczynu Cornell (iloczyn amplitudy i czasu trwania zespołu QRS > 244 mV × ms) jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych [149]. Dlatego też EKG jest cenną metodą, przynajmniej u pacjentów w wieku > 55 lat [150, 151]. Elektrokardiografię można również wykorzystywać do wykrywania obrazu przeciążenia lewej komory, który wskazuje na jeszcze większe ryzyko [149, 150, 152], niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń przewodzenia, powiększenia lewego przedsionka i zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków. Całodobowe monitorowanie holterowskie jest wskazane, jeśli podejrzewa się zaburzenia rytmu serca lub epizody niedokrwienia. Migotanie przedsionków stanowi bardzo częstą przyczynę powikłań sercowo-naczyniowych [153, 154], zwłaszcza udaru mózgu, u pacjentów z nadciśnieniem

tętnicznym [153]. Wczesne wykrycie migotania przedsionków może ułatwić zapobieganie udarom mózgu poprzez wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli jest ono wskazane.

3.7.1.2. Echokardiografia

Mimo że echokardiografia ma pewne ograniczenia techniczne, jest to bardziej czuła metoda rozpoznawania LVH niż EKG, przydatna w dokładniejszej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego [155–157]. Dlatego też może ona ułatwić dokładniejszą stratyfikację łącznego ryzyka i wybór leczenia [158]. Właściwa ocena lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym obejmuje liniowe pomiary grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej oraz wymiaru końcoworozkurczowego jamy komory. Przerost lewej komory wykrywa się na podstawie pomiarów LVM indeksowanych względem wielkości ciała (pole powierzchni ciała — BSA), natomiast geometrię (koncentryczna lub ekscentryczna) określa się na podstawie względnej grubości ściany, czyli stosunku grubości ściany do promienia komory ($2 \times$ grubość ściany tylnej / wymiar końcoworozkurczowy). Masę lewej komory oblicza się obecnie z użyciem wzoru Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (*American Society of Echocardiography*) [159]. Mimo że zależność między masą lewej komory a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągła, jako wskaźniki niewątpliwego LVH powszechnie wykorzystuje się wartości progowe 95 g/m^2 BSA u kobiet i 115 g/m^2 BSA u mężczyzn [159]. U pacjentów z nadwagą lub otyłością można rozważyć indeksację LVM względem wzrostu podnoszonego do potęgi 1,7 lub 2,7 [160, 161] w celu allometrycznego skalowania LVM do wielkości ciała i uniknięcia nierozpoznania LVH [159]. Ostatnio wykazano, że optymalną metodę stanowi skalowanie allometryczne względem wzrostu do potęgi 1,7 ($\text{g/m}^{1,7}$), z użyciem różnych wartości progowych dla mężczyzn i kobiet [160]. Skalowanie LVM względem wzrostu do potęgi 2,7 może prowadzić do przeszacowania LVH u osób o niskim wzroście, natomiast niedoszacowania LVH u osób o wysokich [160]. Zwiększoną zapadalność na CVD pozwala przewidywać zarówno koncentryczny LVH (względna grubość ściany $> 0,42$ w połączeniu ze zwiększoną LVM) i ekscentryczny LVH (względna grubość ściany $\leq 0,42$ w połączeniu ze zwiększoną LVM), jak i koncentryczna przebudowa lewej komory (względna grubość ściany $> 0,42$ w połączeniu z prawidłową LVM), ale najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym zwiększonego ryzyka jest koncentryczny LVH [162–164].

Nadciśnienie tętniczne wiąże się ze zmianami relaksacji i napełniania lewej komory, które łącznie określa się mianem dysfunkcji rozkurczowej. Dysfunkcja rozkurczowa wywołana przez nadciśnienie tętniczne wiąże się z koncentryczną geometrią i sama w sobie może wywoływać objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca, nawet jeśli frakcja wyrzutowa (EF) jest wciąż prawidłowa (niewydolność serca

z zachowaną EF) [165]. Dopplerowska ocena charakterystyki napływu mitralnego pozwala na ilościową ocenę zaburzeń napełniania i przewidywanie późniejszej niewydolności serca oraz umieralności ogólnej [166, 167], ale nie wystarcza do pełnej stratyfikacji statusu klinicznego i rokowania w związku z nadciśnieniem [166, 167]. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami echokardiograficznymi należy więc łączyć ją z oceną ruchu pierścienia zastawki mitralnej za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej [168]. Dla nadciśnieniowej choroby serca charakterystyczne jest zmniejszenie prędkości wczesnorozkurczowej w doplerze tkankowym (e') i często stwierdza się większe zmniejszenie prędkości e' w okolicy przegrody międzykomorowej niż przy ścianie bocznej. Rozpoznanie i stopniowanie dysfunkcji rozkurczowej opiera się na pomiarach prędkości e' (średnia z wartości dla przegrodowej i bocznej części pierścienia mitralnego) w połączeniu z dodatkowymi pomiarami, takimi jak stosunek fali E napływu mitralnego do prędkości e' (E/e') i wielkość lewego przedsionka [168]. To stopniowanie było ważnym wskaźnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej w dużym badaniu epidemiologicznym [169]. Wartości e' i E/e' bardzo zależą od wieku oraz w nieco mniejszym stopniu od płci [170]. Na podstawie wskaźnika E/e' można wykryć wzrost ciśnienia napełniania lewej komory. U pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym wykazano wartość prognostyczną prędkości e' [171], a wskaźnik $E/e' \geq 13$ [168] wiąże się u tych chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowym niezależnie od LVM i względnej grubości ściany [171]. Stwierdzenie powiększenia lewego przedsionka może dostarczyć dodatkowych informacji i jest warunkiem rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej. Wielkość lewego przedsionka najlepiej jest oceniać na podstawie wskaźnika jego objętości (LAVI) [159]. Wykazano, że wartość $LAVI \geq 34 \text{ ml/m}^2$ jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zgonów, niewydolności serca, migotania przedsionków i udarów niedokrwiennych [172].

Wartości odcięcia głównych parametrów echokardiograficznych w nadciśnieniowej chorobie serca podsumowano w tabeli 11. Najbardziej przydatną metodą skalowania w celu oceny LVH w nadciśnieniu tętnicznym jest dzielenie LVM przez BSA, dzięki czemu w znacznym stopniu eliminuje się wpływ wielkości ciała i otyłości na LVM. Mimo że te parametry pochodzą głównie z oceny grup kontrolnych w badaniach, co stwarza oczywiste możliwości błędów, są one rekomendowane przez Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne oraz Europejskie Towarzystwo Echokardiograficzne (*European Association of Echocardiography*) i wykorzystywane w większości pracowni echokardiograficznych. Wkrótce dostępne będą dane pochodzące z badań dużych populacji ogólnych o różnym pochodzeniu etnicznym.

W celu oceny subklinicznej dysfunkcji skurczowej można wykorzystywać echokardiograficzną technikę śledzenia markerów akustycznych w skali szarości (*speckle tracking*) do ilościowej analizy czynności skurczowej w osi długiej

Tabela 11. Wartości progowe parametrów wykorzystywanych do oceny przebudowy i czynności rozkurczowej lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie Lang i wsp. [158] oraz Nagueh i wsp. [168]

Parametr	Wartość nieprawidłowa, jeżeli:
Wskaźnik masy lewej komory [g/m ²]	> 95 (kobiety) > 115 (mężczyźni)
Względna grubość ściany lewej komory	> 0,42
Czynność rozkurczowa: Prędkość e' w części przegrodowej pierścienia mitralnego [cm/s]	< 8
Prędkość e' w części bocznej pierścienia mitralnego [cm/s]	< 10
Wskaźnik objętości lewego przedsionka [ml/m ²]	≥ 34
Ciśnienie napełniania lewej komory: Stosunek prędkości fali E do (uśrednionej) prędkości e'	≥ 13

(odkształcenie w osi długiej, *longitudinal strain*), co może ujawnić wczesną subkliniczną dysfunkcję skurczową u pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem bez LVH [173, 174]. Ocena czynności skurczowej w nadciśnieniowej chorobie serca nie dostarcza jednak nowych informacji prognostycznych w stosunku do LVM, przynajmniej przy prawidłowej EF.

W praktyce klinicznej echokardiografię należy rozważać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w różnych sytuacjach klinicznych i w różnym celu. U pacjentów z nadciśnieniem z grupy umiarkowanego łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego echokardiografia może uszczegółowić ocenę ryzyka poprzez wykrycie LVH, którego nie stwierdza się w EKG. U osób z nadciśnieniem i cechami LVH w EKG można w ten sposób dokładniej ocenić przerost ilościowo, określając geometrię komory i ryzyko, a u pacjentów z nadciśnieniem oraz objawami ze strony serca echokardiografia może ułatwić rozpoznanie choroby podstawowej. Nie ulega wątpliwości, że echokardiografia, włącznie z oceną aorty wstępującej i przesiewową oceną naczyń, może mieć istotną wartość diagnostyczną u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i idealnie należałoby zalecać jej wykonywanie u wszystkich takich osób w momencie początkowej oceny. Szersze lub bardziej restrykcyjne wykorzystywanie echokardiografii zależy jednak od dostępności i kosztów tej metody.

3.7.1.3. Rezonans magnetyczny serca

Rezonans magnetyczny (MRI) serca należy rozważać w celu oceny wielkości i masy lewej komory, kiedy echokardiografia nie jest technicznie możliwa i gdy obrazowanie

z oceną opóźnionego wzmocnienia po dożylnym podaniu środka kontrastowego (*delayed enhancement*) miałyby konsekwencje terapeutyczne [175, 176].

3.7.1.4. Niedokrwienie mięśnia sercowego

Pewne procedury rezerwuje się dla rozpoznawania niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH [177]. Jest to szczególnie trudne, ponieważ nadciśnienie zmniejsza swoistość elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i scyntygrafii perfuzyjnej [178]. Próba wysiłkowa dowodząca prawidłowej wydolności aerobowej bez istotnych zmian w EKG ma dość dużą ujemną wartość predykcyjną u pacjentów bez nasilonych objawów klinicznych wskazujących na istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych. Kiedy wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej jest dodatni lub niejednoznaczny bądź niemożliwy do interpretacji, to w celu wiarygodnego wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego uzasadnione jest wykonanie badania obrazowego z oceną indukowanego niedokrwienia, takie jak obciążeniowe obrazowanie serca za pomocą MRI, scyntygrafia perfuzyjna lub echokardiografia obciążeniowa [178–180]. Zaburzenia czynności skurczowej wywołane obciążeniem są bardzo swoiste dla zwężeń w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych wykrywanych koronarograficznie, natomiast zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego stwierdza się często w związku z LVH i/lub chorobą mikrokrążenia wieńcowego u pacjentów z koronarograficznie prawidłowymi tętnicami wieńcowymi [177]. Ostatnio zaproponowano, aby wykorzystywać podwójne obrazowanie echokardiograficzne obejmujące ocenę regionalnej czynności skurczowej i przezklatkową dopplerowską ocenę rezerwy przepływu wieńcowego do odróżniania istotnych zwężeń dużych tętnic wieńcowych (zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego w połączeniu z indukowanymi zaburzeniami czynności skurczowej) od izolowanego uszkodzenia mikrokrążenia wieńcowego (zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego bez zaburzeń czynności skurczowej) [180]. Wykazano, że rezerwa przepływu wieńcowego $\leq 1,91$ charakteryzuje się niezależną wartością prognostyczną w nadciśnieniu tętniczym [181, 182].

3.7.2. Naczynia krwionośne

3.7.2.1. Tętnice szyjne

Wykazano, że ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych dostarcza danych (pomiaru IMT i/lub stwierdzenie obecności blaszek miażdżycowych) pozwalających przewidywać występowanie udarów mózgu i zawałów serca niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [51, 183–186]. Dotyczy to zarówno IMT na wysokości rozwidlenia tętnicy szyjnej (odzwierciedlającej głównie miażdżycę), jak i IMT w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej (odzwierciedlającej głównie przerost naczyń). Zależność między IMT w tętnicy szyjnej a incydentami sercowo-naczyniowymi ma charakter ciągły i określenie wartości progowej

wskazujące na duże ryzyko sercowo-naczyniowe jest dość arbitralne. Mimo że w wytycznych z 2007 r. przyjęto wartość IMT w tętnicy szyjnej $> 0,9$ mm jako zachowawczą miarę już występujących nieprawidłowości [2], wartość progowa w przypadku dużego ryzyka sercowo-naczyniowego była większa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku w badaniu *Cardiovascular Health Study*, jak i u osób w średnim wieku w badaniu *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA) (odpowiednio 1,06 i 1,16 mm) [184, 186]. Obecność blaszki miażdżycowej można zidentyfikować na podstawie $IMT \geq 1,5$ mm lub ogniskowego wzrostu IMT o 0,5 mm bądź 50% wartości IMT stwierdzonej w sąsiednim segmencie tętnicy szyjnej [187]. Mimo że obecność blaszki charakteryzuje się silną niezależną wartością predykcyjną w odniesieniu do występowania incydentów sercowo-naczyniowych [51, 183–185, 188], to występowanie blaszki niewiele wnosilo w stosunku do zwiększonej IMT w tętnicy szyjnej i odwrotnie w przewidywaniu incydentów sercowo-naczyniowych i reklasyfikacji pacjentów do innej kategorii ryzyka w badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) [185]. Autorzy niedawnego przeglądu systematycznego stwierdzili, że dodatkową wartość predykcyjną przesiewowej oceny tętnic szyjnych można zaobserwować głównie u bezobjawowych osób z grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego [189].

3.7.2.2. Prędkość fali tętna

Wzrost sztywności dużych tętnic i zjawisko odbicia fali tętna zidentyfikowano jako najważniejsze patofizjologiczne wyznaczniki zwiększającego się rozpowszechnienia ISH oraz wzrostu ciśnienia tętna wraz z wiekiem [190]. Referencyjną metodą oceny sztywności aorty jest pomiar PWV między tętnicą szyjną a tętnicą udową [138]. Mimo że zależność między sztywnością aorty a incydentami ma charakter ciągły, w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. zaproponowano wartość > 12 m/s jako zachowawczy wskaźnik istotnych zmian czynności aorty u pacjentów w średnim wieku z nadciśnieniem tętniczym [2]. W niedawnym stanowisku grupy ekspertów skorygowano tę wartość progową na 10 m/s [191], biorąc pod uwagę o 20% krótszą rzeczywistość odległość anatomiczną pokonywaną przez falę tętna w stosunku do bezpośrednio mierzonej odległości między tętnicą szyjną a tętnicą udową (tj. $0,8 \times 12$ m/s lub 10 m/s). Sztywność aorty wykazuje niezależną wartość predykcyjną w odniesieniu do występowania zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [192, 193]. Dodatkową wartość PWV wykraczającą poza tradycyjne czynniki ryzyka ujęte w skalach SCORE i Framingham oceniono ilościowo w wielu badaniach [51, 52, 194, 195]. Ponadto pomiar sztywności tętnic umożliwiał reklasyfikację znacznego odsetka pacjentów z grupy pośredniego ryzyka do grupy większego lub mniejszego ryzyka sercowo-naczyniowego [51, 195, 196].

3.7.2.3. Wskaźnik kostkowo-ramienny

Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) można mierzyć za pomocą automatycznych urządzeń lub z użyciem głowicy dopplerowskiej w trybie fali ciągłej i sfigmomanometru, za pomocą którego określa się BP. Mała wartość ABI (tj. $< 0,9$) wskazuje na PAD i zasadniczo zaawansowaną miażdżycę [197], ma wartość predykcyjną w odniesieniu do występowania incydentów sercowo-naczyniowych [198] oraz wiąże się z ok. 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i poważnych incydentów wieńcowych w porównaniu z łączną częstością występowania tych incydentów w każdej kategorii ryzyka w skali z Framingham [198]. Ponadto wyniki prospektywnej obserwacji wykazały, że nawet bezobjawowa PAD stwierdzona na podstawie małej wartości ABI wiązała się u mężczyzn z 10-letnią umieralnością i chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych sięgającą 20% [198, 199]. Ocena ABI jest jednak bardziej przydatna w celu wykrywania PAD u osób z dużym klinicznym prawdopodobieństwem choroby.

3.7.2.4. Inne metody

Pomiary IMT w tętnicy szyjnej, sztywności aorty lub ABI są racjonalnymi narzędziami identyfikacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast kilku innych metod, wykorzystywanych w badaniach naukowych do wykrywania naczyniowych powikłań narządowych nadciśnienia, nie można zalecić do stosowania w praktyce klinicznej. W tkance podskórnej uzyskanej podczas biopsji poślodka można mierzyć wzrost stosunku grubości ściany naczyniowej do światła naczynia w małych tętnicach. Te pomiary pozwalają wykazać wczesne zmiany w przebiegu cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego i mają one wartość predykcyjną w odniesieniu do chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [199–202], ale inwazyjność tej metody sprawia, że nie nadaje się ona do stosowania w codziennej praktyce. W badaniach prospektywnych potwierdzono również, że zwapnienia w tętnicach wieńcowych, oceniane ilościowo za pomocą tomografii komputerowej serca o dużej rozdzielczości, są wskaźnikiem predykcyjnym CVD i umożliwiają bardzo skuteczną restratyfikację bezobjawowych osób dorosłych do grupy umiarkowanego lub dużego ryzyka CVD [203, 204], ale ograniczona dostępność i duży koszt niezbędnego sprzętu stanowią poważny problem. Dysfunkcja śródbłonna pozwala na przewidywanie rokowania u pacjentów z różnymi CVD [205], chociaż dane dotyczące nadciśnienia tętniczego są wciąż dość nieliczne [206]. Ponadto techniki umożliwiające ocenę reaktywności śródbłonna są żmudne i czasochłonne, a często również inwazyjne.

3.7.3. Nerki

Rozpoznanie uszkodzenia nerek wywołanego przez nadciśnienie opiera się na stwierdzeniu upośledzonej czyn-

ności nerek i/lub wykryciu zwiększonego wydalania albumin z moczem [207]. Przewlekłą chorobę nerek klasyfikuje się na podstawie oszacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR), obliczanej z wykorzystaniem skróconego wzoru z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [208], wzoru Cockrofta-Gaulta, a ostatnio również wzoru opracowanego przez grupę *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) [209], który wymaga informacji na temat wieku, płci, rasy i stężenia kreatyniny w surowicy. Jeżeli eGFR wynosi < 60 ml/min/1,73 m², rozróżnia się trzy stopnie CKD: stopień 3. — jeżeli eGFR wynosi 30–60 ml/min/1,73 m², stopień 4. — jeżeli eGFR wynosi < 30 ml/min/1,73 m² oraz stopień 5. — jeżeli eGFR wynosi < 15 ml/min/1,73 m² [210]. Powyższe wzory ułatwiają wykrycie niewielkiego upośledzenia czynności nerek, kiedy stężenie kreatyniny w surowicy wciąż mieści się w zakresie wartości prawidłowych [211]. O upośledzeniu czynności nerek i wzroście ryzyka sercowo-naczyniowego można również wnioskować na podstawie stwierdzenia zwiększonego stężenia cystatyny C w surowicy [212]. Niewielki wzrost (o nie więcej niż 20%) stężenia kreatyniny w surowicy może niekiedy nastąpić, gdy rozpocznie się lub zintensyfikuje leczenie hipotensyjne, zwłaszcza za pomocą inhibitorów układu renina–angiotensyna (RAS), ale nie należy traktować tego jako objawu postępującego pogorszenia czynności nerek. U nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (zwłaszcza kobiet ze stanem przedrzucawkowym) często obserwuje się hiperurykemię i wykazano, że koreluje ona z zmniejszeniem przepływu krwi przez nerki oraz stwardnieniem nerek [213].

Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy lub zmniejszenie eGFR wskazuje na upośledzenie czynności nerek, natomiast stwierdzenie zwiększonego wydalania albumin lub białka z moczem wskazuje zasadniczo na uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka. Wykazano, że mikroalbuminuria pozwala przewidywać rozwój jawnej nefropatii u pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i typu 2 [214], natomiast obecność jawnego białkomoczu wskazuje zasadniczo na rozwiniętą miąższową chorobę nerek [215]. U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem oraz u osób z nadciśnieniem bez cukrzycy mikroalbuminuria, nawet poniżej zwykle przyjmowanych wartości progowych [216], pozwala przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [217–225]. W kilku badaniach opisano ciągłą zależność między umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, a stosunkiem stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu $> 3,9$ mg/g u mężczyzn i $> 7,5$ mg/g u kobiet [224, 226]. Zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych na cukrzycę współistnienie zwiększonego wydalania białka z moczem i zmniejszonej eGFR wskazuje na większe ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych niż każda z tych nieprawidłowości oddzielnie, a więc te czynniki ryzyka są niezależne, a ich oddziaływanie się kumuluje [227, 228].

Arbitralną wartością progową określającą mikroalbuminurię zdefiniowano jako 30 mg/g kreatyniny [228].

Podsumowując, upośledzona czynność nerek u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym, na którą wskazuje każda z wyżej wspomnianych nieprawidłowości, jest bardzo silnym i częstym wskaźnikiem predykcijnym przyszłych incydentów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [218, 229–233]. Dlatego też zaleca się, aby u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem oceniać eGFR oraz wykonywać badanie w kierunku mikroalbuminurii w pojedynczej próbce moczu.

3.7.4. Badanie dna oczu

Tradycyjny system klasyfikacji retinopatii nadciśnieniowej na podstawie badania dna oczu opiera się na pionierskiej pracy Keitha, Wagenera i Barkera z 1939 r., a jego znaczenie prognostyczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zostało udokumentowane [234]. Retinopatia stopnia III (krwawienia do siatkówki, mikrotętniaki, wysięki twarde, ogniska waty) i stopnia IV (objawy retinopatii stopnia III oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i/lub plamki żółtej) wskazują na ciężką retinopatię nadciśnieniową, która charakteryzuje się dużą wartością predykcijną w odniesieniu do umieralności [234, 235]. Zmiany stopnia I (ogniskowe lub uogólnione zwężenie tętniczek) i stopnia II (objaw skrzyżowania lub Gunna, czyli ucisk żył przez stwardniałe tętniczki siatkówki) wskazują na wczesne stadium retinopatii nadciśnieniowej, a opisywana wartość predykcyjna tych zmian w odniesieniu do umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest kontrowersyjna i zasadniczo mniejsza [236, 237]. Większość z tych analiz przeprowadzono, opierając się na fotografiach siatkówki interpretowanych przez okulistów, co jest metodą bardziej czułą niż badanie dna oczu wykonywane przez lekarzy ogólnych [238]. Istnieją również zastrzeżenia dotyczące powtarzalności oceny retinopatii o nasileniu odpowiadającym zmianom stopni I oraz II, ponieważ nawet w przypadku doświadczonych badaczy stwierdzano dużą zmienność między obserwatorami i zmienność ocen dokonywanych przez tego samego obserwatora (w przeciwieństwie do zaawansowanej retinopatii nadciśnieniowej) [239, 240].

Zależność między kalibrem naczyń siatkówki a przyszłymi incydentami udarów oceniono w przeglądzie systematycznym i metaanalizie danych uzyskanych u poszczególnych uczestników: większy kaliber żyłek siatkówki pozwalał przewidywać udary, natomiast kaliber tętniczek siatkówki nie wykazywał związku z występowaniem udarów mózgu [241]. Zwężenie tętniczek i żyłek siatkówki, podobnie do rozrzedzenia naczyń włosowatych w innych łożyskach naczyniowych [242, 243], może być wczesną nieprawidłowością strukturalną w przebiegu nadciśnienia tętniczego, ale należy jeszcze określić jego dodatkową wartość w identyfikacji pacjentów zagrożonych innymi rodzajami powikłań narządowych [243, 244]. Stosunek wielkości tętniczek do żyłek siatkówki pozwalał przewidywać występowanie udarów mózgu i chorobowość

Tabela 12. Wartość predykcyjna, dostępność, powtarzalność i efektywność kosztowa niektórych wskaźników powikłań narządowych

Wskaźnik/metoda	Wartość predykcyjna w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego	Dostępność	Powtarzalność	Efektywność kosztowa
Elektrokardiografia	+++	++++	++++	++++
Echokardiografia z oceną doplerowską	++++	+++	+++	+++
Oszacowana filtracja kłębuszkowa	+++	++++	++++	++++
Mikroalbuminuria	+++	++++	++	++++
IMT w tętnicy szyjnej lub obecność blaszki miażdżycowej	+++	+++	+++	+++
Szywność tętnic (prędkość fali tętna)	+++	++	+++	+++
Wskaźnik kostkowo-ramienny	+++	+++	+++	+++
Badanie dna oczu	+++	++++	++	+++
Pomiary dodatkowe				
Wskaźnik zwapnień w tętnicach wieńcowych	++	+	+++	+
Dysfunkcja śródbłonna	++	+	+	+
Udary lakunarne/zmiany w istocie białej	++	+	+++	+
Rezonans magnetyczny serca	++	+	+++	++

Ocena w skali od + do +++++; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej

z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale istnieje krytyczny pogląd, że jednoczesne zmiany średnicy żyłek również mogą wpływać na ten stosunek. Ponadto wymogi metodologiczne (digitalizacja fotografii, potrzeba centralnego ośrodka odczytującego) uniemożliwiły powszechne zastosowanie tej metody w praktyce klinicznej [245–248]. Obecnie trwa weryfikacja nowych metod oceny stosunku grubości ściany do wielkości światła tętniczek siatkówki, które umożliwiają bezpośrednie pomiary przebudowy naczyń we wczesnych i późniejszych stadiach choroby nadciśnieniowej [249].

3.7.5. Mózg

Nadciśnienie tętnicze, niezależnie od dobrze znanego wpływu na występowanie jawnych klinicznie udarów mózgu, wiąże się również z ryzykiem bezobjawowego uszkodzenia mózgu wykrywanego za pomocą MRI, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku [250, 251]. Najczęstszymi typami zmian w mózgu są obszary hiperintensywności w istocie białej, które można wykryć u niemal wszystkich osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem [250], chociaż ich nasilenie jest zmienne, oraz nieme klinicznie zawały mózgu, z których znaczna większość jest mała i umiejscowiona głęboko (zawały lakunarne) i których częstość występowania wynosi 10–30% [252]. Innym typem zmian, poznany później, są mikrokrwawienia, które obserwuje się u ok. 5% osób. Obszary hiperintensywności w istocie białej i nieme klinicznie zawały mózgu wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, pogorszeniem czynności poznawczej i otępieniem [250, 252–254]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej CVD wykazano za pomocą MRI, że nieme klinicznie zmiany naczyniopochodne w mózgu są

nawet częstsze (44%) niż subkliniczne uszkodzenie serca (21%) i nerek (26%), a ponadto często występują one u osób, u których nie stwierdza się innych powikłań narządowych nadciśnienia [255]. Kwestie dostępności i kosztu uniemożliwiają powszechne wykorzystywanie MRI do oceny pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, ale obszarów hiperintensywności w istocie białej i niemych klinicznie zawałów mózgu należy poszukiwać u wszystkich osób z nadciśnieniem i zaburzeniami neurologicznymi, zwłaszcza z zaburzeniami pamięci [255–257]. Ponieważ zaburzenia czynności poznawczej u osób w podeszłym wieku przynajmniej częściowo wiążą się z nadciśnieniem tętniczym [258, 259], odpowiednie testy do oceny czynności poznawczych mogą być wykorzystywane w ramach oceny klinicznej pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem.

3.7.6. Wartość kliniczna i ograniczenia

W tabeli 12 podsumowano metody wykrywania powikłań narządowych pod względem wartości predykcyjnej w odniesieniu do występowania incydentów sercowo-naczyniowych, dostępności, powtarzalności i efektywności kosztowej. Zalecane strategie poszukiwania powikłań narządowych podsumowano w tabeli na stronie 52.

3.7.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących poszukiwania bezobjawowych powikłań narządowych, chorób układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek

Patrz tabela „Poszukiwanie bezobjawowych powikłań narządowych, chorób układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek” na stronie 52.

Poszukiwanie bezobjawowych powikłań narządowych, chorób układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Serce			
U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się EKG w celu wykrycia LVH, powiększenia lewego przedsionka, zaburzeń rytmu serca lub współistniejącej choroby serca	I	B	[149, 150, 151, 154]
U wszystkich pacjentów, u których dane z wywiadów lub badania przedmiotowego wskazują na istotne zaburzenia rytmu serca, należy rozważyć długoterminowe monitorowanie EKG, a w przypadku podejrzenia zaburzeń rytmu serca wywołanych wysiłkiem fizycznym elektrokardiograficzną próbę wysiłkową	IIa	C	–
Należy rozważyć echokardiografię w celu dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i potwierdzenia elektrokardiograficznego rozpoznania LVH, powiększenia lewego przedsionka lub współistniejącej choroby serca, jeżeli podejrzewa się obecność tych schorzeń	IIa	B	[156, 158, 160, 163, 164]
Jeżeli wywiady wskazują na niedokrwienie mięśnia sercowego, zaleca się elektrokardiograficzną próbę wysiłkową, a jeżeli jej wynik jest dodatni lub niejednoznaczny, to zaleca się obrazowanie obciążeniowe (echokardiografia obciążeniowa, obciążeniowe obrazowanie serca za pomocą MRI lub scyntygrafia perfuzyjna)	I	C	–
Tętnice			
Należy rozważyć ultrasonografię tętnic szyjnych w celu wykrycia przerostu naczyń lub bezobjawowej miażdżycy, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku	IIa	B	[51, 183–185, 188]
Należy rozważyć pomiar PWV między tętnicą szyjną a udową w celu wykrycia wzrostu sztywności dużych tętnic	IIa	B	[51, 138, 192–195]
Należy rozważyć pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego w celu wykrycia PAD	IIa	B	[198, 199]
Nerki			
U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR ^c	I	B	[228, 231, 233]
U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaleca się ocenę wydalania białka z moczem za pomocą testu paskowego	I	B	[203, 210]
Zaleca się ocenę mikroalbuminurii w pojedynczej próbce moczu i wyrażenie jej w postaci stosunku stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu	I	B	[222, 223, 225, 228]
Dno oczu			
Należy rozważyć badanie siatkówki u pacjentów z trudnym do kontroli lub opornym nadciśnieniem w celu wykrycia krwawień, ognisk wysięku i obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym	IIa	C	–
Nie zaleca się badania siatkówki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem bez cukrzycy, z wyjątkiem osób młodych	III	C	–
Mózg			
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i pogorszeniem czynności poznawczej można rozważyć obrazowanie mózgu za pomocą MRI lub tomografii komputerowej w celu wykrycia niemych klinicznie zawałów mózgu, zawałów lakunarnych, mikrokrwawień i zmian w istocie białej	IIb	C	–

EKG — elektrokardiogram; GFR — filtracja kłębuszkowa; LVH — przerost lewej komory; MRI — rezonans magnetyczny; PAD — choroba tętnic obwodowych; PWV — prędkość fali tętna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cObecnie zaleca się stosowanie wzoru MDRD, ale nowe metody, takie jak wzór CKD-EPI, mogą zwiększać dokładność tej oceny

3.8. POSZUKIWANIE WTÓRNYCH POSTACI NADCIŚNIENIA

Swoistą, potencjalnie odwracalną przyczynę wzrostu BP można wykryć u stosunkowo niewielkiego odsetka dorosłych pacjentów z nadciśnieniem. Ponieważ jednak łączna czę-

stość występowania nadciśnienia jest duża, wtórne postaci nadciśnienia mogą w sumie występować u wielu milionów osób na całym świecie. Jeżeli przeprowadzi się odpowiednią diagnostykę i zastosuje właściwe leczenie, to u pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia możliwe jest jego wyle-

Tabela 13. Kliniczne wskazania do diagnostyki i postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia wtórnych postaci nadciśnienia

Częste przyczyny	Wskazania kliniczne			Diagnostyka	
	Wywiady	Badanie przedmiotowe	Badania dodatkowe	Badania pierwszego rzutu	Badania uzupełniające/potwierdzające
Mięszkowa choroba nerek	Wywiady zakażenia lub niedrożności dróg moczowych, krwimocz, nadużywanie leków przeciwbólowych, wielotorbielowatość nerek w wywiadach rodzinnych	Nieprawidłowe masy w jamie brzusznej (w przypadku wielotorbielowatości nerek)	Obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu, zmniejszona GFR	Ultrasonografia nerek	Szczegółowa diagnostyka choroby nerek
Zwężenie tętnicy nerkowej	Dysplazja włóknisto-mięśniowa: nadciśnienie o wczesnym początku (zwłaszcza u kobiet) Zwężenie o etiologii miażdżycowej: nadciśnienie o nagłym początku, nasilenie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia, nagły obrzęk płuc	Szmer naczyniowy w jamie brzusznej	Różnica długości nerek > 1,5 cm (ultrasonografia nerek), szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w odpowiedzi na inhibitory układu RAA)	Ultrasonografia podwójna (<i>duplex Doppler</i>) nerek	Angiografia MRI, spiralna CT, inwazyjna cyfrowa angiografia subtrakcyjna
Pierwotny hiperaldosteronizm	Oslabienie mięśni, wywiady rodzinne nadciśnienia o wczesnym początku i incydentów naczyniowo-mózgowych w wieku < 40 lat	Zaburzenia rytmu serca (w przypadku ciężkiej hipokaliemii)	Hipokaliemia (samoistna lub wywołwana przez diuretyki), przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu	Wskaźnik aldosteronowo-reninowy w wystandaryzowanych warunkach (skorygowanie hipokaliemii i odstawienie leków wpływających na układ RAA)	Potwierdzające badania hormonalne (doustne lub dożylnie obciążenie sodem, test hamowania fludrokortyzonem lub test z kaptopilem), CT nadnerczy, cewnikowanie żył nadnerczowych
Rzadkie przyczyny					
Guz chromochłonny	Napadowe nadciśnienie lub przełom nadciśnieniowy nałożony na utrwalone nadciśnienie; bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i bladeść skóry; guz chromochłonny w wywiadach rodzinnych	Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłóknikowości (plamy kawowe, nerwiakowłókniaki)	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	Oznaczenie frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu lub wolnych metoksykatecholamin w osoczu	CT lub MRI jamy brzusznej i miednicy, scyntygrafia z MIBG znakowaną jodem-123, przesiewowe badania genetyczne w kierunku patogennych mutacji
Zespół Cushinga	Szybki przyrost masy ciała, poliuria, polidypsja, zaburzenia psychiczne	Typowa budowa ciała (otyłość centralna, twarz księżycowata, bawoli kark, czerwone rozstępy skórne, hirsutyzm)	Hiperglikemia	Dobowe wydalanie kortyzolu z moczem	Testy hamowania deksametazonem

CT — tomografia komputerowa; GFR — filtracja kłębuszkowa; MIBG — metajodobenzylguanidyna; MRI — rezonans magnetyczny; RAA — renina-angiotensyna-aldosteron

czenie lub przynajmniej poprawa kontroli BP i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W rezultacie rozsądne jest, aby u wszystkich pacjentów dokonywać prostej przesiewowej

oceny w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia. Może się ona opierać na wywiadach, badaniu przedmiotowym i rutynowych badaniach dodatkowych (tab. 9, 10, 13). Ponadto

na wtórną postać nadciśnienia może wskazywać znaczny wzrost BP, nagłe wystąpienie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia, słaba odpowiedź na leczenie hipotensyjne, a także nasilenie powikłań narządowych nieproporcjonalne do czasu trwania nadciśnienia. Jeżeli ta podstawowa ocena prowadzi do podejrzenia, że u pacjenta może występować wtórna postać nadciśnienia, mogą być potrzebne swoiste procedury diagnostyczne, które podsumowano w tabeli 13. Najlepiej byłoby, aby diagnostyka w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia, zwłaszcza w przypadkach podejrzenia nadciśnienia spowodowanego przyczynami endokrynologicznymi, była prowadzona w ośrodkach referencyjnych.

4. Podejście do leczenia

4.1. DOWODY PRZEMAWIAJĄCE ZA TERAPEUTYCZNYM ZNACZENIEM OBNIŻANIA PODWYŻSZONEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Dowody przemawiające za podawaniem leków hipotensyjnych w celu zmniejszenia ryzyka głównych klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych (zakończone i niezakończone zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolność serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych) u osób z nadciśnieniem tętniczym pochodzą z wielu RCT — w większości przypadków kontrolowanych placebo — które przeprowadzono w latach 1965–1995. Do metaanalizy tych badań [260] odniesiono się w wytycznych ESH/ESC z 2003 r. [1]. Dowody przemawiające za celowością leczenia hipotensyjnego pochodzą również z obserwacji, że uzyskana w następstwie obniżenia ciśnienia regresja powikłań narządowych, takich jak LVH i wydalanie białka z moczem, może się wiązać z redukcją częstości występowania zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów klinicznych [261, 262], chociaż te dowody są oczywiście pośrednie, ponieważ pochodzą z przeprowadzonych *post hoc* korelacyjnych analiz danych z randomizowanych badań.

Randomizowane próby kliniczne, w których ocenia się „twarde” sercowo-naczyniowe punkty końcowe, również mają jednak ograniczenia, które przedyskutowano we wcześniejszych wytycznych ESH/ESC [2]: 1) w celu ograniczenia liczby pacjentów potrzebnych do prób klinicznych często włącza się osoby z grupy dużego ryzyka (starszy wiek, współistniejące lub wcześniejsze choroby); oraz 2) ze względów praktycznych czas trwania kontrolowanych prób klinicznych jest z konieczności krótki (w najlepszym przypadku 3–6 lat, a średni czas do wystąpienia punktu końcowego wynosi tylko połowę tego czasu) — a więc zalecenia dotyczące interwencji prowadzonej przez całe życie opierają się na znacznego stopnia ekstrapolacji danych uzyskanych w ciągu okresów znacznie krótszych niż przewidywana długość życia większości pacjentów. Potwierdzenia poglądu, że korzyści

zmierzone w ciągu pierwszych kilku lat będą utrzymywały się przez znacznie dłuższy czas, dostarczają badania obserwacyjne prowadzone przez kilka dziesięcioleci [263].

Niżej przedstawione zalecenia są oparte na dostępnych dowodach z randomizowanych prób klinicznych i dotyczą zagadnień, które są ważne w praktyce medycznej: 1) kiedy należy rozpocząć farmakoterapię; 2) jaka jest docelowa wartość BP, która powinna być osiągnięta w trakcie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem na różnym poziomie ryzyka sercowo-naczyniowego; oraz 3) jak przedstawiają się kwestie metod terapeutycznych i wyboru leków u pacjentów z nadciśnieniem o różnej charakterystyce klinicznej.

4.2. KIEDY NALEŻY ROZPOCZYNAĆ FARMAKOTERAPIĘ HIPOTENSYJNĄ?

4.2.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], podobnie jak w wielu innych zaleceniach towarzystw naukowych [54, 55, 264], rekomenduje się stosowanie leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia nawet w przypadku niewystępowania innych czynników ryzyka lub powikłań narządowych, jeżeli postępowanie niefarmakologiczne okazało się nieskuteczne. To zalecenie dotyczyło również pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. W wytycznych z 2007 r. [2] zalecono również niższą wartość progową dla leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą, rozpoznaną CVD lub CKD i zaproponowano leczenie takich osób nawet wtedy, kiedy BP mieściło się u nich w zakresie wartości wysokich prawidłowych (130–139/85–89 mm Hg). Te zalecenia zostały powtórnie rozważone w dokumencie grupy roboczej ESH z 2009 r. [141] na podstawie szczegółowego przeglądu dostępnych dowodów [265]. Poniżej podsumowano wnioski sformułowane w aktualnych wytycznych.

4.2.2. Nadciśnienie 2. lub 3. stopnia i nadciśnienie 1. stopnia z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Randomizowane kontrolowane próby kliniczne wspomniane w punkcie 4.1, które dostarczyły jednoznacznych dowodów przemawiających za stosowaniem leczenia hipotensyjnego [260], przeprowadzono głównie u osób z SBP \geq 160 mm Hg lub DBP \geq 100 mm Hg, które obecnie byłyby klasyfikowane jako pacjenci z nadciśnieniem 2. lub 3. stopnia, ale obejmowałyby one również niektórych pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mimo pewnych trudności z odnośzeniem nowych klasyfikacji do starych prób klinicznych dowody przemawiające za farmakoterapią u osób ze znacznie podwyższonym BP lub u pacjentów z nadciśnieniem i dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym wydają się rozstrzygające. Podwyższone BP w znacznym stopniu wpływa na łączne ryzyko u tych chorych, a więc wymaga niezwłocznej interwencji.

4.2.3. Nadciśnienie 1. stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Dowody przemawiające za farmakoterapią u takich pacjentów są nieliczne, ponieważ żadna próba kliniczna nie odnosiła się swoiście do tego stanu. W niektórych z wcześniejszych prób klinicznych dotyczących „łagodnego” nadciśnienia postulowano inną klasyfikację nadciśnienia (opartą tylko na DBP) [266–268] lub obejmowały one pacjentów z grupy dużego ryzyka [268]. W nowszym badaniu *Felodipine Event Reduction (FEVER)* zamieniano leczenie stosowane wcześniej u pacjentów na terapię przypisywaną losowo, więc nie można było precyzyjnie określić stopnia nadciśnienia przed leczeniem, a ponadto badanie to obejmowało osoby zarówno z powikłanym, jak i niepowikłanym nadciśnieniem [269]. Dalsze analizy danych z badania *FEVER* potwierdziły ostatnio istotną korzyść z bardziej intensywnego obniżania BP po wyłączeniu wszystkich pacjentów z uprzednio rozpoznaną CVD lub cukrzycą, a także wśród chorych, u których SBP w momencie randomizacji było mniejsze od mediany w całej badanej populacji (153 mm Hg) [270]. Ponieważ w momencie randomizacji wszyscy pacjenci otrzymywali tylko 12,5 mg hydrochlorotiazidu dziennie, prawdopodobne jest, że gdyby te osoby były nieleczone, to ich SBP mieściłoby się w przedziale definiującym nadciśnienie 1. stopnia lub byłoby bliskie tym wartościom. W sumie w kilku próbach klinicznych wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu wśród pacjentów z grupy małego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (10-letnia częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych 8–16%) z początkowymi wartościami BP bliskimi nadciśnieniu 1. stopnia, nawet jeśli niemierzczącymi się dokładnie w zakresie definiującym ten stopień [266, 267, 270]. Również w niedawnej metaanalizie przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* (2012-CD006742), ograniczonej do pacjentów ściśle spełniających kryteria nadciśnienia 1. stopnia z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym, stwierdzono trend w kierunku zmniejszenia częstości występowania udaru w grupie aktywnie leczonej. Jednak bardzo mała liczba osób, które pozostały w analizie (połowa pacjentów z pozycji piśmiennictwa [266] i [267]), spowodowała, że możliwości uzyskania istotności statystycznej stały się problematyczne.

W innych niedawnych wytycznych także zwrócono uwagę na niewielką liczbę danych odnoszących się do leczenia nadciśnienia 1. stopnia [271], zalecając leczenie tylko po potwierdzeniu nadciśnienia za pomocą ABPM i ograniczając wskazania do terapii wśród pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia do osób z powikłaniami narządowymi lub dużym łącznym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyższość systematycznego niestosowania leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha i pozbawiania ich w ten sposób możliwych korzyści z tej terapii jest jednak nieudowodniona. Dalsze argumenty przemawiające

za leczeniem nawet pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym są następujące: 1) wstrzymywanie się z rozpoczęciem terapii prowadzi do wzrostu łącznego ryzyka, a duże ryzyko często nie może zostać całkowicie odwrócone poprzez leczenie [272]; 2) obecnie istnieje wiele bezpiecznych leków hipotensyjnych i leczenie może być indywidualizowane w sposób zwiększający jego skuteczność i tolerancję; oraz 3) wiele leków hipotensyjnych nie jest już objętych ochroną patentową, a więc są tanie, co zapewnia dobry stosunek kosztów do korzyści.

4.2.4. Izolowane nadciśnienie skurczowe u osób młodych

U pewnej liczby zdrowych młodych mężczyzn w pomiarach na tętnicy ramiennej stwierdza się podwyższone wartości SBP (> 140 mm Hg), natomiast prawidłowe wartości DBP (< 90 mm Hg). Jak wspomniano w części 3.1, u tych osób ciśnienie centralne jest czasami prawidłowe. Nie ma dowodów, że odnoszą one korzyści z leczenia hipotensyjnego, a z kolei istnieją perspektywne dane, że ten stan niekoniecznie prowadzi do nadciśnienia skurczowego/rozkurczowego [142]. Na podstawie obecnie dostępnych dowodów tym młodym osobom można przekazać jedynie zalecenia dotyczące stylu życia, ale ponieważ dostępne dane są nieliczne i kontrowersyjne, należy tych pacjentów objąć ścisłą obserwacją.

4.2.5. Nadciśnienie 1. stopnia u osób w podeszłym wieku

Mimo że w wytycznych ESH/ESH z 2007 r. i innych zaleceniach rekomenduje się leczenie pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia niezależnie od wieku [2, 273], zauważono, że wszystkie próby kliniczne, w których wykazano korzyści z terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku, przeprowadzono u pacjentów z SBP \geq 160 mm Hg (nadciśnienie 2. lub 3. stopnia) [141, 265].

4.2.6. Ciśnienie wysokie prawidłowe

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] zaproponowano rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej, kiedy BP mieści się w zakresie ciśnienia wysokiego prawidłowego (130–139/85–89 mm Hg), u pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka z powodu występowania cukrzycy, CVD lub choroby nerek. W stanowisku z 2009 r. zauważono jednak, że dowody przemawiające za taką wczesną interwencją są nieliczne [141, 265]. W przypadku cukrzycy są one ograniczone do: 1) małego badania *Appropriate Blood Pressure in Diabetes (ABCD)* u pacjentów „normotensyjnych”, w którym definicja normotonii była nietypowa (SBP < 160 mm Hg), korzyść z leczenia stwierdzono jedynie w odniesieniu do jednego z kilku drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych [274]; oraz 2) analiz

podgrup w 2 próbach klinicznych [275, 276], w których wyniki uzyskane u pacjentów „normotensyjnych” (z których wielu było leczonych) opisano jako nieróżniące się istotnie od wyniku uzyskanych u osób z „nadciśnieniem” (na podstawie testu jednorodności). Ponadto w 2 badaniach u chorych ze stanem przedcukrzycowym lub zespołem metabolicznym, u których na początku obserwacji stwierdzano ciśnienie wysokie prawidłowe, podawanie ramiprilu lub walsartanu nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [277, 278].

Spośród 2 prób klinicznych, w których wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebyciu udaru mózgu, jedno badanie obejmowało tylko 16% osób normotensyjnych [279], natomiast w subanalizie drugiego z tych badań stwierdzono, że istotne korzyści były ograniczone do pacjentów, u których SBP na początku obserwacji wynosiło ≥ 140 mm Hg (przy czym większość osób otrzymywała już leki hipotensyjne na początku obserwacji) [280]. W przeglądzie kontrolowanych placebo prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z CHD wykazano rozbieżne wyniki w różnych badaniach [265].

W większości tych prób klinicznych preparaty przypisywane w sposób losowy dołączano do uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych, a więc niewłaściwe jest klasyfikowanie tych pacjentów jako normotensyjnych [265]. To zastrzeżenie odnosi się także do niedawnych dużych metaanaliz, w których wykazywano korzyści z leczenia hipotensyjnego również u osób z SBP na początku obserwacji powyżej lub poniżej 140 mm Hg, ponieważ ogromna większość tych pacjentów uczestniczyła w próbach klinicznych, w których leki hipotensyjne stosowano już w momencie rozpoczęcia badania [281–284]. To prawda, że w 2 badaniach wykazano, że podawanie przez kilka lat leków hipotensyjnych osobom z ciśnieniem wysokim prawidłowym może opóźnić progresję do nadciśnienia [285, 286], ale nadal nie udowodniono, jak długo utrzymuje się korzyść z tej wczesnej interwencji, czy może ona również opóźnić występowanie incydentów klinicznych i czy jest ona efektywna kosztowo.

4.2.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej

Zalecenia dotyczące rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej podsumowano na rycinie 2 oraz w poniższej tabeli.

Rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii — po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi	I	A	[260, 265, 284]
Obniżanie BP za pomocą leków hipotensyjnych zaleca się również wtedy, kiedy łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże z powodu powikłań narządowych, cukrzycy, CVD lub CKD, nawet jeżeli ciężkość nadciśnienia odpowiada tylko 1. stopniowi	I	B	[260, 284]
Rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej należy również rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia i małym lub umiarkowanym ryzykiem, kiedy BP mieści się w tym zakresie podczas kilku wizyt lub jest podwyższone wg kryteriów dla pomiaru ambulatoryjnego oraz pozostaje w tym zakresie mimo odpowiednio długiego okresu leczenia za pomocą zmian stylu życia	Ila	B	[266, 267]
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym farmakoterapię zaleca się, kiedy SBP wynosi ≥ 160 mm Hg	I	A	[141, 265]
Farmakoterapię hipotensyjną można również rozważyć u osób w podeszłym wieku (przynajmniej u osób w wieku < 80 lat), jeżeli SBP wynosi 140–159 mm Hg, pod warunkiem że leczenie hipotensyjne jest dobrze tolerowane	Ilb	C	–
Dopóki nie zostaną uzyskane niezbędne dowody, nie zaleca się rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u osób z BP wysokim prawidłowym	III	A	[265]
Brak dowodów nie pozwala również na zalecenie rozpoczynania farmakoterapii hipotensyjnej u młodych pacjentów z izolowanym podwyższeniem SBP w tętnicy ramiennej, ale te osoby wymagają ścisłej obserwacji i zaleceń dotyczących stylu życia	III	A	[142]

BP — ciśnienie tętnicze; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe (SBP 130–139 lub DBP 85–89)	Nadciśnienie 1. stopnia (SBP 140–159 lub DBP 90–99)	Nadciśnienie 2. stopnia (SBP 160–179 lub DBP 100–109)	Nadciśnienie 3. stopnia (SBP \geq 180 lub DBP \geq 110)
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej BP	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia przez kilka tygodni Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel < 140/90)
1–2 czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Bez interwencji dotyczącej BP 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia przez kilka tygodni Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia przez kilka tygodni Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel < 140/90)
\geq 3 czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Bez interwencji dotyczącej BP 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia przez kilka tygodni Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel < 140/90)
Powikłania narządowe, CKD 3. stopnia lub cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Bez interwencji dotyczącej BP 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel < 140/90)
Objawowa CVD, CKD \geq 4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/czynnikami ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Bez interwencji dotyczącej BP 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Leki hipotensyjne (cel < 140/90) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany stylu życia Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel < 140/90)

Rycina 2. Wprowadzanie zmian stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej. Przedstawiono również docelowe wartości ciśnienia tętniczego (BP). W części 6.6 omówiono dowody wskazujące, że u chorych na cukrzycę optymalne docelowe ciśnienie rozkurczowe (DBP) wynosi 80–85 mm Hg. U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym farmakoterapię należy rozważyć w przypadku podwyższonych wartości ciśnienia w pomiarach pozagabinetowych (nadciśnienie zamaskowane). W części 4.2.4 omówiono kwestię braku dowodów, które przemawiałyby za farmakoterapią u młodych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

4.3. DOCELOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO PODCZAS LECZENIA

4.3.1. Zalecenia zawarte w poprzednich wytycznych

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], podobnie jak i w innych wytycznych, zalecono dwie różne docelowe wartości BP podczas leczenia, a mianowicie < 140/90 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem z grupy małego i umiarkowanego ryzyka oraz < 130/80 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka (z cukrzycą, chorobą naczyniowo-mózgową, CVD lub chorobą nerek). Później w europejskich wytycznych dotyczących prewencji CVD (*European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*) zalecono docelowe BP < 140/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą [50]. Uważana analiza dostępnych dowodów [265] prowadzi jednak do weryfikacji niektórych z tych zaleceń [141], co szczegółowo omówiono poniżej.

4.3.2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z grupy małego i umiarkowanego ryzyka

W 3 próbach klinicznych [266, 268, 269] zmniejszenie SBP < 140 mm Hg w porównaniu z grupą kontrolną, w której SBP wynosiło > 140 mm Hg, wiązało się z istotną redukcją częstości występowania niepomysłnych sercowo-naczyniowych wyników terapii. Mimo że w 2 z tych prób klinicznych [268, 269] ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie mniej intensywnie leczonej mieściło się w zakresie dużego ryzyka (10-letnia chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych > 20%), niedawna subanaliza danych z badania FEVER wykazała, że w ciągu 10 lat nastąpiło zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w związku z obniżeniem SBP do 137 mm Hg w porównaniu ze 142 mm Hg u pacjentów bez CVD i cukrzycy, u których ryzyko sercowo-naczyniowe wynosiło ok. 11% w grupie bardziej intensywnego leczenia oraz ok. 17% w grupie mniej intensywnego leczenia [270].

4.3.3. Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku

W żadnej z wielu randomizowanych prób klinicznych, w których oceniano terapię hipotensyjną u pacjentów w podeszłym wieku (w tym 1 badania u osób z nadciśnieniem w wieku ≥ 80 lat) [287] i wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie BP, średnie uzyskane SBP nigdy nie wynosiło < 140 mm Hg [265]. Z kolei w 2 niedawno przeprowadzonych japońskich próbach klinicznych, w których porównywano bardziej i mniej intensywne obniżanie BP, nie stwierdzono korzyści z redukcji SBP do odpowiednio 136 i 137 mm Hg w porównaniu z 145 i 142 mm Hg [288, 289]. Z kolei w analizie podgrupy pacjentów w podeszłym wieku w badaniu FEVER wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie SBP tuż poniżej 140 mm Hg (w porównaniu ze 145 mm Hg) [270].

4.3.4. Pacjenci z grupy dużego ryzyka

W krytycznej rewizji wytycznych ESH/ESC dokonanej w 2009 r. [141] wykorzystano wyniki wyczerpującego przeglądu dowodów z RCT [265], w którym wykazano, że zawarte we wcześniejszych wytycznych [2] zalecenie obniżania ciśnienia tętniczego do $< 130/80$ mm Hg u pacjentów z cukrzycą lub CVD bądź chorobą nerek w wywiadach nie znajduje potwierdzenia w dowodach z RCT.

4.3.4.1. Cukrzyca

Obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych: 1) u osób z cukrzycą włączonych do wielu prób klinicznych [270, 275, 290–292]; 2) w 2 próbach klinicznych, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy na cukrzycę [276, 293]; oraz 3) w niedawno przeprowadzonej metaanalizie [294]. W 2 próbach klinicznych [290, 293] zaobserwowano korzyści wynikające z redukcji DBP do 80–85 mm Hg, natomiast w żadnej próbie klinicznej nie zmniejszono SBP < 130 mm Hg. Jedyną próbą kliniczną u pacjentów z cukrzycą, w której uzyskano SBP tuż poniżej 130 mm Hg w grupie bardziej intensywnego leczenia, było badanie ABCD u osób „normotensyjnych”, bardzo mała próba kliniczna, w której nie stwierdzono zgodnego zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (będących w tym badaniu jedynie drugorzędowym punktem końcowym) [274]. W znacznie większym badaniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), które wprawdzie miało nieco zbyt małą moc statystyczną, nie udało się stwierdzić istotnej redukcji częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych wśród chorych na cukrzycę, u których SBP obniżono do średnio 119 mm Hg, w porównaniu z pacjentami z SBP, u których SBP wynosiło średnio 133 mm Hg [295].

4.3.4.2. Pacjenci po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym

W 2 badaniach u pacjentów, którzy wcześniej przebyli incydent naczyniowo-mózgowy [279, 296], intensywniejsze obniżanie ciśnienia tętniczego, mimo że wiązało się istotnym zmniejszeniem częstości występowania udarów mózgu i incydentów sercowo-naczyniowych, nie spowodowało redukcji średniego SBP < 130 mm Hg. W trzecim, znacznie większym badaniu nie stwierdzono różnicy w klinicznych wynikach terapii między pacjentami, u których uzyskano SBP równe 136 mm Hg lub 140 mm Hg [297]. Spośród kilku prób klinicznych przeprowadzonych u pacjentów po przebytych incydencie wieńcowym wartości SBP < 130 mm Hg osiągnięto dzięki bardziej intensywnemu leczeniu w 5 badaniach, ale kliniczne rezultaty terapii były w nich rozbieżne (istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w jednym badaniu [298], w drugiej próbie klinicznej znamiennej redukcja częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych przez jeden, ale nie przez drugi lek hipotensyjny [299], a w trzech pozostałych badaniach brak istotnej poprawy pod względem występowania „twardych” sercowo-naczyniowych punktów końcowych [300–302]).

4.3.4.3. Choroba nerek

U pacjentów z CKD, zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, cel leczenia jest dwojaki: 1) zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym (będącym najczęstszym powikłaniem CKD); oraz 2) prewencja lub opóźnienie dalszego pogorszenia czynności nerek lub wystąpienia niewydolności nerek. Niestety, dowody dotyczące docelowego BP u tych osób są nieliczne, a ich wartość dodatkowo zmniejszona przez niepewność dotyczącą względnej roli samego obniżenia BP oraz swoistych efektów działania inhibitorów RAS [303]. W 3 próbach klinicznych u pacjentów z CKD, niemal wyłącznie bez cukrzycy [304–306], wśród chorych przypisanych losowo do niższego docelowego SBP (125–130 mm Hg) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ESRD i zgonów w porównaniu z pacjentami losowo przypisanymi do wyższej wartości docelowej SBP (< 140 mm Hg). Dopiero podczas przedłużonej obserwacji po zakończeniu 2 z tych prób klinicznych stwierdzono trend w kierunku mniejszej częstości występowania incydentów, który był wyraźniejszy wśród osób z białkomoczem [307, 308]. Dwie duże próby kliniczne u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie dostarczają informacji na temat domniemyanych korzyści z dążenia do docelowego SBP < 130 mm Hg [309, 310], ponieważ średnie SBP uzyskane w grupach bardziej intensywnego leczenia wyniosło w tych badaniach odpowiednio 140 i 143 mm Hg. Jedynie w niedawno przeprowadzonym wielośrodkowym badaniu zaobserwowano redukcję częstości występowania incydentów nerkowych (zmniejszenie GFR lub wystąpienie ESRD) u dzieci przypisanych losowo

do docelowego BP < 50. centyla (w porównaniu z wartościami > 50. centyla) [311], ale te wartości u dzieci trudno porównywać z wartościami BP u osób dorosłych. Ponadto należy wziąć pod uwagę to, że w badaniu ACCORD, w którym eGFR na początku obserwacji mieściła się w zakresie wartości prawidłowych, bardziej intensywne obniżanie BP (do 119/67 mm Hg w porównaniu z 134/73 mm Hg) wiązało się z prawie 2-krotnym wzrostem liczby pacjentów, u których stwierdzono spadek eGFR do < 30 ml/min/1,73 m² [295]. Wreszcie w niedawno przeprowadzonych metaanalizach prób klinicznych, w których oceniano różne docelowe BP u pacjentów z CKD, nie wykazano jednoznacznych korzyści z uzyskiwania niższego docelowego BP pod względem występowania klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych lub nerkowych [312, 313].

4.3.5. „Im niżej tym lepiej” a hipoteza krzywej J

Koncepcja zakładająca, że „im niższe uzyskane SBP i DBP, tym lepsze kliniczne wyniki leczenia”, opiera się na wprost proporcjonalnej zależności między BP a występowaniem incydentów klinicznych, stwierdzanej co najmniej aż do SBP wynoszącego 115 mm Hg i DBP równego 75 mm Hg, którą opisano w dużej metaanalizie obejmującej milion osób bez CVD na początku obserwacji, obserwowanych następnie przez ok. 14 lat [3], co nie jest zwykłą sytuacją w próbach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego. W ramach tej koncepcji zakłada się, że zależność między BP a wynikami leczenia stwierdzana aż do najniższych wartości BP występuje również wtedy, kiedy różnice BP są wywołane przez farmakoterapię, a zależność występująca u pacjentów z CVD jest analogiczna do tej opisanej u osób bez powikłań sercowo-naczyniowych. Ze względu na brak prób klinicznych, w których oceniono by swoiście te niskie wartości SBP (patrz wyżej), jedyne dostępne dane przemawiające za koncepcją „im niżej tym lepiej” pochodzą z metaanalizy randomizowanych prób klinicznych. Wykazano w niej, że obniżenie SBP do średnio 126 mm Hg w porównaniu z 131 mm Hg wiązało się z takimi samymi proporcjonalnymi korzyściami jak obniżenie SBP do średnio 140 mm Hg w porównaniu z 145 mm Hg [281]. Oczywiście była to analiza *post hoc*, w której efekt losowego przydziału do grup został utracony, ponieważ w momencie randomizacji nie rozważano rozdzielania pacjentów do różnych kategorii BP. Wykazanie słuszności hipotezy „im niżej tym lepiej” jest również utrudnione przez to, że krzywa zależności między BP a niepożądanymi incydentami sercowo-naczyniowymi może ulegać spłaszczeniu przy niskich wartościach BP, więc wykazanie korzyści wymagałoby przeprowadzenia o wiele większych i dłużej trwających badań niż te, które są na razie dostępne. Jest to zgodne z półlogarytmicznym charakterem omawianej zależności stwierdzonym w badaniach obserwacyjnych [3], ale zarazem może nasuwać pytanie, czy niewielka dodatkowa korzyść jest warta tak znacznych wysiłków.

Alternatywna wobec koncepcji „im niżej tym lepiej” jest hipoteza krzywej J, zgodnie z którą korzyści z obniżania SBP lub DBP do bardzo małych wartości są mniejsze niż korzyści z bardziej umiarkowanego obniżania BP. Ta hipoteza pozostaje bardzo popularna z kilku przyczyn: 1) zdrowy rozsądek wskazuje na to, że musi istnieć jakaś progowa wartość BP, poniżej której przeżywalność się zmniejsza; 2) dane (pato)fizjologiczne wskazują, że istnieje dolna (a także górna) progowa wartość BP dla autoregulacji przepływu krwi w narządach oraz że ta wartość progowa może się zwiększać w przypadku choroby naczyń; oraz 3) wciąż spotyka się stary pogląd, zgodnie z którym podwyższone BP jest mechanizmem kompensacyjnym służącym zachowaniu czynności narządów „niezbędny” (*Essentials*) charakter nadciśnienia [314]. Właściwa ocena krzywej J wymaga randomizowanego porównania 3 docelowych wartości BP, czego dotychczas próbowano jedynie w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), ale u pacjentów z nadciśnieniem z grupy małego ryzyka i tylko w odniesieniu do docelowego DBP [290]. Ze względu na brak bezpośrednich dowodów sięgnięto po pośrednie podejście o charakterze obserwacyjnym, polegające na powiązaniu klinicznych wyników leczenia z uzyskanym BP. Przeanalizowano w ten sposób dane z wielu prób klinicznych, a uzyskane wyniki były przedmiotem niedawnego przeglądu [314]. W niektórych z tych analiz zanotowano, że krzywa J nie istnieje [280, 290, 315], natomiast wnioski z innych analiz przemawiają za jej istnieniem [316–319], chociaż w niektórych próbach klinicznych krzywą J obserwowano również wśród pacjentów otrzymujących placebo [320, 321]. Ponadto w 2 niedawno przeprowadzonych próbach klinicznych, w których oceniano mniej lub bardziej intensywne zmniejszanie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) za pomocą statyn również stwierdzono zależność między BP a niepożądanymi incydentami sercowo-naczyniowymi w kształcie krzywej J, chociaż protokoły tych badań nie obejmowały interwencji obniżających ciśnienie tętnicze [322, 323]. Podejście zastosowane do oceny krzywej J wygenerowało ważne hipotezy, ale ma również oczywiste ograniczenia: 1) powoduje zamianę badań randomizowanych w analizy o charakterze obserwacyjnym; 2) liczba pacjentów i incydentów w grupach najniższego BP jest zwykle bardzo mała; 3) u pacjentów w grupach najniższego BP początkowe ryzyko jest często zwiększone i mimo korekt statystycznych nie można wykluczyć odwrotnej zależności przyczynowo-skutkowej (*reverse causality*); oraz 4) wartości SBP i DBP, poniżej których ryzyko zaczyna się zwiększać, są bardzo różne w poszczególnych próbach klinicznych, nawet jeżeli początkowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest podobne [314]. W analizach dotyczących danych z niektórych prób klinicznych zauważono również, że krzywa J może istnieć dla incydentów wieńcowych, lecz nie dla udarów mózgu — ale nie była to zgodna obserwacja w różnych próbach

klinicznych [317, 318, 324–326]. Należy rozważyć, czy już początkowe duże ryzyko jest u tych pacjentów ważniejsze niż nadmierne obniżenie BP, czy też nie. Ograniczenia obecnego podejścia do oceny problemu krzywej J odnoszą się oczywiście również do metaanaliz tych badań [327]. Hipoteza krzywej J jest jednak ważnym zagadnieniem: ma ona uzasadnienie patofizjologiczne i zasługuje na ocenę we właściwie zaprojektowanej próbie klinicznej.

4.3.6. Dowody dotyczące docelowego ciśnienia tętniczego pochodzące z badań nad powikłaniami narządowymi

Interesujące byłoby uzyskanie wskazówek na temat docelowego BP z badań nad powikłaniami narządowymi, ale niestety takie informacje trzeba oceniać ostrożnie. Próby kliniczne, w których punktem końcowym są powikłania narządowe, często nie mają wystarczającej mocy statystycznej, aby można było dokładnie określić wpływ leczenia na kliniczne sercowo-naczyniowe wyniki terapii, a dostarczane przez te badania dane na temat zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych są podatne na wpływ przypadku. Na przykład, w badaniu obejmującym 1100 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy, których obserwowano przez 2 lata, wykazano redukcję częstości występowania elektrokardiograficznych cech LVH w grupie ściślej kontrolowanej BP (ok. 132/77 mm Hg) w porównaniu z mniej ściśle kontrolowaną BP (ok. 136/79 mm Hg) i stwierdzono równoległe zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (choć w badaniu wystąpiło tylko ok. 40 „twardych” klinicznych punktów końcowych) [328]. Z kolei w niedawno przeprowadzonym badaniu *Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention (ROADMAP)* [329] u chorych na cukrzycę wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania nowych przypadków mikroalbuminurii wśród intensywniej leczonych pacjentów (olmesartan vs. placebo), ale w bardziej intensywnie leczonej grupie stwierdzono również większą częstość występowania klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych [329]. Ze względu na małą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w obu tych próbach klinicznych prawdopodobnie zarówno zmniejszenie, jak i wzrost częstości ich występowania były przypadkowe. Ponadto, kiedy analiz dotyczących wpływu terapii na powikłania narządowe i incydenty kliniczne dokonuje się w dużych próbach klinicznych, to czasem powstają rozbieżności między tymi efektami: w badaniu *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives (LIFE)* regresja LVH wykazywała liniowy związek ze zmianami BP pod wpływem leczenia (im niżej, tym lepiej) [330], natomiast w tej samej próbie klinicznej zależność między uzyskanym BP a zakończonymi i niezakończonymi zgonem incydentami sercowo-naczyniowymi miała kształt krzywej J [319]. W badaniu *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination*

with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) najniższe BP osiągnięte w grupie skojarzonego leczenia ramipilem i telmisartanem wiązało się ze zmniejszeniem białkomoczu, ale jednocześnie z większym ryzykiem ostrej niewydolności nerek oraz podobnym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu ze stosowaniem jednego z tych leków [331]. Kliniczną istotność wywołanych terapią zmian w zakresie powikłań narządowych przedyskutowano w części 8.4.

4.3.7. Docelowe ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych, domowych i ambulatoryjnych

Nie ma na razie bezpośrednich dowodów z randomizowanych badań z oceną klinicznych wyników leczenia, które dotyczyłyby docelowego BP w pomiarach domowych lub podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia [332], chociaż istnieją pewne dane o tym, że różnice w porównaniu z BP w pomiarach klinicznych mogą nie być zbyt duże, jeżeli uzyska się skuteczne obniżenie BP mierzonego w gabinecie lub w przychodni [333]. Pomiar ciśnienia poza warunkami klinicznymi powinny być zawsze oceniane razem z pomiarami klinicznymi. Warto jednak zauważyć, że dostosowywanie leczenia hipotensyjnego z wykorzystaniem podobnego docelowego ciśnienia w pomiarach ambulatoryjnych lub domowych prowadziło do mniej intensywnej farmakoterapii bez istotnych różnic pod względem powikłań narządowych [334–336]. Mniejsze koszty leków w grupach leczonych na podstawie pomiarów BP poza warunkami klinicznymi były częściowo równoważone przez inne koszty w grupach, w których pomiarów BP dokonywano w warunkach domowych [335, 336].

4.3.8. Podsumowanie zaleceń dotyczących docelowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem

Zalecenia dotyczące docelowego ciśnienia tętniczego podsumowano na rycinie 2 oraz w tabeli na stronie 61.

5. Strategie leczenia

5.1. ZMIANY STYLU ŻYCIA

Odpowiednie zmiany stylu życia stanowią podstawę prewencji nadciśnienia tętniczego. Są one również ważne jako element leczenia, chociaż nigdy nie powinny opóźniać rozpoczęcia farmakoterapii u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Badania kliniczne dowodzą, że efekt hipotensyjny odpowiednio ukierunkowanych modyfikacji stylu życia może być równoważny efektem stosowania 1 leku hipotensyjnego [337], chociaż główną wadą postępowania niefarmakologicznego jest niski stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów w ciągu dłuższego okresu leczenia — a przewyciężenie tego problemu wymaga podejmowania specjalnych działań. Odpowiednie zmiany stylu życia mogą bezpiecznie i skutecznie opóźnić nadciśnienie lub zapobiegać jego wystąpieniu u osób bez

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
Docelowe SBP < 140 mm Hg:			
a) Zaleca się u pacjentów z grupy małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego	I	B	[266, 269, 270]
b) Zaleca się u pacjentów z cukrzycą	I	A	[270, 275, 276]
c) Należy rozważyć u pacjentów po przebyłym udarze mózgu lub TIA	Ila	B	[296, 297]
d) Należy rozważyć u pacjentów z chorobą wieńcową	Ila	B	[141, 265]
e) Należy rozważyć u pacjentów z cukrzycową lub niecukrzycową CKD	Ila	B	[312, 313]
U pacjentów w podeszłym wieku (< 80 lat) z SBP \geq 160 mm Hg uzyskano mocne dowody pozwalające zalecać obniżanie SBP do 140–150 mm Hg	I	A	[265]
U sprawnych (będących w dobrym stanie ogólnym) pacjentów w podeszłym wieku (< 80 lat) można rozważać docelowe SBP < 140 mm Hg, natomiast u osób w podeszłym wieku wykazujących cechy zespołu słabości (kruchości) docelowe SBP powinno być dostosowywane do indywidualnej tolerancji	IIb	C	–
U osób w wieku > 80 lat z początkowym SBP \geq 160 mm Hg zaleca się obniżanie SBP do 140–150 mm Hg, pod warunkiem że pacjent jest w dobrym stanie fizycznym i umysłowym	I	B	[287]
Zawsze zaleca się docelowe DBP < 90 mm Hg, z wyjątkiem chorych na cukrzycę, u których zaleca się DBP < 85 mm Hg; należy jednak uwzględnić, że wartości DBP 80–85 mm Hg są bezpieczne i dobrze tolerowane	I	A	[269, 290, 293]

CKD — przewlekła choroba nerek; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

nadciśnienia, opóźniać farmakoterapię lub pozwalać na jej uniknięcie u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia, a także powodować redukcję BP u tych osób, u których stosuje się już farmakoterapię, co umożliwi zmniejszenie liczby i dawek przyjmowanych leków hipotensyjnych [338]. Oprócz obniżania BP zmiany stylu życia przyczyniają się też do kontroli innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i stanów klinicznych [50].

Zalecane zmiany stylu życia o udowodnionej skuteczności pod względem redukcji BP obejmują: 1) ograniczenie spożycia soli; 2) ograniczenie spożycia alkoholu; 3) duże spożycie owoców i warzyw oraz stosowanie diety ubogotłuszczowej, a także innych rodzajów diet; 4) redukcję masy ciała i utrzymanie jej na odpowiednio zmniejszonym poziomie; oraz 5) systematyczny wysiłek fizyczny [339]. Ponadto należy nalegać na zaprzestanie palenia tytoniu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, a także dlatego, że wywiera ono ostry efekt presyjny, który może prowadzić do wzrostu BP w ciągu dnia w pomiarze ambulatoryjnym [340–342].

5.1.1. Ograniczenie spożycia soli

Uzyskano dowody przyczynowo-skutkowej zależności między spożyciem soli a wartością BP, a nadmierne spożycie soli może się przyczyniać do oporności nadciśnienia na leczenie. Mechanizmy wiążące spożycie soli ze wzrostem

BP obejmują zwiększenie objętości zewnątrzkomórkowej oraz wzrost obwodowego oporu naczyniowego, częściowo z powodu aktywacji układu współczulnego [343]. Zwykle spożycie soli w wielu krajach wynosi 9–12 g dziennie i wykazano, że jego zmniejszenie do ok. 5 g dziennie powoduje niewielkie (o 1–2 mm Hg) obniżenie SBP u osób normotensyjnych, natomiast wywiera nieco większy efekt (obniżenie SBP o 4–5 mm Hg) u osób z nadciśnieniem [339, 344, 345]. W populacji ogólnej zaleca się więc spożycie 5–6 g soli dziennie. Efekt ograniczenia spożycia sodu jest większy u osób rasy czarnej, osób starszych, a także u pacjentów z cukrzycą, zespołem metabolicznym lub CKD, a ograniczenie spożycia soli umożliwia redukcję liczby i dawek leków hipotensyjnych [345, 346]. Wpływ zmniejszenia spożycia soli na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych pozostaje niejasny [347–350], chociaż w długoterminowej obserwacji w badaniu *Trials of Hypertension Prevention* (TOHP) wykazano, że obniżenie spożycia soli wiązało się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [351]. Nie ma ponadto danych, które wskazywałyby, że zmniejszenie dużego lub umiarkowanego spożycia soli może przynosić szkody [352].

Skuteczna redukcja indywidualnego spożycia soli nie jest jednak łatwa. Należy zalecać unikanie dodawania soli podczas przygotowywania potraw, a także unikanie produktów o dużej zawartości soli. Populacyjne zmniejszenie

spożycia soli pozostaje priorytetem zdrowia publicznego, ale wymaga wspólnych działań przemysłu spożywczego, rządów i całych społeczeństw, ponieważ 80% spożywanej soli pochodzi z „ukrytych” źródeł. Obliczono, że zmniejszenie ilości soli zużywanej podczas procesów produkcji pieczywa, przetworzonych mięs, serów, margaryn i produktów zbożowych spowoduje zwiększenie liczby lat życia skorygowanych o zmianę jego jakości (*quality-adjusted life years*) [353].

5.1.2. Ograniczenie spożycia alkoholu

Zależność między spożyciem alkoholu a wartością BP i występowaniem nadciśnienia jest liniowa. Systematyczne spożywanie alkoholu zwiększa BP u leczonych pacjentów z nadciśnieniem [354]. Mimo że umiarkowane spożycie może nie być szkodliwe, zwiększenie spożycia z umiarkowanego do nadmiernego wiąże się zarówno ze wzrostem BP, jak i ryzyka udaru mózgu. Wpływ ograniczenia spożycia alkoholu na BP oceniono w badaniu *Prevention and Treatment of Hypertension Study* (PATHS). Po 6 miesiącach redukcja BP w grupie interwencji była o 1,2/0,7 mm Hg większa niż w grupie kontrolnej [355]. Nie przeprowadzono żadnych badań, które zaprojektowano by w celu oceny wpływu ograniczenia spożycia alkoholu na występowanie sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Mężczyznom z nadciśnieniem należy zalecać ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 20–30 g etanolu dziennie, a kobietom do nie więcej niż 10–20 g etanolu dziennie. Łączne tygodniowe spożycie alkoholu nie powinno przekraczać 140 g u mężczyzn i 80 g u kobiet.

5.1.3. Inne zmiany sposobu odżywiania się

Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zalecać spożywanie warzyw, ubogotłuszczowych produktów mlecznych, błonnika, produktów pełnoziarnistych i białka ze źródeł roślinnych, a także ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych oraz cholesterolu. Zaleca się również spożywanie świeżych owoców, chociaż w tej kwestii należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwagą, ponieważ niekiedy duża zawartość węglowodanów w owocach może sprzyjać przyrostowi masy ciała [339, 356]. W ostatnich latach zainteresowanie budzi zwłaszcza dieta typu śródziemnomorskiego. W kilku badaniach i metaanalizach stwierdzono, że ma ona ochronny wpływ na serce i naczynia [357, 358]. Pacjentom z nadciśnieniem należy zalecać spożywanie ryb co najmniej 2 razy w tygodniu, a spożycie owoców i warzyw powinno wynosić 300–400 g dziennie. Stwierdzono, że mleko sojowe obniżało BP w porównaniu z odtłuszczonym mlekiem krowim [359]. Modyfikacjom sposobu odżywiania powinny towarzyszyć inne zmiany stylu życia. U pacjentów z podwyższonym BP połączenie diety z badania *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) z wysiłkiem fizycznym i redukcją masy ciała spowodowało większe zmniejszenie BP i LVM w porównaniu z samą dietą DASH [360]. Jeżeli

chodzi o kawę, to w niedawnym przeglądzie systematycznym stwierdzono, że większość dostępnych badań (10 RCT i 5 badań kohortowych) była niewystarczającej jakości, aby można było sformułować jednoznaczne zalecenia i opowiedzieć się za spożywaniem lub przeciwko spożywaniu kawy w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego [361].

5.1.4. Redukcja masy ciała

Nadciśnienie tętnicze ściśle koreluje z nadmierną masą ciała [362], a w następstwie jej zmniejszenia dochodzi do obniżenia BP. W metaanalizie średnia redukcja SBP i DBP związana z przeciętnym zmniejszeniem masy ciała o 5,1 kg wyniosła odpowiednio 4,4 i 3,6 mm Hg [363]. Redukcję masy ciała zaleca się u pacjentów z nadciśnieniem i nadwagą lub otyłością w celu kontroli czynników ryzyka, ale u wielu z tych osób rozsądnym celem może być stabilizacja masy ciała. U pacjentów z jawną CVD dane obserwacyjne wskazują na gorsze rokowanie po zmniejszeniu się masy ciała. Wydaje się, że to samo dotyczy osób w podeszłym wieku. Utrzymywanie prawidłowej masy ciała (BMI ok. 25 kg/m²) i obwodu pasa (< 102 cm u mężczyzn i < 88 cm u kobiet) zaleca się u osób bez nadciśnienia tętniczego w celu zapobiegania nadciśnieniu oraz u pacjentów z nadciśnieniem w celu obniżenia BP. Warto jednak zauważyć, że optymalna wartość BMI jest niejasna ze względu na rozbieżne wyniki 2 dużych metaanaliz prospektywnych populacyjnych badań obserwacyjnych z oceną klinicznych wyników leczenia. W metaanalizie *Prospective Studies Collaboration* stwierdzono, że umieralność była najmniejsza w przypadku BMI wynoszącego ok. 22,5–25 kg/m² [364], natomiast z nowszej metaanalizy wynika, że umieralność była najmniejsza wśród osób z nadwagą [365]. Redukcja masy ciała może korzystnie wpływać na skuteczność leków hipotensyjnych i profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Podejście terapeutyczne do redukcji masy ciała powinno być wielodyscyplinarne i obejmować poradnictwo żywieniowe i systematyczny wysiłek fizyczny. Programy redukcji masy ciała nie są zbyt skuteczne i ich wpływ na BP może być przeszacowany. Ponadto krótkoterminowych wyników często nie udaje się utrzymać w ciągu dłuższego czasu. W przeglądzie systematycznym obejmującym pacjentów z cukrzycą [366] średnie zmniejszenie masy ciała po 1–5 latach wyniosło 1,7 kg. U osób ze stanem przedcukrzycowym połączenie interwencji żywieniowej ze zwiększeniem aktywności fizycznej umożliwiło redukcję masy ciała o 2,8 kg po roku oraz o 2,6 kg po 2 latach (w oryginale: „further 2.6 kg reduction”, ale to błąd — przyp. tłum.): mimo że nie był to zbyt imponujący efekt, wystarczył, aby spowodować zmniejszenie zapadalności na cukrzycę [367]. U pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 zamierzona redukcja masy ciała — jak wynika z badania *Action for Health in Diabetes* (AHEAD) — nie spowodowała redukcji częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a więc ogólna kontrola czynników

ryzyka jest prawdopodobnie ważniejsza niż samo obniżenie masy ciała. Redukcji masy ciała mogą również sprzyjać leki stosowane w terapii otyłości, takie jak orlistat, oraz w większym stopniu operacje bariatryczne, które, jak się wydaje, zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ciężką otyłością [368]. Szczegółowe informacje przedstawiono w stanowisku opublikowanym ostatnio przez ESH i Europejskie Towarzystwo Badań nad Otyłością (*European Association for the Study of Obesity*) [368].

5.1.5. Systematyczny wysiłek fizyczny

Badania epidemiologiczne wskazują, że systematyczna aerobowa aktywność fizyczna może korzystnie działać zarówno w prewencji, jak i leczeniu nadciśnienia tętniczego, a także zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe i umieralność. W metaanalizie RCT wykazano, że aerobowy trening wytrzymałościowy zmniejszył SBP i DBP w spoczynku o 3,0/2,4 mm Hg wśród wszystkich badanych osób oraz aż o 6,9/4,9 mm Hg wśród pacjentów z nadciśnieniem [369]. Wykazano, że nawet systematyczna aktywność fizyczna o mniejszej intensywności i krótszym czasie trwania wiązała się w badaniach kohortowych z redukcją umieralności o ok. 20% [370, 371], a to samo dotyczy analizowanej sprawności fizycznej [372]. Pacjentom z nadciśnieniem należy zalecać co najmniej 30 min umiarkowanie intensywnego dynamicznego wysiłku aerobowego (chodzenie, bieganie, jazda na rowerze lub pływanie) w ciągu 5–7 dni w tygodniu [373]. Wykazano, że aerobowy trening interwałowy również obniża BP [374]. Ostatnio dokonano przeglądu danych dotyczących wpływu, jaki na BP wywierają inne formy wysiłku fizycznego, takie jak izometryczny trening oporowy (rozwój siły mięśniowej bez komponentu ruchowego) i dynamiczny trening oporowy (rozwój siły mięśniowej połączony z ruchem) [375, 376]. Następstwem dynamicznego treningu oporowego było istotne obniżenie BP, a także poprawa innych parametrów metabolicznych — można zatem zalecać wykonywanie ćwiczeń oporowych w ciągu 2–3 dni w tygodniu. Z kolei ćwiczenia izometryczne nie są wskazane, ponieważ dostępne są dane z tylko nielicznych badań.

5.1.6. Zaprzestanie palenia tytoniu

Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka CVD o etiologii miażdżycowej. Mimo że częstość palenia tytoniu zmniejsza się w większości krajów europejskich (w których obowiązują prawne zakazy ograniczające możliwości palenia), palenie jest wciąż częste w wielu regionach i grupach wiekowych, częściowo z powodu związanych z edukacją nierówności pod względem zaprzestawania palenia [377]. Uzyskano również dowody na szkodliwy efekt zdrowotny biernego palenia [378]. Palenie tytoniu wywołuje istotny wzrost BP i częstości rytmu serca, który utrzymuje się przez ponad 15 min po wypaleniu 1 papierosa [340], a występuje w następstwie stymulacji współczulnego układu nerwowego

na poziomie ośrodkowym oraz na poziomie zakończeń nerwowych [379]. Opisano równoległe zmiany stężenia katecholamin w osoczu i BP, a także upośledzenie odruchu z baroreceptorów w związku z paleniem [379–381]. W badaniach z wykorzystaniem ABPM wykazano, że zarówno u normotensyjnych palaczy, jak i nieleczonych osób z nadciśnieniem palących tytoń stwierdza się wyższe wartości BP w ciągu dnia niż u osób niepalących [341, 342, 382]. Nie opisano przewlekłego efektu palenia w odniesieniu do BP w pomiarach gabinetowych [383], które nie zmniejsza się po zaprzestaniu palenia tytoniu. Oprócz wpływu na BP palenie tytoniu jest silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a zaprzestanie palenia stanowi prawdopodobnie najskuteczniejszą pojedynczą zmianę stylu życia w celu zapobiegania CVD, w tym udarom mózgu, zawałom serca i PAD [384–386]. Podczas każdej wizyty należy więc ustalać, czy pacjent pali tytoń, a u osób palących z nadciśnieniem wskazane jest poradnictwo dotyczące zaprzestania palenia tytoniu.

Nawet u pacjentów, którzy są zmotywowani, programy zaprzestawania palenia są skuteczne (po roku) tylko w 20–30% przypadków [387]. Jeżeli jest to konieczne, należy rozważać stosowanie środków farmakologicznych wspomagających rzucanie palenia, takich jak nikotynowa terapia zastępcza, bupropion lub wareniklina. W metaanalizie 36 prób klinicznych, w której oceniono częstość zaprzestania palenia w długoterminowej obserwacji po zastosowaniu bupropionu w porównaniu z grupą kontrolną, relatywna skuteczność leczenia wyniosła 1,69 (przedział ufności 1,53–1,85) [388], natomiast dowody na dodatkowy efekt dołączania bupropionu do nikotynowej terapii zastępczej były niedostateczne [389]. Wykazano, że częściowy agonista receptora nikotynowego, wareniklina, przynosi niewielkie korzyści w porównaniu z nikotynową terapią zastępczą i bupropionem [388], ale amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała ostatnio ostrzeżenie dotyczące profilu bezpieczeństwa warenikliny (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Mimo że wykazano skuteczność tych leków w próbach klinicznych, są one niedostatecznie często wykorzystywane ze względu na działania niepożądane, przeciwwskazania, małą akceptację, duże koszty i brak refundacji kosztów leczenia w wielu krajach. Podstawowe znaczenie w zwalczaniu uzależnienia od nikotyny ma zapobieganie powrotom do nałogu, ale ta dziedzina jest niedostatecznie zbadana i dostępne dane są rozczarowujące [388]. Nie ma wystarczających dowodów przemawiających za stosowaniem jakiegokolwiek określonej interwencji behawioralnej, chociaż można oczekiwać pewnych korzystnych wyników interwencji koncentrujących się na identyfikacji i eliminowaniu sytuacji stwarzających pokusę zapalenia papierosa, a także strategii nakierowujących pacjentów na zmiany zachowania, takich jak rozmowy motywujące. Przedłużone leczenie warenikliną może zapo-

Wprowadzenie zmian dotyczących stylu życia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^{b, c}	Poziom ^{b, d}	Piśmien- nictwo
Zaleca się ograniczenie spożycia soli do 5–6 g dziennie	I	A	B	[339, 344–346, 351]
Zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 20–30 g etanolu dziennie u mężczyzn i nie więcej niż 10–20 g etanolu dziennie u kobiet	I	A	B	[339, 354, 355]
Zaleca się zwiększone spożycie warzyw, owoców i ubogotłuszczowych produktów mlecznych	I	A	B	[339, 356–358]
Zaleca się zmniejszenie masy ciała do BMI 25 kg/m ² i obwodu pasa do < 102 cm u mężczyzn i < 88 cm u kobiet, chyba że jest to przeciwwskazane	I	A	B	[339, 363–365]
Zaleca się systematyczny wysiłek fizyczny, tj. co najmniej 30 min dynamicznego wysiłku o umiarkowanej intensywności w ciągu 5–7 dni w tygodniu	I	A	B	[339, 369, 373, 376]
Zaleca się, aby wszystkim osobom palącym tytoń doradzać zaprzestanie palenia i oferować pomoc w tym zakresie	I	A	B	[384–386]

BMI — wskaźnik masy ciała

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cNa podstawie wpływu na ciśnienie tętnicze i/lub profil ryzyka sercowo-naczyniowego

^dNa podstawie badań z oceną klinicznych wyników leczenia

biegać powrotom do palenia tytoniu, natomiast nie istnieją badania dotyczące przedłużonego stosowania substytucji nikotynowej [390].

5.1.7. Podsumowanie zaleceń dotyczących wprowadzenia zmian stylu życia

Powyższe zmiany stylu życia zaleca się u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

5.2. FARMAKOTERAPIA

5.2.1. Wybór leków hipotensyjnych

W wytycznych ESH/ESC z 2003 i 2007 r. [1, 2] dokonano przeglądu wielu randomizowanych prób klinicznych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych i stwierdzono, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia BP i są w znacznym stopniu niezależne od tego, które leki się stosuje. Mimo że niekiedy pojawiają się metaanalizy dowodzące przewagi jakiejś klasy leków nad innymi w odniesieniu do pewnego rodzaju klinicznych wyników terapii [391–393], zależy to głównie od doboru prób klinicznych do analizy i błędów w tym zakresie, a największe dostępne metaanalizy nie wskazują na klinicznie istotne różnice między klasami leków [284, 394, 395]. Dlatego też w niniejszych wytycznych ponownie potwierdzono, że diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) nadają się do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego zarówno w monoterapii, jak i w pewnych połączeniach.

Ostatnio poruszono jednak pewne kwestie dotyczące leczenia, które omówiono niżej.

5.2.1.1. Beta-adrenolityki

Powody, dla których odmiennie niż w pewnych innych wytycznych [271] beta-adrenolityki pozostawiono jako możliwy wybór wśród głównych klas leków hipotensyjnych, podsumowano w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. oraz dalej przedyskutowano w rewizji tych wytycznych z 2009 r. [2, 141]. W metaanalizie Cochrane Collaboration (stanowiącej zasadniczo powtórzenie metaanalizy z 2006 r. przeprowadzonej przez tę samą grupę) [396, 397] stwierdzono, że beta-adrenolityki mogą być gorsze niż niektóre — ale nie wszystkie — inne klasy leków w odniesieniu do niektórych rodzajów klinicznych wyników terapii, chociaż zauważono, że jakość tych dowodów jest niska. W szczególności wydaje się, że beta-adrenolityki są gorsze niż antagoniści wapnia (ale nie diuretyki i inhibitory RAS) pod względem wpływu na umieralność ogólną i występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, gorsze niż antagoniści wapnia i inhibitory RAS pod względem wpływu na występowanie udarów mózgu oraz równe antagonistom wapnia, inhibitorom RAS i diuretykom pod względem wpływu na występowanie incydentów wieńcowych. Z kolei, w dużej metaanalizie, którą przeprowadzili Law i wsp., wykazano, że leczenie rozpoczynane od podawania beta-adrenolityku jest: 1) również skuteczne pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym jak stosowanie innych głównych klas leków hipotensyjnych; oraz 2) bardzo skuteczne pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym u pacjentów po niedawno przebytych zawałach serca i pacjentów z niewydolnością serca [284]. Podobną częstość występowania incydentów serco-

wo-naczyniowych w trakcie leczenia beta-adrenolitykami i/lub diuretykami oraz ich połączeniami w porównaniu z innymi klasami leków stwierdzono również w metaanalizie przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* [394].

Nieco mniejszą skuteczność beta-adrenolityków pod względem zapobiegania udarom mózgu [284] przypisuje się ich mniejszej zdolności do redukcji centralnego SBP i ciśnienia tętna [398, 399]. Mniejszą skutecznością zapobiegania udarom mózgu charakteryzują się jednak również inhibitory ACE [284], chociaż stwierdzono, że te leki powodują większe obniżenie ciśnienia centralnego niż beta-adrenolityki [398]. Wydaje się, że beta-adrenolityki: 1) wywołują więcej działań niepożądanych (choć różnica w porównaniu z innymi lekami jest słabiej wyrażona w podwójnie zaślepionych próbach) [400]; oraz 2) są nieco mniej skuteczne niż inhibitory RAS i antagoniści wapnia pod względem wywoływania regresji lub hamowania rozwoju powikłań narządowych, takich jak LVH, wzrost IMT w tętnicach szyjnych, sztywność aorty i przebudowa małych tętnic [141]. Beta-adrenolityki powodują również na ogół przyrost masy ciała [401] oraz, zwłaszcza stosowane w połączeniu z diuretykami, sprzyjają występowaniu nowych przypadków cukrzycy u predysponowanych do tego pacjentów [402]. To zjawisko mogło zostać przeszacowane, ponieważ wszystkie analizy danych z prób klinicznych były ograniczone do osób bez cukrzycy lub ze stężeniem glukozy w osoczu < 7,0 mmol/l — bez uwzględnienia tego, że u wielu pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy na początku obserwacji diagnoza nie zostaje potwierdzona w momencie zakończenia badania, co oczywiście zmniejsza znaczenie cukrzycy wywołanej przez leczenie i nasuwa wątpliwości dotyczące dokładności definicji cukrzycy wykorzystywanej we wspomnianych analizach [403]. Wydaje się, że część spośród ograniczeń konwencjonalnych beta-adrenolityków nie odnosi się do niektórych beta-adrenolityków o działaniu rozszerzającym naczynia, takich jak celiprolol, karwedilol i nebiwolol — obecnie powszechniej stosowanych — które zmniejszają centralne ciśnienie tętna i sztywność tętnic lepiej niż atenolol lub metoprolol [404–406] oraz wpływają na insulinowrażliwość mniej niż metoprolol [407, 408]. Ostatnio wykazano, że nebiwolol nie pogarsza tolerancji glukozy w porównaniu z placebo oraz w połączeniu z hydrochlorotiazylem [409]. Zarówno karwedilol, jak i nebiwolol zostały z powodzeniem zbadane w RCT, chociaż nie w nadciśnieniu tętniczym, ale w niewydolności serca [410]. Należy wreszcie zauważyć, że ostatnio doniesiono, iż beta-adrenolityki nie tylko nie zwiększają, ale nawet zmniejszają ryzyko zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i umieralność wśród pacjentów z tą chorobą [411].

5.2.1.2. Diuretyki

Diuretyki pozostają podstawą leczenia hipotensyjnego co najmniej od czasu pierwszego raportu amerykańskiego

Połączonego Komitetu Narodowego (JNC) z 1977 r. [412] i pierwszego raportu WHO z 1978 r. [413], a w 2003 r. wciąż uznawano je za jedyne leki pierwszego wyboru, od których należy rozpoczynać terapię, zarówno w wytycznych JNC-7 [264], jak i w wytycznych WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [55, 264]. Odnosząc się do kwestii powszechnego stosowania diuretyków, trzeba uwzględnić obserwację poczynioną w badaniu *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [414], iż połączenie diuretyku z inhibitorem ACE mniej skutecznie ograniczało występowanie incydentów sercowo-naczyniowych niż połączenie tego samego inhibitora ACE z antagonistą wapnia. Te interesujące wyniki badania ACCOMPLISH przedyskutowano w części 5.2.2, ale wymagają one potwierdzenia, ponieważ w żadnym innym randomizowanym badaniu nie wykazano istotnej przewagi antagonisty wapnia nad diuretykiem. Dlatego też wydaje się, że dowody uzyskane w badaniu ACCOMPLISH nie są wystarczające, aby spowodować wykluczenie diuretyków z listy leków pierwszego wyboru.

Argumentowano również, że takie diuretyki, jak chlortalidon lub indapamid, powinny być preferowane w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych, takich jak hydrochlorotiazyd [271]. Stwierdzenie, iż „dostępne są jedynie ograniczone dowody potwierdzające, że rozpoczęcie leczenia od małych dawek hydrochlorotiazidu wywiera korzystny wpływ na kliniczne wyniki leczenia” [271], nie znajduje potwierdzenia w pełniejszym przeglądzie dostępnych dowodów [332, 415]. W metaanalizach, których autorzy twierdzą, że hydrochlorotiazyd powoduje mniejsze obniżenie BPw pomiarze ambulatoryjnym niż inne leki, lub też ogranicza występowanie niekorzystnych klinicznych wyników leczenia gorzej niż chlortalidon [416, 417], uwzględniono tylko ograniczoną liczbę prób klinicznych i nie obejmują one bezpośrednich porównań różnych diuretyków (nie jest dostępne żadne duże randomizowane badanie tego rodzaju). W badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) porównanie chlortalidonu i hydrochlorotiazidu nie było oparte na losowym przypisywaniu pacjentów do podawania tych leków, a chlortalidon stosowano w sumie w większych dawkach niż hydrochlorotiazyd [418]. Nie można więc sformułować zaleceń faworyzujących określoną diuretykę.

Stwierdzono, że spironolakton przynosi korzyści w niewydolności serca [419] i chociaż lek ten nie został nigdy zbadany w RCT dotyczących nadciśnienia tętniczego, może być stosowany jako preparat trzeciego lub czwartego rzutu (patrz część 6.14) i ułatwia skuteczne leczenie niewykrytych przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu. Ochronny efekt w niewydolności serca wykazano również dla eplerenonu, który można stosować jako lek alternatywny wobec spironolaktonu [420].

5.2.1.3. Antagoniści wapnia

Leki z grupy antagonistów wapnia „zostały oczyszczone z podejrzeń”, że powodują względny wzrost częstości występowania incydentów wieńcowych, przez tych samych autorów, którzy sformułowali te zastrzeżenia. Na podstawie niektórych metaanaliz można sądzić, że leki z tej grupy mogą nieco bardziej skutecznie zapobiegać udarom mózgu [284, 394, 421], chociaż nie jest jasne, czy można to przypisywać swoistemu ochronnemu wpływowi na krążenie mózgowe, czy też nieco lepszej lub bardziej jednolitej kontroli BP zapewnianej przez tę klasę leków [141]. Kwestia, czy antagoniści wapnia mogą być mniej skutecznymi lekami niż diuretyki, beta-adrenolityki i inhibitory ACE pod względem zapobiegania niewydolności serca, pozostaje otwarta. W największej dostępnej metaanalizie [284] stosowanie antagonistów wapnia wiązało się z ograniczeniem występowania nowych przypadków niewydolności serca o ok. 20% w porównaniu z placebo, ale w porównaniu z diuretykami, beta-adrenolitykami i inhibitorami ACE leki z tej grupy były gorsze o ok. 20% (co oznacza zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca o 19% zamiast o 24%). Mniejsza skuteczność antagonistów wapnia pod względem zapobiegania występowaniu niewydolności serca może być również konsekwencją sposobu zaprojektowania prób klinicznych, z których wynika taki wniosek, a które wymagały niestosowania lub przerwania podawania leków niezbędnych w leczeniu niewydolności serca, takich jak diuretyki, beta-adrenolityki i inhibitory ACE, u pacjentów losowo przypisanych do terapii antagonistami wapnia [422]. W istocie we wszystkich próbach klinicznych, których protokół zezwalał na jednoczesne stosowanie diuretyków, beta-adrenolityków lub inhibitorów ACE bądź wręcz zakładał takie leczenie [269, 299, 301, 423], terapia antagonistami wapnia nie wypadła gorzej pod względem zapobiegania niewydolności serca niż stosowanie leków, które z nimi porównywano. W kilku kontrolowanych badaniach wykazano, że antagoniści wapnia są lekami bardziej skutecznymi niż beta-adrenolityki pod względem spowolniania rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych i zmniejszania LVH (patrz części 6.11.4 oraz 6.12.1).

5.2.1.4. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

Obie te klasy leków hipotensyjnych należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Na podstawie niektórych metaanaliz można sądzić, że inhibitory ACE mogą być nieco gorsze niż inne klasy leków pod względem zapobiegania udarom mózgu [284, 395, 421], a ARB mogą być preparatami gorszymi niż inhibitory ACE pod względem zapobiegania zawałom serca [424] lub zmniejszania umieralności ogólnej [393]. Hipotezy wynikające z tych metaanaliz zostały podważone przez wyniki dużego badania ONTARGET, w którym bezpośrednio porównano wyniki leczenia inhibitorem ACE — ramipri-

lem i ARB — telmisartanem (część 5.2.2.2). W badaniu ONTARGET wykazano, że telmisartan nie był statystycznie gorszy niż ramipril pod względem występowania poważnych incydentów sercowych, udarów mózgu i zgonów z dowolnej przyczyny. Badanie ONTARGET obaliło również hipotezę, że działanie telmisartanu na receptory aktywowane przez proliferatory peroksysonów może spowodować, że lek ten będzie bardziej skutecznie zapobiegał cukrzycy lub opóźniał jej występowanie, ponieważ w tym badaniu częstość nowych przypadków cukrzycy nie różniła się istotnie między grupami leczonymi telmisartanem i ramiprilem.

Ostatnio powstała też hipoteza dotycząca związku ARB z występowaniem nowotworów [425]. Później jednak w znacznie większej metaanalizie obejmującej wszystkie kluczowe randomizowane próby kliniczne, w których oceniano wszystkie główne leki z tej klasy, nie uzyskano danych wskazujących na zwiększoną zapadalność na nowotwory [426], dla której nie ma również uzasadnienia z perspektywy mechanizmów takiej chorobowości [427]. Wśród dobrze znanych dodatkowych właściwości inhibitorów ACE i ARB należy wymienić ich szczególnie skuteczną pod względem zmniejszania białkomoczu (patrz część 6.9) i poprawy klinicznych wyników leczenia przewlekłej niewydolności serca (część 6.11.2).

5.2.1.5. Inhibitory reniny

Aliskiren, bezpośredni inhibitor reniny w miejscu jej aktywacji, można stosować w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Dotychczas dostępne dowody wskazują, że aliskiren stosowany w monoterapii obniża SBP i DBP u młodszych i starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [428], że łącząc ten lek z diuretykiem tiazydowym, innym inhibitorem RAS lub antagonistą wapnia uzyskuje się większą skuteczność hipotensyjną [429, 430], oraz że długotrwałe stosowanie aliskirenu w ramach leczenia skojarzonego może wywierać korzystny wpływ na bezobjawowe powikłania narządowe, takie jak wydalanie białka z moczem [431], a także na biomarkery niewydolności serca o znaczeniu prognostycznym, takie jak peptyd natriuretyczny typu B [432].

Nie ma żadnych prób klinicznych dotyczących wpływu aliskirenu na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych w nadciśnieniu tętniczym. Duże badanie u chorych na cukrzycę — *Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints* (ALTITUDE), w którym aliskiren dołączano do inhibitora RAS, zostało ostatnio przerwane, ponieważ u tych pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych zaobserwowano wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych, powikłań nerkowych (ESRD i zgony z przyczyn nerkowych), hiperkaliemii i nadmiernego spadku BP [433]. Ta strategia leczenia jest więc przeciwwskazana w tych określonych sytuacjach, podobnie jak stosowanie

połączenia inhibitora ACE z ARB wynikających z badania ONTARGET (patrz część 5.2.2) [331]. Inna duża próba kliniczna, *A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People* (APOLLO), w której aliskiren stosowano w monoterapii lub w połączeniu z diuretykiem tiazydowym bądź z antagonistą wapnia, również została przerwana mimo braku danych wskazujących na szkodliwe efekty w grupie leczonej aliskirenem. W najbliższej przyszłości nie są oczekiwane żadne inne próby kliniczne z oceną „twardych” punktów końcowych, w których oceniane byłoby leczenie hipotensyjne oparte na podawaniu aliskirenu. Ostatnio stwierdzono, że dołączenie aliskirenu do standardowej terapii niewydolności serca nie wpłynęło korzystnie na umieralność i hospitalizacje [434].

5.2.1.6. Inne leki hipotensyjne

Leki o działaniu ośrodkowym i alfa-adrenolityki również są skutecznymi preparatami hipotensyjnymi. Obecnie są one najczęściej stosowane w ramach schematów terapii wielolekowej. Lek z grupy alfa-adrenolityków, doksazosynę, zastosowano z powodzeniem w ramach terapii trzeciego rzutu w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Te kwestię dokładniej omówiono w części dotyczącej nadciśnienia opornego (część 6.14).

5.2.1.7. Leki hipotensyjne a zmienność ciśnienia tętniczego z wizyty na wizytę

Ostatnio zwrócono uwagę na związek między zmiennością BP obserwowaną u tej samej osoby z wizyty na wizytę w trakcie leczenia hipotensyjnego a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych (w tym zwłaszcza udarów mózgu) u osób z grupy dużego ryzyka [435]. U pacjentów z nadciśnieniem i CHD zgodność kontroli BP między wizytami wiąże się z mniejszą chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od średniej wartości BP [436]. Natomiast u pacjentów z niewielkim nadciśnieniem z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy uczestniczyli w badaniu ELSA, zarówno progresję miażdżycy w tętnicach szyjnych, jak i występowanie incydentów sercowo-naczyniowych można było przewidywać na podstawie średniego BP podczas leczenia, a nie zmienności ciśnienia z wizyty na wizytę [437]. Kliniczne znaczenie zmienności ciśnienia z wizyty na wizytę u leczonych osób — w porównaniu ze średnim BP uzyskanym w obserwacji długoterminowej — nie zostało więc jeszcze udowodnione w niekwestionowany sposób.

Z analizy danych z badania ASCOT wynika, że zmienność BP z wizyty na wizytę może być mniejsza podczas stosowania połączenia antagonisty wapnia i inhibitora ACE niż podczas leczenia beta-adrenolitykiem i diuretykiem [438]. Dodatkowo na podstawie metaanalizy kilku prób klinicznych stwierdzono, że zmienność BP z wizyty na wizytę jest bardziej wyrażona u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami niż u osób otrzymujących leki z innych klas [439, 440]. Czynniki

leżące u podłoża zmienności BP z wizyty na wizytę nie są jednak znane — nie wiadomo, czy rzeczywiście wynika ona ze stosowanej farmakoterapii, czy też jest raczej wskaźnikiem przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Ponadto we wspomnianych metaanalizach wyniki te uzyskano, oceniając międzysobniczą zmienność BP (tj. zakres wielkości efektu hipotensyjnego leczenia w całej grupie pacjentów), a nie zmienność wewnątrzsobniczą. Wykorzystywanie międzysobniczej zmienności BP jako zastępczego wskaźnika zmienności BP u poszczególnych osób w celu klasyfikowania leków hipotensyjnych jako związanych z większą lub mniejszą zmiennością BP z wizyty na wizytę albo bardziej lub mniej stałą kontrolą BP [439, 440] wydaje się nieuzasadnione, ponieważ opisywano rozbieżności między tymi dwoma parametrami [441]. Ponadto mimo możliwych korelacji jest mało prawdopodobne, aby te 2 typy zmienności mierzyły te same zjawiska [442]. Z praktycznego punktu widzenia, dopóki w jakichś nowych dużych próbach klinicznych nie przeanalizuje się wewnątrzsobniczej zmienności BP z wizyty na wizytę, międzysobnicza zmienność BP z wizyty na wizytę nie powinna być wykorzystywana jako kryterium wyboru leków hipotensyjnych. Jest to jednak interesujące zagadnienie, które zasługuje na przeprowadzenie dalszych badań.

5.2.1.8. Czy leki hipotensyjne powinny być szeregowane w kolejności wyboru?

Jeżeli przyzna się, że: 1) głównym mechanizmem korzyści z leczenia hipotensyjnego jest samo obniżenie BP; 2) wpływ różnych leków na poszczególne rodzaje klinicznych wyników terapii jest podobny lub różni się tylko w niewielkim stopniu; 3) rodzaj niepomyślnego wyniku leczenia u danego pacjenta jest nieprzewidywalny; oraz 4) wszystkie klasy leków hipotensyjnych mają pewne zalety, ale istnieją również przeciwwskazania do ich stosowania (tab. 14), to jest oczywiste, że wszelkie ogólne szeregowanie leków hipotensyjnych na potrzeby ich stosowania w terapii nadciśnienia tętniczego nie jest oparte na dowodach z badań naukowych [141, 443]. Zamiast dokonywać takiego ogólnego szeregowania, grupa robocza postanowiła potwierdzić ważność (z małymi zmianami) tabeli opublikowanej w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2]. Wymieniono w niej leki, które należy rozważać w określonych sytuacjach na podstawie tego, że niektóre klasy leków były preferencyjnie stosowane w próbach klinicznych dotyczących określonych stanów lub wykazano ich większą skuteczność w odniesieniu do określonych typów powikłań narządowych (patrz szczegółowe omówienie dowodów w wytycznych z 2007 r. autorstwa Mancii i wsp. [2]) (tab. 15). Nie ma natomiast dowodów, że należy dokonywać różnych wyborów leków w zależności od wieku lub płci (z wyjątkiem ostrożności w stosowaniu inhibitorów RAS u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na możliwe działanie teratogenne) [444, 445]. W każdym przypadku lekarze powinni zwracać uwagę na niepożądane

Tabela 14. Jednoznaczne i możliwe przeciwwskazania do stosowania leków hipotensyjnych

Leki	Jednoznaczne przeciwwskazania	Możliwe przeciwwskazania
Diuretyki (tiazdy)	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Cięża Hiperkalcemia Hipokaliemia
Beta-adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy (2. lub 3. stopnia)	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Sportowcy i pacjenci aktywni fizycznie Przewlekła obturacyjna choroba płuc (z wyjątkiem beta-adrenolityków o działaniu naczyniorozszerzającym)
Antagoniści wapnia (z grupy pochodnych dihydropirydyny)		Tachyarytmia Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem)	Blok przedsionkowo-komorowy (2. lub 3. stopnia) Ciężka dysfunkcja lewej komory Niewydolność serca	
Inhibitory ACE	Cięża Obrzęk naczynioruchowy Hiperkaliemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	Kobiety w wieku rozrodczym
Antagoniści receptora angiotensynowego	Cięża Hiperkaliemia Obustronne zwężenie tętnic nerkowych	Kobiety w wieku rozrodczym
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	Ostra lub ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 ml/min) Hiperkaliemia	

ACE — konwertaza angiotensyny; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa

działania leków — nawet te czysto subiektywne — ponieważ są one silnym czynnikiem ograniczającym przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W razie potrzeby stosowane dawki lub leki należy zmieniać w celu połączenia skuteczności terapii z jęgo tolerancją.

5.2.2. Monoterapia i leczenie skojarzone

5.2.2.1. Zalety i wady obu sposobów postępowania

W wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] podkreślono, że niezależnie od tego, który lek się stosuje, monoterapia może spowodować skuteczne obniżenie BP tylko u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem, a większość osób wymaga połączenia co najmniej 2 leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli BP. Problem nie polega więc na tym, czy leczenie skojarzone jest przydatne, ale na tym, czy zawsze powinno ono być poprzedzone próbą monoterapii, czy też — i kiedy — może stanowić początkowy sposób leczenia.

Oczywistą zaletą rozpoczynania leczenia od monoterapii jest to, że kiedy stosuje się tylko 1 lek, to skuteczność leczenia oraz działania niepożądane można przypisać właśnie temu preparatowi. Wady takiego sposobu postępowania polegają na tym, że kiedy monoterapia jest nieskuteczna

lub niewystarczająco skuteczna, to próba znalezienia alternatywnej monoterapii, która będzie bardziej skuteczna lub lepiej tolerowana, może być procesem żmudnym, który niekorzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. Dodatkowo w metaanalizie ponad 40 badań wykazano, że połączenie 2 leków hipotensyjnych z dowolnych 2 klas powoduje znacznie większe dodatkowe obniżenie BP niż zwiększenie dawki 1 leku [446]. Zalety rozpoczynania leczenia hipotensyjnego od razu od terapii skojarzonej obejmują szybszą odpowiedź na leczenie u większej liczby pacjentów (co jest potencjalnie korzystne u osób z grupy dużego ryzyka), większe prawdopodobieństwo uzyskania docelowego BP u chorego z początkowo wyższymi wartościami BP, a także mniejsze prawdopodobieństwo zniechęcenia pacjenta w związku z wieloma zmianami terapii. W istocie w niedawnym badaniu przekrojowym wykazano, że pacjenci poddani leczeniu skojarzonemu rzadziej przerywają terapię niż ci, u których stosuje się dowolną monoterapię [447]. Dodatkową zaletą jest fizjologiczna i farmakologiczna synergia różnych klas leków, która nie tylko może prowadzić do większego obniżenia BP, ale również być przyczyną rzadszego występowania

Tabela 15. Leki, które należy preferować w określonych sytuacjach

Stan kliniczny	Lek
Bezobjawowe powikłania narządowe	
Przerost lewej komory	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia, ARB
Bezobjawowa miażdżycza	Antagonista wapnia, inhibitor ACE
Mikroalbuminuria	Inhibitor ACE, ARB
Dysfunkcja nerek	Inhibitor ACE, ARB
Jawny klinicznie incydent sercowo-naczyniowy	
Przebyty udar mózgu	Każdy lek skutecznie obniżający ciśnienie tętnicze
Przebyty zawał serca	Beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB
Dławica piersiowa	Beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Niewydolność serca	Diuretyk, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, ARB, antagonistą receptora mineralokortykoidowego
Tętniak aorty	Beta-adrenolityk
Migotanie przedsionków, prewencja	Rozważyć ARB, inhibitor ACE, beta-adrenolityk lub antagonistę receptora mineralokortykoidowego
Migotanie przedsionków, kontrola częstości rytmu komór	Beta-adrenolityk, antagonistą wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny
Schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz	Inhibitor ACE, ARB
Choroba tętnic obwodowych	Inhibitor ACE, antagonistą wapnia
Inne	
Izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku)	Diuretyk, antagonistą wapnia
Zespół metaboliczny	Inhibitor ACE, ARB, antagonistą wapnia
Cukrzyca	Inhibitor ACE, ARB
Ciąża	Metyldopa, beta-adrenolityk, antagonistą wapnia
Osoby rasy czarnej	Diuretyk, antagonistą wapnia

ACE — konwertaza angiotensyny; ARB — antagonistą receptora angiotensynowego

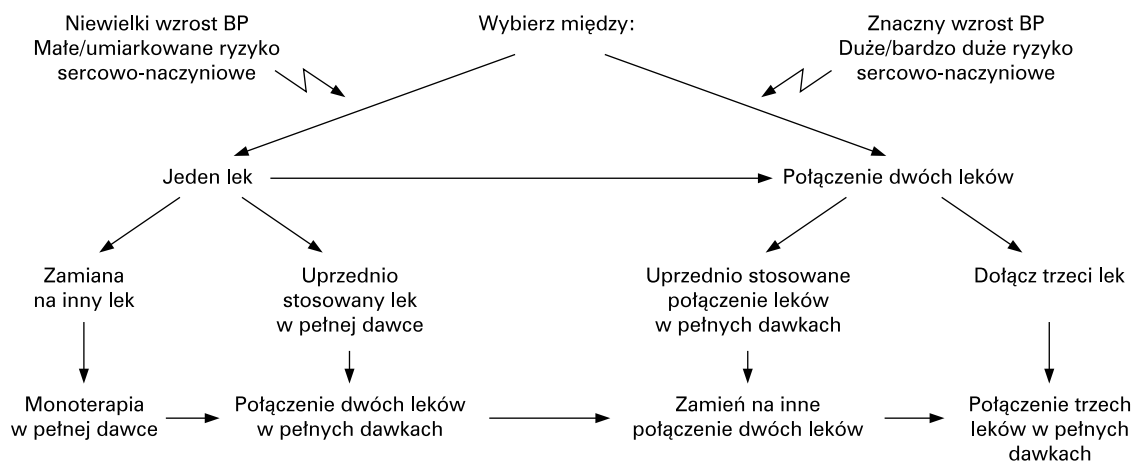
objawów ubocznych i przynosić większe korzyści niż te, które daje 1 lek. Wadą rozpoczynania terapii hipotensyjnej od stosowania połączeń leków jest to, że jeden z leków wchodzących w skład kombinacji może być nieskuteczny.

Zasadniczo można więc potwierdzić słuszność propozycji zawartej w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2], aby rozważyć rozpoczynanie leczenia od razu od terapii skojarzonej u pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także u tych osób, u których BP jest początkowo znacznie podwyższone.

Kiedy rozpoczyna się leczenie od monoterapii lub połączenia 2 leków, dawki można w razie potrzeby stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP. Jeżeli tego celu leczenia nie osiągnięto mimo zastosowania kombinacji 2 leków w pełnych dawkach, to można rozważyć zastosowanie innego połączenia 2 leków lub dołączyć trzeci lek. U pacjentów z nadciśnieniem opornym należy jednak zwracać uwagę na wyniki dotychczasowego leczenia, kiedy dołącza się kolejne leki, i każdy lek, który jest w oczywisty sposób nieskuteczny lub jedynie minimalnie skuteczny, powinien zostać zastąpiony, a nie być automatycznie pozostawiany w ramach stopniowo intensyfikowanego schematu terapii wielolekowej (ryc. 3).

5.2.2.2. Preferowane połączenia leków

Randomizowane próby kliniczne dostarczają jedynie pośrednich danych na temat połączeń leków, które skutecznie ograniczają występowanie niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych. Spośród wielu RCT dotyczących leczenia hipotensyjnego tylko w 3 badaniach systematycznie stosowano określoną kombinację 2 leków w co najmniej jednym ramieniu: w badaniu ADVANCE porównano połączenie inhibitora ACE i diuretyku z placebo (ale w połączeniu z kontynuacją uprzednio stosowanego leczenia) [276], w badaniu FEVER porównano połączenie antagonisty wapnia i diuretyku z samym diuretykiem (oraz placebo) [269], a w badaniu ACCOMPLISH porównano ten sam inhibitor ACE w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia [414]. We wszystkich innych próbach klinicznych leczenie rozpoczynano od monoterapii, a następnie u niektórych pacjentów dołączano inny lek (a czasami więcej niż 1 lek). W niektórych próbach klinicznych, np. w badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT)* [448], drugi lek był wybierany przez badacza spośród tych leków, których nie stosowano w innych ramionach badania.



Rycina 3. Strategie monoterapii lub leczenia skojarzonego w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego (BP). W przypadku nieuzyskania docelowego BP należy zawsze przejść od mniej do bardziej intensywnej strategii terapii

Uwzględniając to ważne zastrzeżenie, w tabeli 16 przedstawiono, że z wyjątkiem połączenia ARB z antagonistą wapnia (które nigdy nie było systematycznie wykorzystywane w próbie klinicznej z oceną „twardych” punktów końcowych) wszystkie kombinacje stosowano w co najmniej jednym ramieniu aktywnego leczenia w próbach klinicznych kontrolowanych placebo, w których w ramieniu aktywnej terapii wykazano istotną korzyść [269, 276, 287, 296, 449–454]. W próbach klinicznych, w których porównywano różne schematy leczenia, wszystkie kombinacje były stosowane u większego lub mniejszego odsetka pacjentów bez istotnych różnic w zakresie korzyści [186, 445, 448, 455, 456, 458–461]. Jedynymi wyjątkami są 2 próby kliniczne, w której znaczny odsetek pacjentów otrzymywał połączenie ARB z diuretykiem lub połączenie antagonisty wapnia z inhibitorem ACE [423, 457] — oba wiążące się z większym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych niż połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem. Trzeba jednak przyznać, że kombinacja beta-adrenolityku z diuretykiem była równie skuteczna jak inne połączenia leków w kilku innych próbach klinicznych [448, 455, 460, 461] oraz bardziej skuteczna niż placebo w 3 próbach klinicznych [449, 453, 454]. Wydaje się jednak, że w porównaniu z innymi kombinacjami połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem powoduje większą liczbę nowych przypadków cukrzycy u podatnych osób [462].

W jedynej próbie klinicznej, w której bezpośrednio porównano 2 kombinacje u wszystkich pacjentów (ACCOMPLISH) [414], stwierdzono istotną przewagę połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia nad połączeniem inhibitora ACE z diuretykiem mimo braku różnicy BP między dwoma ramionami badania. Te nieoczekiwane wyniki zasługują na to, aby zostać powtórzone, ponieważ w badaniach porównujących leczenie oparte na podawaniu antagonisty wapnia z leczeniem opartym na podawaniu diuretyku nigdy nie wykazano przewa-

gi antagonisty wapnia. Należy też przeanalizować, czy rezultaty badania ACCOMPLISH mogą wynikać z bardziej skutecznego zmniejszania ciśnienia centralnego przez połączenie inhibitora RAS z antagonistą wapnia [398, 399, 464].

Jedynym połączeniem, którego nie można zalecać na podstawie wyników prób klinicznych, jest połączenie 2 różnych inhibitorów RAS. Rezultaty badania ONTARGET [331, 463], w którym stwierdzono, że stosowanie połączenia inhibitora ACE z ARB wiązało się z istotnym wzrostem liczby przypadków ESRD, ostatnio potwierdzono w badaniu ALTITUDE u pacjentów z cukrzycą [433]. Ta próba kliniczna została przedwcześnie przerwana z powodu większej liczby przypadków ESRD i udarów mózgu w grupie, w której inhibitor reniny — aliskiren dołączano do uprzednio stosowanego leczenia inhibitorem ACE lub ARB. Należy jednak zauważyć, że w badaniu ALTITUDE mniej dokładnie monitorowano BP w celu wykrywania jego nadmiernych spadków. Najczęściej stosowane połączenia 2 leków zaznaczono na schemacie przedstawionym na rycinie 4.

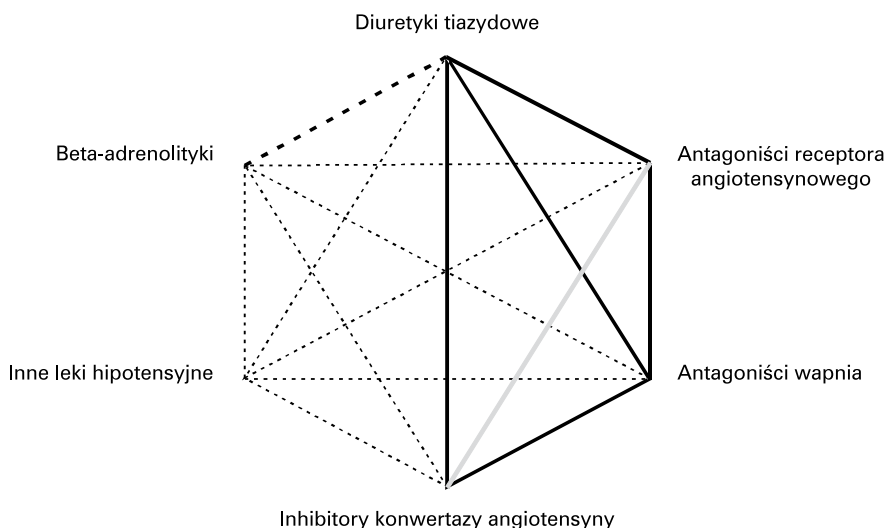
5.2.2.3. Preparaty złożone

Podobnie jak we wcześniejszych wytycznych, w zaleceniach ESH/ESC z 2013 r. opowiedziano się za stosowaniem połączeń 2 leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w 1 tabletkie, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w nadciśnieniu tętniczym jest niestety słabe, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli BP [465, 466]. To podejście do leczenia jest obecnie ułatwione dzięki dostępności wielu stałych połączeń tych samych 2 leków w różnych proporcjach dawek, co minimalizuje jedną z niedogodności takiego sposobu terapii, a mianowicie niemożność zwiększenia dawki jednego leku niezależnie od drugiego. Dotyczy to również stałych połączeń 3 leków w 1 tabletkie (zwykle inhibitor RAS, antagonistą wapnia oraz diuretyk), które są coraz bardziej dostępne.

Tabela 16. Główne połączenia leków stosowane w próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego w ramach stopniowej intensyfikacji terapii lub jako losowo przypisywane połączenia

Próba kliniczna	Porównywane leczenie	Rodzaj pacjentów	Różnica SBP [mm Hg]	Wyniki terapii
Połączenie ACE-I i diuretyku				
PROGRESS [296]	Placebo	Przebyty udar mózgu lub TIA	-9	Udary ↓ o 28% (p < 0,001)
ADVANCE [276]	Placebo	Cukrzyca	-5,6	Incydenty mikro-/makronaczyniowe ↓ o 9% (p = 0,04)
HYVET [287]	Placebo	Pacjenci z HT w wieku ≥ 80 lat	-15	Incydenty CV ↓ o 34% (p < 0,001)
CAPP [455]	BB + D	Pacjenci z HT	+3	Incydenty CV ↑ o 5% (p = NS)
Połączenie ARB i diuretyku				
SCOPE [450]	D + Placebo	Pacjenci z HT w wieku ≥ 70 lat	-3,2	Udary niezakończone zgonem ↓ o 28% (p = 0,04)
LIFE [457]	BB + D	Pacjenci z HT i LVH	-1	Udary mózgu ↓ o 26% (p < 0,001)
Połączenie CA i diuretyku				
FEVER [269]	D + Placebo	Pacjenci z HT	-4	Incydenty CV ↓ o 27% (p < 0,001)
ELSA [186]	BB + D	Pacjenci z HT	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
CONVINCE [458]	BB + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
VALUE [456]	ARB + D	Pacjenci z HT z grupy dużego ryzyka	-2,2	Incydenty CV ↓ o 3% (p = NS)
Połączenie ACE-I i CA				
SystEur [451]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-10	Incydenty CV ↓ o 31% (p < 0,001)
SystChina [452]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-9	Incydenty CV ↓ o 37% (p < 0,004)
NORDIL [461]	BB + D	Pacjenci z HT	+3	Różnica występowania incydentów CV — NS
INVEST [459]	BB + D	Pacjenci z HT i CHD	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
ASCOT [423]	BB + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-3	Incydenty CV ↓ o 16% (p < 0,001)
ACCOMPLISH [414]	ACE-I + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-1	Incydenty CV ↓ o 21% (p < 0,001)
Połączenie BB i diuretyku				
Coope i Warrender [453]	Placebo	Pacjenci z HT w podeszłym wieku	-18	Udary mózgu ↓ o 42% (p < 0,03)
SHEP [449]	Placebo	Pacjenci w podeszłym wieku z ISH	-13	Udary mózgu ↓ o 36% (p < 0,001)
STOP [454]	Placebo	Pacjenci z HT w podeszłym wieku	-23	Incydenty CV ↓ o 40% (p = 0,003)
STOP-2 [460]	ACE-I lub CA	Pacjenci z HT	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
CAPP [455]	ACE-I + D	Pacjenci z HT	-3	Incydenty CV ↓ o 5% (p = NS)
LIFE [457]	ARB + D	Pacjenci z HT i LVH	+1	Udary mózgu ↑ o 26% (p < 0,001)
ALLHAT [448]	ACE-I + BB	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-2	Różnica występowania incydentów CV — NS
ALLHAT [448]	CA + BB	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	-1	Różnica występowania incydentów CV — NS
CONVINCE [458]	CA + D	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
NORDIL [461]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT	-3	Różnica występowania incydentów CV — NS
INVEST [459]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT i CHD	0	Różnica występowania incydentów CV — NS
ASCOT [423]	ACE-I + CA	Pacjenci z HT i czynnikami ryzyka	+3	Incydenty CV ↑ o 16% (p < 0,001)
Połączenie dwóch inhibitorów RAS (ACE-I + ARB lub inhibitor RAS + inhibitor reniny)				
ONTARGET [463]	ACE-I lub ARB	Pacjenci z grupy dużego ryzyka	-3	Więcej incydentów nerkowych
ALTITUDE [433]	ACE-I lub ARB	Pacjenci z cukrzycą z grupy dużego ryzyka	-1,3	Więcej incydentów nerkowych

ACE-I — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensynowych; BB — beta-adrenolityk; CA — antagonist wapnia; CHD — choroba wieńcowa; CV — sercowo-naczyniowy; D — diuretyk; HT — nadciśnienie tętnicze; ISH — izolowane nadciśnienie skurczowe; LVH — przerost lewej komory; NS — nieistotne/a statystycznie; RAS — układ renina-angiotensyna; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego



Rycina 4. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Grube linie ciągłe: preferowane połączenia. Gruba linia przerywana: przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Czarne linie przerywane: możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Szara linia ciągła: niezalecane połączenie. Mimo że werapamil i diltiazem są czasami stosowane razem z beta-adrenolitykiem w celu poprawy kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków, zasadniczo z beta-adrenolitykami należy łączyć tylko antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny

Dostępność obejmuje również wieloskładnikowe preparaty złożone określane mianem *polypill* [tj. połączenia w 1 tabletkę w stałej proporcji dawek kilku leków hipotensyjnych, statyny i małej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA)], co jest uzasadnione tym, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często stwierdza się zaburzenia lipidowe i nierzadko ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich duże [12, 13]. W jednym z badań wykazano, że po połączeniu w preparacie *polypill*

różne leki zachowują wszystkie lub większość spośród ich oczekiwanych działań [467]. Uproszczenie leczenia związane z takim podejściem może być jednak rozważane tylko wtedy, kiedy uprzednio wykazano potrzebę stosowania każdego składnika preparatu typu *polypill* [141].

5.2.3. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia i wyboru leków

Strategie leczenia i wybór leków

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego nadają się i są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach	I	A	[284, 332]
Niektóre leki powinny być rozważane jako preferowany wybór w określonych sytuacjach, ponieważ były stosowane w próbach klinicznych dotyczących tych sytuacji lub ze względu na większą skuteczność w przypadku określonych typów powikłań narządowych	IIa	C	–
Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe	IIb	C	–
Połączenie 2 inhibitorów RAS jest niezalecane i należy odradzać jego stosowanie	III	A	[331, 433, 463]
Inne połączenia leków należy rozważać i prawdopodobnie są one korzystne proporcjonalnie do wielkości uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Preferowane mogą być jednak połączenia, które zostały z powodzeniem zastosowane w próbach klinicznych	IIa	C	–
Połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowalające	IIb	B	[465]

ACE — konwertaza angiotensyny; RAS — układ renina–angiotensyna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6. Strategie leczenia w sytuacjach szczególnych

6.1. NADCIŚNIENIE BIAŁEGO FARTUCHA

Chociaż brakuje dowodów pozwalających preferować farmakoterapię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia z niskim do umiarkowanego ryzyka (patrz część 4.2.3), jeszcze mniej dowodów potwierdza konieczność takiego leczenia u osób z nadciśnieniem białego fartucha. W tej grupie osób nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań oceniających wpływ podawania leków hipotensyjnych na zmniejszenie zachorowalności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dotychczas dostępne informacje ograniczają się do wyników analizy podgrupy badania *SYSTolic Hypertension in Europe* (SystEur), w którym, opierając się na niewielkiej liczbie zdarzeń, stwierdzono, że farmakoterapia u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha obniża BP w pomiarach ambulatoryjnych oraz chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w mniejszym stopniu niż u chorych z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym [468].

Poniżej przedstawione informacje mogą pomóc w podjęciu decyzji terapeutycznych u poszczególnych pacjentów. U osób z nadciśnieniem białego fartucha często mogą występować liczne metaboliczne czynniki ryzyka oraz powikłania narządowe (patrz część 3.1.3), których występowanie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. U tych chorych wysokiego ryzyka z nadciśnieniem białego fartucha, poza modyfikacją stylu życia, można rozważyć farmakoterapię. Zarówno modyfikację stylu życia, jak i farmakoterapię można rozważać także w sytuacji, kiedy prawidłowym wartościami BP w pomiarach ambulatoryjnych towarzyszą nieprawidłowe wartości w pomiarach domowych (lub na odwrót), ponieważ wówczas także występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [105]. Przy braku dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego postępowanie terapeutyczne można ograniczyć jedynie do modyfikacji stylu życia, ale w takiej sytuacji należy dokładnie obserwować pacjenta (włączając

w to okresowe ambulatoryjne monitorowanie BP), ponieważ u osób z nadciśnieniem białego fartucha wartości BP mierzone poza gabinetem lekarskim lub przychodnią zazwyczaj są wyższe niż u pacjentów z rzeczywiście prawidłowym BP, podobnie jak ryzyko powikłań narządowych i rozwoju cukrzycy oraz utrwalonego nadciśnienia tętniczego (patrz część 3.1.3). Należy wziąć również pod uwagę fakt, że ze względu na częste występowanie (szczególnie u chorych z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego), można założyć, że chorzy z nadciśnieniem białego fartucha przypuszczalnie stanowili dość liczną grupę wśród osób objętych badaniami dotyczącymi leków hipotensyjnych potwierdzających korzyści z obniżenia wartości BP jako celu terapii. Zalecenia dotyczące strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha przedstawiono poniżej.

6.2. NADCIŚNIENIE ZAMASKOWANE

Izolowane ambulatoryjne czy inaczej zamaskowane nadciśnienie rozpoznaje się dość rzadko, gdyż stwierdzenie prawidłowych wartości BP w pomiarach klinicznych tylko wyjątkowo prowadzi do zalecenia pomiarów domowych czy ambulatoryjnego monitorowania BP. Jednak w przypadku stwierdzenia takiej sytuacji należy rozważyć zarówno modyfikację stylu życia, jak i farmakoterapię, ponieważ potwierdzono, że pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego nadciśnienie zamaskowane stanowi zagrożenie porównywalne z nadciśnieniem stwierdzanym w pomiarach gabinetowych i pozagabinetowych [109, 112, 117, 469]. Podejmując decyzję dotyczącą strategii leczenia, jak i podczas dalszej obserwacji chorego należy zwrócić uwagę na metaboliczne czynniki ryzyka i powikłania narządowe, gdyż stany te częściej występują u chorych z nadciśnieniem zamaskowanym niż u pacjentów z prawidłowymi wartościami BP. Skuteczność leczenia hipotensyjnego należy oceniać na podstawie pomiarów domowych i/lub ambulatoryjnego monitorowania BP.

6.2.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego

Strategie leczenia nadciśnienia białego fartucha i nadciśnienia zamaskowanego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha bez dodatkowych czynników ryzyka należy rozważyć ograniczenie interwencji terapeutycznych wyłącznie do modyfikacji stylu życia, ale taki sposób postępowania trzeba łączyć z uważną dalszą obserwacją	IIa	C
U pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowanym zaburzeniami metabolicznymi lub powikłaniami narządowymi poza modyfikacją stylu życia można rozważyć farmakoterapię	IIb	C
U pacjentów z zamaskowanym nadciśnieniem tętniczym należy rozważyć zarówno modyfikację stylu życia, jak i farmakoterapię, ponieważ stwierdzono, że ryzyko sercowo-naczyniowe w tym typie nadciśnienia jest podobne jak w nadciśnieniu tętniczym gabinetowym i pozagabinetowym	IIa	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.3. OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

W częściach 4.2.5 oraz 4.3.3 wspomniano, że w sposób pewny potwierdzono korzyści wynikające z obniżenia BP poprzez leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku w przypadku pacjentów z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 160 mm Hg, u których obniżono SBP do wartości < 150 mm Hg, ale nie < 140 mm Hg. Dlatego też zalecenie obniżania SBP do wartości < 150 mm Hg u osób w podeszłym wieku z SBP ≥ 160 mm Hg charakteryzuje się wysoką klasą i poziomem rekomendacji. Jednak przynajmniej u osób w podeszłym wieku < 80 lat można rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP > 140 mm Hg i do wartości docelowych < 140 mm Hg, jeśli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie.

W czasie opracowania poprzednich wytycznych ESH/ESC w 2007 r. wciąż brakowało bezpośrednich dowodów potwierdzających korzyści z leczenia hipotensyjnego u najstarszych pacjentów z nadciśnieniem (> 80 lat). W kolejnej publikacji przedstawiono wyniki badania *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [287], porównującego aktywne leczenie (diuretyk — indapamid, uzupełniony w razie potrzeby inhibitorem ACE — perindoprilem) z podawaniem placebo u chorych w wieku 80 lat z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 160 mm Hg, wykazując istotne zmniejszenie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej przy docelowych wartościach SBP < 150 mm Hg (średnie wartości SBP: 144 mm Hg). Do badania HYVET rekrutowano pacjentów w dobrym stanie fizycznym i psychicznym, wykluczając osoby schorowane i wątłe, które w rzeczywistości stanowią liczną grupę wśród 80-latków, jak również pacjentów z klinicznie istotnymi ortostatycznymi spadkami BP. Czas trwania obserwacji długoterminowej również był stosunkowo krótki (średnio 1,5 roku), ponieważ badanie zostało przedwcześnie przerwane przez komisję monitorującą bezpieczeństwo.

W randomizowanych kontrolowanych badaniach, w których wykazano korzyści z leczenia hipotensyjnego u pacjentów w podeszłym wieku, stosowano różne klasy leków, dlatego też istnieją dowody potwierdzające korzyści z leczeniem diuretykami [287, 449, 454, 470, 471], beta-adrenolitykami [453, 454], antagonistami wapnia [451, 452, 460], inhibitorami ACE [460] oraz ARB [450]. W 3 badaniach dotyczących ISH stosowano diuretyki [449] lub antagonistów wapnia [451, 452].

W prospektywnej metaanalizie porównano korzyści różnych schematów leczenia u pacjentów w wieku poniżej lub powyżej 65 lat i nie wykazano, aby różne klasy leków różniły się skutecznością u młodszych pacjentów w porównaniu ze starszymi [444].

6.3.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia hipotensyjnego u osób w podeszłym wieku

Leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem z wartościami SBP ≥ 160 mm Hg na podstawie wiarygodnych dowodów zaleca się obniżanie SBP do wartości 150–140 mm Hg	I	A	[141, 265]
U sprawnych pacjentów w wieku < 80 lat można rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP ≥ 140 mm Hg z docelowymi wartościami SBP < 140 mm Hg, jeżeli chory dobrze toleruje terapię	IIb	C	–
U pacjentów w wieku > 80 lat z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 160 mm Hg zaleca się obniżanie SBP do wartości 150–140 mm Hg, jeśli chory pozostaje w dobrym stanie fizycznym i psychicznym	I	B	[287]
U wątłych pacjentów w podeszłym wieku zaleca się pozostawienie decyzji o leczeniu hipotensyjnym lekarzowi prowadzącemu na podstawie oceny klinicznych wyników terapii	I	C	–
U pacjentów osiągających 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego	IIa	C	–
U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia	I	A	[444, 449, 451, 452]

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.4. MŁODZI DOROŚLI

U młodych dorosłych z umiarkowanie podwyższonymi wartościami BP praktycznie nie jest możliwe sformułowanie zaleceń opartych bezpośrednio na wynikach badań interwencyjnych ze względu na znaczne opóźnienie w czasie rezultatów leczenia. Ostatnio opublikowano wyniki ważnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Szwecji i obejmującego 1,2 miliona mężczyzn, wstępnie ocenianych w wieku średnio 18,4 roku podczas poboru

do służby wojskowej, a następnie obserwowanych przez średnio 24 lata [472]. Krzywa zależności między wartościami BP a śmiertelnością całkowitą miała kształt litery U, z najniższym punktem przy wartościach BP ok. 130 mm Hg, jednak śmiertelność sercowo-naczyniowa wzrastała jednostajnie wraz ze wzrostem wartości BP (im wyższe BP — tym wyższe ryzyko). W badanej grupie młodych mężczyzn (bez zmienionych chorobowo, sztywnych tętnic) wykazano nawet silniejszy związek między DBP a śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych niż dla SBP, z wyraźną wartością progową ok. 90 mm Hg. Około 20% przypadków śmiertelności całkowitej w badanej grupie młodych mężczyzn można było powiązać z wartościami DBP. U młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czasami występują izolowane podwyższone wartości DBP. Mimo braku RCT oceniających korzyści z leczenia hipotensyjnego u młodych dorosłych, w tej grupie chorych można rozważyć farmakoterapię, zwłaszcza w przypadku obecności innych czynników ryzyka. Należy dążyć do docelowych wartości BP < 140/90 mm Hg. Te osoby różnią się od młodych dorosłych, u których obserwuje się podwyższone wartości SBP w pomiarach na ramieniu, przy prawidłowych wartościach DBP (< 90 mm Hg). Jak wspomniano w częściach 3.1.6 oraz 4.2.4, u tych osób ośrodkowe SBP może być prawidłowe i można u nich jedynie modyfikować styl życia.

6.5. KOBIETY

W RCT dotyczących nadciśnienia kobiety stanowiły 44% [473], ale jedynie w 24% wszystkich badań przedstawiono wyniki w zależności od płci [474, 475]. W analizie podgrup 31 RCT w zależności od płci stwierdzono, że u obu płci zaobserwowano podobne obniżenie wartości BP i nie udowodniono, aby korzyści z obniżenia BP różniły się w zależności od płci, ani aby stosowanie różnych strategii leczenia opartych na inhibitorach ACE, antagonistach wapnia, ARB lub diuretykach/beta-adrenolitykach było bardziej skuteczne u jednej płci niż u drugiej [445].

U kobiet w okresie rozrodczym należy unikać stosowania inhibitorów ACE i ARB z powodu potencjalnego działania teratogennego. To samo dotyczy aliskirenu, bezpośredniego inhibitora reniny, chociaż dotychczas nie opisano przypadku przyjmowania aliskirenu w czasie ciąży.

6.5.1. Doustne środki antykoncepcyjne

Zastosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z niewielkim, ale istotnym wzrostem BP oraz rozwojem nadciśnienia tętniczego u ok. 5% kobiet przyjmujących te preparaty [476, 477]. Należy zauważyć, że cytowane badania oceniały starszą generację tabletek antykoncepcyjnych, zawierających względnie wyższą dawkę estrogenów w porównaniu ze współcześnie stosowanymi (zawierającymi < 50 µg estrogenów, najczęściej składających się z 20–35 µg etynyloestradiolu i niewielkiej dawki progestagenów drugiej lub

trzeciej generacji). Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego szybko spada po odstawieniu doustnej antykoncepcji i u kobiet, które w przeszłości stosowały środki antykoncepcyjne ryzyko jest tylko nieznacznie podwyższone [2]. Podobne wyniki uzyskano na podstawie badania *Prevention of Renal and Vascular ENdstage Disease* (PREVEND), w którym oddzielnie oceniano doustne leki antykoncepcyjne drugiej i trzeciej generacji [478] — w badaniu tym po wstępnej fazie wzrostu zaobserwowano spadek albuminurii po odstawieniu doustnej antykoncepcji. W badanych grupach wykazano obniżenie SBP o 1–4 mm Hg przy zastosowaniu drospirenonu (3 mg), nowszej pochodnej progestinu o działaniu moczopędnym w połączeniu z etynyloestradiolem w różnych dawkach [479]. Niestety, rośnie liczba doniesień, że stosowanie drospirenonu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z lewonorgestrellem (syntetycznym progestagenem drugiej generacji) [480].

Intensywnie badano związek między stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych a ryzykiem zawału serca, jednak otrzymywano sprzeczne wyniki. We wcześniejszych badaniach obserwacyjnych konsekwentnie stwierdzano zwiększone ryzyko zawału serca u kobiet stosujących doustną antykoncepcję, szczególnie palących tytoń, i rozszerzono te wnioski na byłe palaczki tytoniu przyjmujące środki antykoncepcyjne [481]. W 2 badaniach typu *case-control*, w których oceniano zastosowanie leków antykoncepcyjnych drugiej i trzeciej generacji, otrzymano sprzeczne wyniki [482, 483]. W dużym prospektywnym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Szwecji, którego uczestniczki przyjmowały doustne leki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenu i progestagenu (progestinu) drugiej lub trzeciej generacji, nie potwierdzono związku doustnej antykoncepcji ze zwiększonym ryzykiem zawału serca [484]. Dane z badań obserwacyjnych dotyczące doustnej antykoncepcji z zastosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen sugerują, że ryzyko zawału serca w tym wypadku nie zwiększa się [485].

W 3 niezależnych metaanalizach podsumowujących badania prowadzone w ciągu 30 lat wykazano, że u kobiet stosujących doustną antykoncepcję 2-krotnie wzrasta ryzyko udaru mózgu w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tych preparatów [486–488]. W kohortowym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Izraelu nie wykazano związku doustnej antykoncepcji z zastosowaniem drospirenonu ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia TIA lub udaru mózgu [489].

Brakuje danych dotyczących wyników leczenia z zastosowaniem najnowszych metod hormonalnej antykoncepcji (preparaty do wstrzyknięć, przezskórne, dopochwowe). Jednak stwierdzono związek stosowania antykoncepcji drogą przezskórną czy dopochwową ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej w porównaniu z grupą kontrolną [490].

Chociaż wśród kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, zawał serca czy udar mózgu występują

rzadko, a ryzyko związane ze stosowaniem doustnej antykoncepcji w wartościach bezwzględnych również nie jest wysokie, jednak istotnie wpływa na stan zdrowia kobiet, gdyż 30–45% kobiet w wieku rozrodczym stosuje doustną antykoncepcję. Aktualne wytyczne wskazują, że doustną antykoncepcję trzeba wybierać i rozpoczynać po indywidualnym rozważeniu ryzyka i korzyści u danej pacjentki [491]. Powinno się kontrolować BP za pomocą właściwie dokonywanych pomiarów, a pojedynczy odczyt wartości BP nie powinien służyć do rozpoznania nadciśnienia tętniczego [492]. U kobiet w wieku 35 lat lub starszych należy poszukiwać czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia. Nie zaleca się doustnej antykoncepcji u kobiet z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Zaprzymanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet z nadciśnieniem może poprawić kontrolę BP [493]. Kobiety palące tytoń w wieku > 35 lat powinny zachować ostrożność w stosowaniu doustnych preparatów antykoncepcyjnych [494].

6.5.2. Hormonalna terapia zastępcza

Nie należy stosować hormonalnej terapii zastępczej ani selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych w celu pierwotnej lub wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej [495]. Lecząc młodsze kobiety w okresie okołomenopauzalnym z powodu ciężkich objawów menopauzy, należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane z hormonalną terapią zastępczą [490, 496]. Prawdopodobieństwo wzrostu BP u pacjentek z nadciśnieniem leczonych w okresie menopauzy za pomocą hormonalnej terapii zastępczej jest małe [497].

6.5.3. Ciąża

Problemy związane z nadciśnieniem tętniczym u kobiet w ciąży przedstawiono niedawno w wytycznych ESC dotyczących postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży [498] oraz w zaleceniach innych organizacji [499]. Ze względu na brak RCT zalecenia oparto na opiniach ekspertów. Chociaż panuje powszechna zgodność, że farmakoterapia ciężkiego nadciśnienia w ciąży (SBP > 160 mm Hg i DBP > 110 mm Hg) jest wskazana i przynosi korzyści, to w przypadku łagodnego do umiarkowanego podwyższenia BP w ciąży ($\leq 160/110$ mm Hg) korzyści z leczenia hipotensyjnego nie są już tak jednoznaczne, zarówno u kobiet z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym, jak i nadciśnieniem wywołanym ciążą, z wyjątkiem niższego ryzyka rozwoju ciężkiego nadciśnienia [500]. Wytyczne międzynarodowe i poszczególnych krajów różnią się w odniesieniu do wartości progowych rozpoczęcia leczenia i wartości docelowych BP w czasie ciąży. Informacje zawarte w wytycznych ESH/ESC z 2007 r. [2] sugerujące rozważenie farmakoterapii u wszystkich kobiet w ciąży z utrwalonym podwyższonym BP $\geq 150/95$ mm Hg potwierdzają ostatnie dane ze Stanów Zjednoczonych, które wykazały tendencję do zwiększania

się odsetka hospitalizacji związanych z ciążą z powodu udaru mózgu, zwłaszcza w okresie połogu od 1994 do 2007 r. [501], jak również dane dotyczące kobiet doznających udaru mózgu w przebiegu ciężkiego stanu przedzrzucawkowego i rzucawki [502]. Mimo braku dowodów w 2013 r. grupa robocza potwierdziła, że należy rozważyć wczesne rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego przy wartościach BP $\geq 140/90$ mm Hg u kobiet z 1) nadciśnieniem wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez białkomoczu); 2) nadciśnieniem rozpoznany przed ciążą z nakładającym się nadciśnieniem ciążowym oraz 3) nadciśnieniem tętniczym z powikłaniami narządowymi lub objawami w jakimkolwiek okresie ciąży.

Od czasu publikacji ostatnich wytycznych [2] nie ukazały się żadne nowe informacje dotyczące zastosowania leków hipotensyjnych u kobiet w ciąży, dlatego też powtarza się zalecenia stosowania metyldopy, labetalolu i nifedipiny — jedyne antagonisty wapnia badanego u kobiet w ciąży. Ostrożnie można stosować beta-adrenolityki (prawdopodobnie powodujące zahamowanie wzrostu płodu, jeśli są podawane we wczesnym okresie ciąży) oraz diuretyki. Jak wspomniano, wszystkie leki wpływające na RAS (inhibitory ACE, ARB, inhibitory reniny) u kobiet w ciąży są bezwzględnie przeciwwskazane. W stanach nagłych (stan przedzrzucawkowy) lekiem z wyboru jest podawany dożylnie labetalol, a możliwą alternatywę stanowią dożylnie wlewy nitroprusydku sodu lub nitrogliceryny.

Skuteczność stosowania małych dawek ASA w ramach prewencji stanu przedzrzucawkowego stanowi przedmiot kontrowersji. Mimo że w dużej metaanalizie potwierdzono niewielkie korzyści wynikające z profilaktycznego podawania ASA [503], w 2 innych ostatnio opublikowanych metaanalizach przedstawiono przeciwne wnioski. Rossi i Mullin [504] na podstawie informacji dotyczących ok. 5000 kobiet z niskim ryzykiem stanu przedzrzucawkowego nie wykazali korzystnego wpływu małych dawek ASA. Jednak Bujold i wsp. [505], analizując dane ponad 11 000 kobiet randomizowanych do RCT dotyczących małych dawek ASA u kobiet w ciąży, stwierdzili istotne obniżenie ryzyka względnego rozwoju stanu przedzrzucawkowego (ryzyko względne 0,47) i ciężkiego stanu przedzrzucawkowego (ryzyko względne 0,09) u kobiet, u których rozpoczęto terapię przed 16. tygodniem ciąży w porównaniu z grupą kontrolną [505]. Pamiętając o rozbieżnych wynikach badań, można jedynie rozważnie doradzać — kobietom z wysokim ryzykiem stanu przedzrzucawkowego (z nadciśnieniem w poprzedniej ciąży, CKD, chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń trzewny lub zespół antyfosfolipidowy, cukrzyca typu 1 lub 2 lub utrwalonym nadciśnieniem) lub też z więcej niż jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka stanu przedzrzucawkowego (pierwsza ciąża, wiek ≥ 40 lat, przerwa między kolejnymi ciążami > 10 lat, BMI ≥ 35 kg/m² w czasie pierwszej wizyty, stan przedzrzucawkowy w wywiadzie rodzinnym lub ciąża mnoga) można polecić przyjmowanie ASA w dawce

75 mg/d. od 12. tygodnia ciąży do porodu, zakładając niskie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

6.5.4. Odległe sercowo-naczyniowe następstwa nadciśnienia związanego z ciążą

Ze względu na obciążenia metaboliczne i układu sercowo-naczyniowego ciąża stanowi okazję do oceny ryzyka u kobiet w ciągu całego życia: stan przedzucawkowy jest wczesnym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. W ostatniej metaanalizie stwierdzono, że u kobiet, u których wystąpił stan przedzucawkowy, 2-krotnie zwiększa się ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i incydentu zakrzepowo-zatorowego w czasie 5–15 lat po zakończeniu ciąży [506]. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększa się prawie 4-krotnie [507]. Uważa się, że największym ryzykiem obciążone są kobiety, u których stan przedzucawkowy wystąpił wcześniej (poród przed 32. tygodniem ciąży), z ciążą obumarłą lub opóźnieniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Do czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia ciężarnych obserwowanych przed zajściem w ciążę należą: starszy wiek matki, podwyższone wartości BP, dyslipidemia, otyłość, wywiad rodzinny chorób układu sercowo-naczyniowego, zespół antyfosfolipidowy i nietolerancja glukozy. Nieprawidłowości związane z nadciśnieniem w czasie ciąży traktuje się jako czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u kobiet [495], dlatego też w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego po porodzie należy zalecać modyfikację stylu życia i regularne pomiary BP oraz monitorowanie parametrów metabolicznych.

6.5.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u kobiet z nadciśnieniem

Strategie leczenia u kobiet z nadciśnieniem

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Nie zaleca się stosowania hormonalnej terapii zastępczej i selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce CVD. Jeśli z powodu ciężkich objawów menopauzalnych rozważa się leczenie młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, należy uwzględnić stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka	III	A	[495, 496]
Zaleca się farmakoterapię ciężkiego nadciśnienia w ciąży (SBP > 160 mm Hg lub DBP > 110 mm Hg)	I	C	–
Można rozważyć także farmakoterapię u kobiet w ciąży z utrwalonym podwyższonym BP \geq 150/95 mm Hg i u kobiet z BP \geq 140/90 mm Hg w przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą, powikłań narządowych lub objawów	IIb	C	–
U kobiet z wysokim ryzykiem stanu przedzucawkowego i z niskim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego można rozważyć leczenie niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego od 12. tygodnia ciąży do porodu	IIb	B	[503, 504, 505]
U kobiet w wieku rozrodczym nie zaleca się stosowania inhibitorów układu renina–angiotensyna	III	C	–
Jako preferowane leki hipotensyjne w okresie ciąży należy rozważać metyldopę, labetalol i nifedipinę. W stanach nagłych (stan przedzucawkowy) należy rozważyć dożylnie podanie labetalolu lub dożylny wlew nitroprusydku sodu	IIa	B	[498]

BP — ciśnienie tętnicze; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.6. CUKRZYCA

U chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2 często występują wysokie wartości BP, nierzadkim zjawiskiem jest również nadciśnienie zamaskowane [121], dlatego też 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG u pacjentów z cukrzycą i prawidłowymi wartościami ciśnienia może się okazać użyteczną procedurą diagnostyczną. W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4 wspomniano, że brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających ogólne korzyści z rozpoczęcia farmakoterapii przy wartościach SBP < 140 mm Hg (ciśnienie wysokie prawidłowe), jak również korzyści z osiągnięcia wartości docelowych < 130 mm Hg. Wynika to z braku odpowiednich badań właściwie oceniających te zagadnienia. Nie wyjaśniono również, kiedy należy rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego i czy dążyć do niższych wartości docelowych u pacjentów z cukrzycą i powikłaniami mikronaczyniowymi (nerkowymi, ocznymi lub neurologicznymi). Odpowiednia terapia może zapobiegać lub opóźniać rozwój mikroalbuminurii, ale w badaniach dotyczących populacji chorych na cukrzycę nie udało się bezsprzecznie dowieść, że zmniejszenie białkomoczu wiąże się z redukcją sercowo-naczyniowych twardych punktów końcowych (patrz także część 6.9) [274, 276, 329]. W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [508] nie wykazano wpływu leczenia hipotensyjnego na rozwój retinopatii cukrzycowej u pacjentów z nadciśnieniem i prawidłowymi wartościami BP, podobnie jak w badaniu *Diabetic REtinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) [509], dotyczącym pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłowymi wartościami BP. I wreszcie, nie wydaje się, aby leki hipotensyjne istotnie wpływały na zahamowanie neuropatii [510]. Dlatego też

na podstawie wyników randomizowanych badań zaleca się rozpoczynanie farmakoterapii hipotensyjnej u chorych na cukrzycę przy średnich wartościach SBP ≥ 160 mm Hg. Leczenie zaleca się również u pacjentów z cukrzycą i średnim SBP ≥ 140 mm Hg. Należy dążyć do docelowych wartości utrzymujących się stale < 140 mm Hg. Jak wspomniano w części 4.3.4.1, korzyści z wartości docelowych DBP 80–85 mm Hg potwierdzono w badaniach HOT oraz *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [290, 293]. Nie do końca wyjaśniono, jak bardzo poniżej 140 mm Hg należy obniżyć SBP u chorych na cukrzycę, gdyż tylko w 2 dużych badaniach wykazujących zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą poprzez obniżenie SBP < 140 mm Hg osiągnięto średnie wartości SBP na poziomie 139 mm Hg [270, 275]. Porównanie redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w różnych badaniach wskazuje, że dla porównywalnych różnic SBP korzyści z bardziej intensywnego obniżania SBP stają się stopniowo coraz mniejsze, jeśli różnice SBP mieszczą się w dolnej części przedziału 139–130 mm Hg [314]. Badanie ACCORD [295], będące analizą *post-hoc* randomizowanych kontrolowanych badań i obserwacyjnego badania opartego na narodowym rejestrze prowadzonym w Szwecji, dostarczyło dowodów przeciwko obniżaniu SBP < 130 mm Hg [326, 511, 512]. Zagadnienie leczenia pacjentów ze zwiększonym wydalaniem białka w moczu przedyskutowano w części 6.9.

Wybór terapii hipotensyjnej powinien się opierać na skuteczności i tolerancji leków. Na podstawie wyników metaanalizy wykazano użyteczność wszystkich klas leków hipotensyjnych [394], a przy indywidualnych wyborze leczenia należy się kierować obecnością chorób współistniejących. Ze względu na fakt, że terapia nadciśnienia u chorych na cukrzycę jest trudniejsza [324], większość osób we wszystkich badaniach została poddana leczeniu skojarzonemu i taki schemat terapii trzeba rozważyć, lecząc pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Ze względu na większy wpływ inhibitorów RAS na wydalanie białka z moczem (patrz część 6.9) [513] wydaje się rozsądne włączenie do terapii skojarzonej inhibitora ACE lub ARB. Jednak należy unikać jednoczesnego podawania 2 inhibitorów RAS (w tym również inhibitora reniny: aliskirenu) ze względu na podwyższone ryzyko (hiperkaliemii i pogorszenia funkcji nerek — przyp. tłum.), które stwierdzono w badaniach ALTITUDE oraz ONTARGET [433, 463]. W takiej sytuacji użyteczne mogą być diuretyki tiazydopodobne i często są one stosowane łącznie z inhibitorami RAS. Wykazano również użyteczność antagonistów wapnia, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami RAS. Beta-adrenolityki, mimo potencjalnej możliwości pogorszenia wrażliwości na insulinę, w terapii skojarzonej są użyteczne w kontroli BP, zwłaszcza u pacjentów z CHD oraz z niewydolnością serca.

6.6.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z cukrzycą

Strategie leczenia u pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Obowiązkowo należy rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z cukrzycą, u których SBP ≥ 160 mm Hg, zdecydowanie zaleca się również rozpoczęcie farmakoterapii w przypadku SBP ≥ 140 mm Hg	I	A	[275, 276, 290–293]
U pacjentów z cukrzycą zaleca się wartości docelowe SBP < 140 mm Hg	I	A	[270, 275, 276, 295]
U pacjentów z cukrzycą zaleca się wartości docelowe DBP < 85 mmHg	I	A	[290, 293]
U pacjentów z cukrzycą mogą być zalecane i stosowane wszystkie klasy leków hipotensyjnych; można preferować inhibitory RAS, zwłaszcza w przypadku obecności białkomoczu lub mikroalbuminurii	I	A	[394, 513]
Zaleca się indywidualny dobór farmakoterapii z uwzględnieniem chorób współistniejących	I	C	–
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 inhibitorów RAS; u pacjentów z cukrzycą należy unikać takiego połączenia	III	B	[433]

DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; RAS — układ renina–angiotensyna; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.7. ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny definiuje się różnie ze względu na różne definicje otyłości centralnej, choć w 2009 r. przedstawiono tzw. definicję zharmonizowaną [514]. Wciąż trwają dyskusje, czy zespół metaboliczny stanowi użyteczne klinicznie rozpoznanie, głównie dlatego, że trudno udowodnić, iż zwiększa on moc predykcijną indywidualnych czynników ryzyka [515, 516]. Wysokie prawidłowe BP i nadciśnienie tętnicze stanowią często występujące składowe zespołu metabolicznego [517], chociaż zespół metaboliczny często rozpoznaje się przy prawidłowych wartościach BP, co jest zgodne ze spostrzeżeniami, że nadciśnienie tętnicze, wysokie prawidłowe BP oraz

nadciśnienie białego fartucha często współwystępują z zwiększonym obwodem w talii oraz opornością na insulinę. Współistnienie nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami metabolicznymi zwiększa ryzyko całkowite, dlatego zalecenia (część 4.2.3) zastosowania leków hipotensyjnych (po odpowiednim okresie modyfikacji stylu życia) u pacjentów z wartościami BP $\geq 140/90$ mm Hg wśród osób z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami metabolicznymi należy realizować ze szczególną uwagą. Brakuje dowodów potwierdzających korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokimi prawidłowymi wartościami BP [277, 278]. Ponieważ zespół metaboliczny często traktuje się jako stan przedcukrzycowy, w leczeniu preferuje się preparaty, takie jak inhibitory RAS oraz antagoniści wapnia. Potencjalnie poprawiają one, a przynajmniej nie pogarszają, wrażliwość na insulinę, podczas gdy beta-adrenolityki (z wyjątkiem beta-adrenolityków o właściwościach rozszerzających naczynia) [407–409] oraz diuretyki można rozważać jako leki dodatkowe, najlepiej przyjmowane w małych dawkach. Przepisując diuretyki, trzeba rozważyć też zastosowanie preparatu oszczędzającego potas [409], gdyż dowiedziono, że hipokaliemia pogarsza tolerancję glukozy [518]. U wszystkich osób z zespołem metabolicznym zaleca się zmiany stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Może to poprawić nie tylko kontrolę BP, ale również parametry metaboliczne, a także opóźnić rozwój cukrzycy [369, 519, 520].

6.7.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym

6.8. OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

Powyższe zagadnienie omówiono ostatnio we wspólnym dokumencie ESH oraz *European Respiratory Society* [521]. Dobrze udokumentowano związek między obturacyjnym bezdechem sennym a nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w przypadku nadciśnienia w godzinach nocnych. Wydaje się, że obturacyjny bezdech senny odpowiada za dużą część przypadków wzrostu BP lub braku nocnego spadku BP. Chociaż w kilku prospektywnych badaniach powiązано ciężki obturacyjny bezdech senny z prowadzącymi i nieprowadzącymi do zgonu incydentami sercowo-naczyniowymi, wydaje się, że związek ten pozostaje silniejszy w przypadku udaru mózgu niż choroby niedokrwiennej serca oraz słabiej wyraża się w obecności obturacyjnego bezdechu sennego o łagodnym i umiarkowanym nasileniu [521]. Otwarte pozostaje pytanie o konieczność systematycznej oceny zmiennych oddechowych i monitorowanie układu sercowo-naczyniowego w czasie nocnego odpoczynku u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, bowiem dotychczas nie przeprowadzono analizy kosztów i efektywności. Aktualnie przed wykonaniem specjalistycznych badań zaleca się wcześniejsze ABPM, które może wykazać nieprawidłowości BP w czasie snu lub oksymetrię w czasie nocnego odpoczynku. Ponieważ udowodniono związek otyłości i obturacyjnego bezdechu sennego, zaleca się powszechnie obniżenie masy ciała, choć niestety nie przeprowadzono kontrolowanych badań na szeroką skalę dotyczących tego zagadnienia [521]. Skuteczną metodę leczenia zmniejszającą nasilenie obturacyjnego bezdechu sennego jest zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, jednak na podstawie dostępnych wyników 4 metaanaliz wykazano, że

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym zaleca się zmiany stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i aktywność fizyczną. Powyższe interwencje nie tylko poprawiają kontrolę BP, ale również składowe metaboliczne zespołu i opóźniają rozwój cukrzycy	I	B	[369, 519, 520]
Ponieważ zespół metaboliczny można uważać za stan „przedcukrzycowy” w leczeniu należy rozważyć zastosowanie jako leków preferowanych preparatów hipotensyjnych potencjalnie poprawiających, a przynajmniej nie pogarszających, wrażliwość na insulinę, do których należą inhibitory RAS i antagoniści wapnia. Beta-adrenolityki (z wyjątkiem beta-adrenolityków rozszerzających naczynia) i diuretyki należy rozważać jedynie jako leki dodatkowe, najlepiej w skojarzeniu z preparatem oszczędzającym potas	IIa	C	–
Zaleca się zastosowanie leków hipotensyjnych ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym, kiedy BP $\geq 140/90$ mm Hg po odpowiednim okresie modyfikacji stylu życia i dążenia do BP $< 140/90$ mm Hg	I	B	[141]
Nie zaleca się leków obniżających BP u pacjentów z zespołem metabolicznym i prawidłowym wysokim BP	III	A	[277, 278]

BP — ciśnienie tętnicze; RAS — układ renina-angiotensyna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

wpływ przedłużonej terapii ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych pozwala jedynie na niewielkie obniżenie BP (1–2 mm Hg) [522–525]. Może to wynikać ze słabej współpracy pacjentów ze względu na złożoność procedury lub ograniczonego okresu obserwacji, chociaż w ostatnim badaniu, w którym czas obserwacji wynosił ponad 3 lata, nie stwierdzono różnic w wartościach BP czy intensywności stosowanego leczenia hipotensyjnego u osób z obturacyjnym bezdechem sennym, którzy kontynuowali lub zaprzestali terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych [526]. Jednak na podstawie wyników 2 ostatnich badań prospektywnych stwierdzono, że 1) pacjenci z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego i wyjściowo prawidłowymi wartościami BP charakteryzowali się istotnie wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego w czasie 12-letniej obserwacji [527], oraz 2) ryzyko nowo powstałego nadciśnienia tętniczego było niższe u osób leczonych za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [528], choć wydaje się, że korzyści odnosili chorzy z sennością w ciągu dnia [527].

Podsumowując, mimo potencjalnego wpływu obturacyjnego bezdechu sennego na zdrowie pacjentów, przeprowadzono dotychczas zbyt mało dobrze zaprojektowanych badań dotyczących terapii. Należy ocenić przede wszystkim 2 istotne zagadnienia, a mianowicie: czy zespół obturacyjnego bezdechu sennego rzeczywiście zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe związane z nadciśnieniem oraz czy długotrwałe leczenie obturacyjnego bezdechu sennego prowadzi do redukcji BP i incydentów sercowo-naczyniowych [529].

6.9. NEFROPATIA CUKRZYCOWA I NIECUKRZYCOWA

W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpośrednią i proporcjonalną korelację wartości BP i rozwoju CKD oraz ESRD [530]. W japońskiej ogólnej populacji mężczyzn wykazano również związek między wysokim prawidłowym BP a zwiększoną częstością występowania CKD [531]. Podobnie w metaanalizie badań interwencyjnych dotyczących pacjentów z nefropatią niecukrzycową postęp CKD korelował z osiągniętymi wartościami BP, przy czym najwolniejszy postęp choroby zaobserwowano u chorych z wartościami SBP 110–119 mm Hg [532]. Niestety (patrz część 4.3.4.3), nie udało się potwierdzić powyższych wyników badań obserwacyjnych w przeprowadzonych 3 badaniach randomizowanych, w których pacjenci z CKD byli losowo przydzieleni do grupy o niższych (< 125–130 mm Hg) lub wyższych (< 140 mm Hg) docelowych wartościach BP [304–306]: nie wykazano różnic dotyczących postępu niewydolności nerek ani odsetka zgonów między badanymi grupami, poza odległą obserwacją w 2 z opisywanych badań, na podstawie której stwierdzono, że wśród chorych

z białkomoczem randomizowanych do grupy z niższym docelowym BP rzadziej występowały przypadki ESRD i zgony [307, 308, 313]. U pacjentów z chorobą nerek o podłożu cukrzycowym lub niecukrzycowym należy obniżyć SBP < 140 mm Hg, a w przypadku obecności jawnego białkomoczu można dążyć do wartości < 130 mm Hg, zakładając monitorowanie zmian eGFR.

W ostatniej metaanalizie u pacjentów dializowanych z powodu ESRD wykazano zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, uzyskane dzięki obniżeniu wartości SBP i DBP [533]. Jednak nie podano informacji dotyczących osiągniętych bezwzględnych wartości SBP, a redukcję odsetka zgonów zanotowano tylko w grupie chorych z niewydolnością serca. Dlatego też nie można sformułować zaleceń dotyczących konkretnych wartości docelowych BP.

Odkąd opublikowano wyniki analiz obserwacyjnych RCT wskazujących, że zwiększone wydalanie białka z moczem stanowi czynnik predykcyjny niekorzystnych zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych [534–536], za cel terapeutyczny powszechnie uważa się zmniejszenie białkomoczu (zarówno mikroalbuminurii, jak i jawnego białkomoczu). I ponownie, brakuje jednoznacznych dowodów z badań porównujących rokowanie sercowo-naczyniowe i nerkowe u pacjentów randomizowanych do mniej lub bardziej intensywnej terapii, których celem jest obniżenie białkomoczu. W kilku RCT jasno wykazano, że zablokowanie RAS skuteczniej zmniejsza albuminurię niż placebo czy inne preparaty hipotensyjne zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, niecukrzycową, jak i u pacjentów z CVD [513, 537], a także zapobiega wystąpieniu mikroalbuminurii [329, 538]. Żadne z tych badań nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.

Osiągnięcie docelowych wartości BP zazwyczaj wymaga skojarzonego leczenia inhibitorem RAS w połączeniu z innymi preparatami hipotensyjnymi. Na podstawie analizy podgrupy badania ACCOMPLISH wykazano, że połączenie inhibitora ACE raczej z antagonistą wapnia niż diuretykiem tiazydowym pozwala skuteczniej zapobiegać podwojeniu stężenia kreatyniny w osoczu i rozwojowi ESRD, ale mniej skutecznie zapobiega wystąpieniu białkomoczu [539]. Jak podano w części 6.6, mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu nie powinno się łączyć 2 inhibitorów RAS [433, 463]. W przypadku CKD nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z inhibitorem RAS, ze względu na zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji nerek i hiperkaliemii [540]. Przy stężeniu kreatyniny 1,5 mg/dl lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m² należy zastąpić tiazydy diuretykami pętlowymi.

6.9.1. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i nefropatią

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i nefropatią

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Należy rozważyć obniżenie SBP < 140 mm Hg	IIa	B	[303, 313]
W przypadku jawnego białkomoczu można rozważyć wartości SBP < 130 mm Hg, zakładając monitorowanie zmian eGFR	IIb	B	[307, 308, 313]
Inhibitory RAS skuteczniej zmniejszają białkomocz niż inne preparaty hipotensyjne i są wskazane u pacjentów z nadciśnieniem i mikroalbuminurią lub jawnym białkomoczem	I	A	[513, 537]
Osiągnięcie docelowych wartości BP zazwyczaj wymaga leczenia skojarzonego, zaleca się połączenie inhibitorów RAS i innych preparatów hipotensyjnych	I	A	[446]
Nie zaleca się skojarzenia 2 inhibitorów RAS mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu	III	A	[331, 433, 463]
Nie zaleca się stosowania antagonistów aldosteronu u pacjentów z CKD, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami RAS ze względu na ryzyko nadmiernego pogorszenia funkcji nerek i hiperkalemii	III	C	–

BP — ciśnienie tętnicze; CKD — przewlekła choroba nerek; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; RAS — układ renina-angiotensyna; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.9.2. Przewlekła choroba nerek stopnia 5D

Nadciśnienie tętnicze występuje powszechnie wśród chorych hemodializowanych i istotnie wpływa na przeżycie. Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wysokich wartości BP u pacjentów w trakcie hemodializ zawarto w wytycznych naukowych towarzystw nefrologicznych, a w niniejszej części uwzględniono jedynie ogólne rozważania. Po pierwsze, zasadniczą kwestią w postępowaniu z pacjentami hemodializowanymi są dokładne pomiary BP. Jednak wartości BP przed hemodializą mogą nie odzwierciedlać średnich wartości BP występujących u pacjenta.

Dlatego też szczególnego znaczenia nabierają pytania, kiedy i gdzie należy wykonywać pomiary, a jak udowodniono, w tej grupie chorych większą wartość mają samodzielne pomiary domowe w porównaniu z pomiarami przed hemodializą. Po drugie, w tym kontekście nie ustalono bezsprzecznie, do jakich wartości BP należy dążyć w trakcie leczenia. Znaczną trudność stanowią duże wahania równowagi wodno-sodowej, szczególnie wpływające na zmienność BP, oraz większa zależność obniżenia wartości BP od występowania powikłań, takich jak kardiomiopatia, niż od farmakoterapii. Po trzecie, u pacjentów hemodializowanych można stosować wszystkie leki hipotensyjne poza diuretykami, dostosowując dawki do stabilności hemodynamicznej chorego i właściwości leków mogących ulegać dializie. Należy unikać leków wpływających na nadmierną utratę objętości krwi (ze względu na zazwyczaj istotnie upośledzone mechanizmy regulacyjne w przypadku niewydolności nerek), aby zminimalizować ryzyko spadku ciśnienia podczas szybkiego i intensywnego zmniejszania objętości krwi związanej z działaniami dializacyjnymi.

Brakuje RCT prowadzonych u chorych hemodializowanych i należy zachęcać do ich przeprowadzania. Dłuższe lub częstsze dializy mogą rozwiązać problemy hemodynamiczne związane z restrykcją soli i krótkim czasem dializ [541].

6.10. CHOROBA NACZYNIOWO-MÓZGOWA

6.10.1. Ostry udar mózgu

Wciąż trwają dyskusje, których przedmiotem jest postępowanie dotyczące regulacji BP w ostrej fazie udaru mózgu. Wyniki niewielkiego badania *Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) sugerują korzystny wpływ stosowania lisinoprilu lub atenololu u pacjentów z ostrym udarem mózgu i SBP > 160 mm Hg [542]. Podobne wnioski zawarto w badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival* (ACCESS) [543], którego autorzy sugerują korzyści z podawania kandensartanu przez 7 dni po ostrym udarze mózgu. Tę ostatnią hipotezę dokładniej oceniono w badaniu *Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke* (SCAST) [544] obejmującym ponad 2000 pacjentów z ostrym udarem mózgu. W badaniu SCAST stwierdzono neutralny wpływ na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, w tym ponowny udar i nie wykazano istotnych korzyści w żadnej z badanych podgrup. Ostatnie badanie przeglądowe dostarcza użytecznej aktualizacji informacji na temat tego ważnego zagadnienia [545].

6.10.2. Przebyty udar mózgu lub incydent przemijającego niedokrwienia mózgu

W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4.2 omówiono dane z 3 głównych kontrolowanych placebo RCT dotyczących leczenia hipotensyjnego u pacjentów z niedawno dokonanym (ale nie ostrym) udarem mózgu lub TIA [279, 296,

297], które zawierają w pewien sposób sprzeczne wyniki. Dotychczas nie potwierdzono, aby rozpoczęcie terapii przy wartościach BP mieszczących się w granicach wysokich prawidłowych pozwalało zapobiec nawrotom udaru mózgu, podobnie jak nie dowiedziono korzyści z obniżania BP < 130 mm Hg.

Ponieważ zapobieganie udarom mózgu stanowi najlepiej potwierdzoną korzyść z leczenia hipotensyjnego obserwowaną w prawie wszystkich dużych RCT oceniających wpływ różnych schematów leczenia, w celu prewencji udaru mózgu można stosować wszystkie schematy terapii hipotensyjnej, zakładając jej skuteczność [546]. Na podstawie metaanaliz i analiz regresji zasugerowano nieco większą skuteczność antagonistów wapnia w zapobieganiu udarom mózgu [284, 395, 421], jednak w 2 badaniach zanotowano korzyści z zastosowania diuretyków lub diuretyków w skojarzeniu z inhibitorem ACE w prewencji udaru mózgu [279, 296]. W pojedynczych badaniach i metaanalizach sugerowano również większy wpływ ochronny na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania ARB w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi [547, 548].

6.10.3. Dysfunkcja poznawcza i zmiany w istocie białej

W niedawno opublikowanym, starannie przeprowadzonym japońskim badaniu obserwacyjnym, potwierdzono istotny wpływ nadciśnienia jako czynnika predykcyjnego otępienia naczyni pochodnego [549], ale rola obniżania BP nie została wystarczająco udokumentowana. Analiza podgrupy badania HYVET, obejmującego 80-latków z nadciśnieniem nie dodała zbyt wielu informacji dotyczących wpływu na czynności poznawcze ze względu na nieodpowiedni czas trwania obserwacji, a towarzysząca metaanaliza wykazała bardzo ograniczone korzyści [550]. Istnieje potrzeba szybkiego przeprowadzenia randomizowanych badań dotyczących zachowania funkcji poznawczych i opóźnienia rozwoju otępienia w przypadku wystąpienia zaburzeń poznawczych. Chociaż potwierdzono związek zmian w istocie białej (obszary hiperdensyjne w badaniu MRI) ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, zaburzeń funkcji poznawczych oraz rozwoju otępienia (patrz część 3.7.5), nadal nie do końca wiadomo, czy leczenie hipotensyjne może wpływać na postęp choroby. Po analizie małej podgrupy badania PROGRESS oraz na podstawie ostatnio przeprowadzonego prospektywnego badania obserwacyjnego sugeruje się, że można zapobiegać uszkodzeniom istoty białej poprzez obniżanie BP [551, 552], jednak wymaga to weryfikacji w dużej RCT.

6.10.4. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyniowo-mózgową

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyniowo-mózgową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmienictwo
Nie zaleca się interwencji obniżających BP w ciągu pierwszego tygodnia po wystąpieniu ostrego udaru mózgu niezależnie od wartości BP, choć w przypadku bardzo wysokich wartości SBP należy zastosować wnikliwą ocenę kliniczną	III	B	[544, 545]
U pacjentów po przebyłym udarze mózgu lub TIA zaleca się leczenie hipotensyjne, nawet jeśli wyjściowe wartości SBP mieszczą się w przedziale 140–159 mm Hg	I	B	[280, 296]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym udarze mózgu należy rozważyć jako wartości docelowe SBP < 140 mm Hg	IIa	B	[280, 296, 297]
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, po przebyłym udarze mózgu lub TIA można rozważyć nieco wyższe graniczne wartości SBP jako graniczne przed rozpoczęciem leczenia i jako docelowe	IIb	B	[141, 265]
Wszystkie schematy leczenia mogą być stosowane jako zalecane w prewencji udaru mózgu pod warunkiem skutecznej redukcji BP	I	A	[284]

BP — ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.11. CHOROBY SERCA

6.11.1. Choroba wieńcowa

Do powstania CHD przyczynia się wiele czynników, a jednym z ważniejszych jest wysokie, utrwalone BP, z krzywą korelacji przebiegającą bardziej stromo powyżej SBP ok. 140 mm Hg. W badaniu INTERHEART wykazano, że zaburzenia lipidowe odpowiadają za ok. 50% populacyjnego ryzyka wystąpienia zawału serca, a nadciśnienie tętnicze za ok. 25% [553]. Niektóre czynniki ryzyka CHD, zwłaszcza SBP i DBP, ściśle wiążą się BMI [554], co potwierdza konieczność zahamowania aktualnej epidemii otyłości w populacji ogólnej.

W częściach 4.2.6 oraz 4.3.4.2 wspomniano, że RCT dotyczące leczenia hipotensyjnego nie dostarczyły jednoznacznych dowodów na to, że docelowa wartość SBP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CHD powinna wynosić < 130 mm Hg, ani że leczenie hipotensyjne należy rozpoczynać przy wysokich prawidłowych wartościach BP. Przeciwnie, na podstawie wielu analiz obejmujących duży odsetek pacjentów z CHD, można stwierdzić, że zależność między osiąganymi wartościami BP a rokowaniem sercowo-naczyniowym przyjmuje kształt krzywej J [317, 318, 322, 323] i nie jest wykluczone, że jeśli zależność w kształcie krzywej J występuje, szczególnie może dotyczyć osób z istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych. Zalecenie, aby obniżyć SBP do wartości < 140 mm Hg w pośredni sposób wzmacniają wyniki analizy *post-hoc* badania *INternational VErapamil SR/T Trandolapril (INVEST)*, oceniającego pacjentów z CHD, na podstawie której wykazano w odległej obserwacji odwrotną zależność wyników leczenia i ścisłej kontroli SBP (np. < 140 mm Hg) [436].

Jeśli chodzi o wybór leków u pacjentów z nadciśnieniem, dowiedziono większych korzyści ze stosowania beta-adrenolityków po zawale serca [284], czyli w sytuacji, w której potwierdzono również korzystne działanie inhibitorów ACE [555, 556]. Nadal można stosować wszystkie grupy leków hipotensyjnych [284]. Do preferowanych preparatów należą beta-adrenolityki i antagoniści wapnia, przynajmniej u osób z objawami dławicy piersiowej.

6.11.2. Niewydolność serca

Nadciśnienie tętnicze uważa się za wiodący czynnik ryzyka przyczyniający się do rozwoju niewydolności serca, która aktualnie stanowi powikłanie związane z nadciśnieniem tętniczym prawie tak często występujące jak udar mózgu [557]. Zapobieganie niewydolności serca stanowi jedną z największych korzyści, które można uzyskać poprzez zastosowanie leków hipotensyjnych [395], również u osób w bardzo podeszłym wieku [287]. Obserwacje te dotyczą diuretyków, beta-adrenolityków, inhibitorów ACE i ARB, podczas gdy antagoniści wapnia cechuje mniejsza skuteczność w badaniach porównujących grupy leków, przynajmniej w tych, w których stosowano je zamiast diuretyków [395]. W badaniu ALLHAT [448] stwierdzono, że inhibitor ACE działał mniej skutecznie niż diuretyk, ale badanie zaprojektowano w ten sposób, że wstępnie wycofywano diuretyk, z czego mógł wynikać niewielki wzrost wczesnych epizodów niewydolności serca. W badaniach *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes (PROFESS)* oraz *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)* [297, 558] nie wykazano, aby zastosowanie ARB przyczyniło się do obniżenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w stopniu wyższym niż placebo (w tej grupie chorzy otrzymywali preparaty niewpływające na RAS), a w badaniu

ONTARGET [463] lek z grupy ARB okazał się (nieistotnie) mniej skuteczny niż inhibitor ACE.

U pacjentów z niewydolnością serca często w wywiadzie występuje nadciśnienie tętnicze, ale wartości BP mogą się obniżyć w miarę rozwoju niewydolności serca, z dysfunkcją skurczową lewej komory. Tego typu chorych nie objęto jak dotąd badaniami typu RCT, z zamiarem oceny wpływu obniżania BP (z większości badań dotyczących nadciśnienia wyłączano pacjentów z niewydolnością serca). W tej grupie osób dowody potwierdzające korzyści ze stosowania beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, ARB i antagoniści receptorów aldosteronu pochodzą z badań, w których podawano je raczej w celu zahamowania wpływu na serce nadmiernej stymulacji adrenergicznej oraz RAS niż obniżenia BP (i rzeczywiście w wielu z tych badań nie stwierdzano zmian wartości BP) [411]. Na podstawie metaanalizy 10 prospektywnych obserwacyjnych badań prowadzonych u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono, że wyższe wartości BP wiązały się z lepszym rokowaniem [559].

Nadciśnienie częściej występuje u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną EF lewej komory. Jednak w badaniach oceniających wyniki leczenia tej grupy u niewielu chorych obserwowano niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, prawdopodobnie dlatego, że pacjenci otrzymywali w ramach terapii podstawowej preparaty obniżające BP. W badaniu *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE)* [560] nie potwierdzono korzystnego wpływu ARB w postaci irbesartanu na zmniejszenie odsetka incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Jednak badany lek w randomizowany sposób dodawano do stosowanego wcześniej leczenia (w 25% zawierającego inhibitor ACE), aby zoptymalizować terapię, a wstępne wartości BP wynosiły jedynie 136/76 mm Hg, co dodatkowo nakazuje rozważyć, czy obniżanie SBP znacznie < 140 mm Hg może przynieść jakiegokolwiek korzyści.

6.11.3. Migotanie przedsionków

Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie nadciśnienie tętnicze jest najczęściej występującą chorobą współistniejącą z migotaniem przedsionków [561]. Nawet wysokie prawidłowe wartości BP wiążą się z ryzykiem rozwoju migotania przedsionków [562], a nadciśnienie wydaje się odwracalną przyczyną arytmii [154]. Zależność między nadciśnieniem tętniczym i leczeniem hipotensyjnym a migotaniem przedsionków omówiono niedawno w dokumencie przedstawiającym stanowisko grupy roboczej ESH [563].

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków należy oceniać pod względem ryzyka zakrzepowo-zatorowego, stosując skale zalecane w niedawno opublikowanych wytycznych ESC [561], a większość z nich, wyłączając chorych z istniejącymi przeciwwskazaniami, powinno otrzymywać doustne leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarom mózgu i innym incydentom

zatorowym [564, 565]. Aktualnie leczenie opiera się na zastosowaniu antagonistów witaminy K, ale wykazano, że nowe leki, zarówno bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran), jak i inhibitory czynnika X (riwaroksaban, apiksaban) nie są gorsze, a w niektórych sytuacjach wykazują przewagę nad warfaryną [561, 563]. Stanowią obiecującą nowość na rynku farmaceutycznym, chociaż ich rzeczywista wartość poza badaniami klinicznymi pozostaje do udowodnienia. U osób stosujących leki przeciwkrzepliwie dobra kontrola BP przynosi dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia częstości incydentów krwotocznych [566].

U większości pacjentów podczas migotania przedsionków występuje szybki rytm komór [565], dlatego też u chorych z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór zaleca się zastosowanie beta-adrenolityków i antagonistów wapnia jako preparatów obniżających BP.

Ze względu na konsekwencje migotania przedsionków w postaci zwiększenia śmiertelności całkowitej, częstości udarów mózgu, niewydolności serca i liczby hospitalizacji należy zapobiegać lub opóźnić wystąpienie migotania przedsionków *de novo* [154]. Na podstawie wtórnych analiz badań obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH stwierdzono, że ARB (losartan, walsartan) lepiej zapobiegają występowaniu nowych przypadków migotania przedsionków niż beta-adrenolityk (atenolol) lub antagonistę wapnia (amlodipina), zgodnie z podobnymi analizami obejmującymi chorych z niewydolnością serca [567–571]. W nowszych badaniach dotyczących pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznaną miażdżycą naczyń, takich jak PROFESS i TRANSCEND [297, 558], nie potwierdzono tych obserwacji, a w badaniu *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE1)* przeprowadzonym u pacjentów z potwierdzonym migotaniem przedsionków nie wykazano poprawy przeżycia w wyniku leczenia irbesartanem [572]. Wyniki badań *Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF)* [573], *GISSI-AF* [574] i *ANTIPAF* [575] nie potwierdziły, aby terapia za pomocą ARB zapobiegała nawrotom napadowego lub przetrwałego migotania przedsionków. Ze względu na niejednorodność dostępnych danych sugeruje się, że korzystny wpływ ARB może ograniczać się do zapobiegania incydentom migotania przedsionków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i strukturalną chorobą serca, taką jak przerost lub dysfunkcja lewej komory lub ogólnie wysokim ryzykiem, ale bez migotania przedsionków w wywiadzie [568, 576]. U osób z niewydolnością serca migotaniu przedsionków mogą zapobiegać także beta-adrenolityki i antagoniści receptora mineralokortykoidowego [577, 578]. Pośrednio te obserwacje potwierdzają dane z bazy podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii, obejmujące ok. 5 mln kart pacjentów, na podstawie których stwierdzono, że zastosowanie inhibitorów ACE i ARB wiąże się z rzadszym występowaniem migotania przedsionków w porównaniu z leczeniem

antagonistami wapnia [579]. Wykazano również podobne właściwości beta-adrenolityków w niewydolności serca, dlatego też można uważać te preparaty za preferowane leki hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i sercowymi powikłaniami narządowymi stosowane w celu zapobiegania incydentom migotania przedsionków.

6.11.4. Przerost lewej komory

Dokument ESH zaktualizowany w 2009 r. podsumowuje dowody potwierdzające, dlaczego LVH, zwłaszcza o typie koncentrycznym, wiąże się z ryzykiem sercowo-naczyniowym wyższym niż 20% w ciągu 10 lat (tzn. wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) [141]. W wielu mniejszych badaniach, szczególnie w badaniu LIFE [330], potwierdzano, że obniżenie BP ściśle koreluje ze zmniejszeniem LVH. W badaniach porównawczych wykazano, że przy podobnym poziomie redukcji BP inhibitory ACE, ARB i antagoniści wapnia cechują się większą skutecznością niż beta-adrenolityki [580]. W badaniu LIFE, do którego wybrano tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH, zmniejszenie LVM na skutek interwencji leczniczych wiązało się z istotnym obniżeniem częstości incydentów sercowo-naczyniowych [261]. Zagadnienie to omówiono w części 8.4.

6.11.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CHD należy rozważyć jako docelowe wartości SBP < 140 mm Hg	IIa	B	[141, 265]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ostrym zawałem serca zaleca się stosowanie beta-adrenolityków. W przypadku innych postaci CHD można stosować wszystkie preparaty hipotensyjne, ale z przyczyn objawowych (ból głowy) preferuje się beta-adrenolityki i antagonistów wapnia	I	A	[284]
U pacjentów z niewydolnością serca lub ciężką dysfunkcją lewej komory w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji zaleca się diuretyki, beta-adrenolityki, inhibitory ACE i/lub antagonistów receptorów mineralokortykoidowych	I	A	[411]

→

U pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną EF brak dowodów na korzyści z leczenia hipotensyjnego <i>per se</i> lub zastosowania któregośkolwiek z poszczególnych leków. Jednak w tej grupie chorych, podobnie jak u osób z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją skurczową lewej komory, należy rozważyć obniżenie SBP do wartości ok. 140 mm Hg. Należy też rozważyć leczenie objawowe (diuretyki w przypadku zastoiny, beta-adrenolityki w przypadku szybkiego rytmu itd.)	Ila	C	–
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ryzykiem wystąpienia <i>de novo</i> lub nawrotu migotania przedsionków należy rozważyć zastosowanie inhibitorów ACE i ARB (oraz beta-adrenolityków i antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w przypadku współistnienia niewydolności serca)	Ila	C	–
U wszystkich pacjentów z LVH zaleca się leczenie preparatami hipotensyjnymi	I	B	[458]
U pacjentów z LVH należy rozważyć rozpoczęcie leczenia jednym z preparatów o udowodnionej działaniu powodującym regresję LVH, np. inhibitorem ACE, ARB lub antagonistą wapnia	Ila	B	[580]

ACE — konwertaza angiotensyny, ARB — antagonist receptorów angiotensynowego; CHD — choroba wieńcowa; EF — frakcja wyrzutowa; LVH — przerost lewej komory; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

*Klasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.12. MIAŻDŻYCA, STWARDNIENIE NACZYŃ I CHOROBA TĘTNIC OBWODOWYCH

6.12.1. Miażdżycy tętnic szyjnych

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 r. stwierdzono, że można opóźnić postęp miażdżycy tętnic szyjnych poprzez obniżenie wartości BP [2] oraz że antagoniści wapnia działają w tej sytuacji skuteczniej niż diuretyki i beta-adrenolityki [186], a inhibitory ACE skuteczniej niż diuretyki [581]. Brakuje danych potwierdzających, czy antagoniści wapnia wpływają korzystnie na IMT tętnic szyjnych niż inhibitory RAS.

6.12.2. Zwiększona sztywność tętnic

Wszystkie leki hipotensyjne zmniejszają sztywność tętnic, gdyż obniżenie BP odciąża ścianę naczyń tętniczych, prowadząc do biernego spadku PWV. W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie i analizie regresji badań typu RCT udokumentowano, że zastosowanie inhibitorów ACE i ARB zmniejsza PWV [582, 583]. Jednak ze względu na brak randomizowanych badań wysokiej jakości i odpowiedniej mocy statystycznej nie można jednoznacznie stwierdzić, że skuteczniej zmniejszają sztywność ścian tętnic w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Wydaje się, że zdolność inhibitorów RAS do zmniejszania sztywności ścian tętnic wyrażonej jako PWV nie zależy od ich działania obniżającego BP [582–584]. Chociaż połączenie amlodipiny z walsartanem obniża centralne SBP skuteczniej niż skojarzenie amlodipiny z atenolołem, w badaniu EXPLOR wykazano, że oba schematy terapii przyczyniają się do spadku PWV o 0,95 m/s, bez istotnych różnic w czasie 24-tygodniowej obserwacji [399]. Podobnie w randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego po roku leczenia nebiwolol — beta-adrenolityk rozszerzający naczynia, zmniejszył ośrodkowe ciśnienie tętna bardziej niż metoprolol — beta-adrenolityk pozbawiony działania rozszerzającego naczynia, chociaż w przypadku żadnego z leków nie stwierdzono istotnych zmian tzw. wskaźnika wzmocnienia czy PWV między tętnicą szyjną a udową [406]. Poprawę elastyczności tętnic związaną z leczeniem obserwowano przez dłuższy czas [585]. Tylko w 1 badaniu wykazano związek między redukcją sztywności tętnic a obniżeniem częstości incydentów sercowo-naczyniowych wśród ograniczonej liczby pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek [586].

6.12.3. Choroba tętnic obwodowych

Na podstawie prospektywnej obserwacyjnej analizy badania UKPDS wykazano, że częstość amputacji kończyn zależnych od PAD i zgonów chorych na cukrzycę wykazuje silną i odwrotnie proporcjonalną zależność od wartości SBP osiągniętych w trakcie leczenia [315, 587]. U pacjentów z PAD wybór preparatu hipotensyjnego jest mniej ważny niż właściwa kontrola BP [199]. W analizie podgrupy ponad 4000 pacjentów z PAD uczestniczących w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) [588] wykazano korzyści ze stosowania inhibitorów ACE, ale chorzy otrzymujący te preparaty charakteryzowali się niższymi wartościami BP niż pacjenci w porównywanym ramieniu badania.

Rozważano problem, czy zastosowanie beta-adrenolityków u pacjentów z PAD może pogorszyć objawy chromania przestankowego. Opublikowano 2 metaanalizy badań obejmujących osoby z PAD oraz łagodnym do umiarkowanego niedokrwieniem kończyn i nie potwierdzono wpływu beta-adrenolityków na zaostrzenia objawów choroby [589, 590].

U pacjentów z PAD częściej występuje zwężenie tętnicy nerkowej. Dlatego też w przypadku nadciśnienia opornego w tej grupie osób należy wziąć pod uwagę powyższe rozpoznanie [587].

6.12.4. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i miażdżycą, stwardnieniem naczyń lub chorobą tętnic obwodowych

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i miażdżycą, stwardnieniem naczyń lub chorobą tętnic obwodowych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
W przypadku obecności miażdżycy tętnic szyjnych należy rozważyć zastosowanie antagonistów wapnia i inhibitorów ACE ze względu na większą skuteczność tych preparatów w opóźnianiu progresji miażdżycy w porównaniu z diuretykami i beta-adrenolitykami	IIa	B	[186, 581]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i PWV > 10 m/s należy rozważyć zastosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, tak aby osiągnąć stałe obniżenie ciśnienia < 140/90 mm Hg	IIa	B	[138, 582, 586]
Ze względu na wysokie ryzyko zawału serca, udaru mózgu, niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zaleca się leczenie hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i PAD, tak aby osiągnąć wartości docelowe < 140/90 mm Hg	I	A	[284]
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z PAD można rozważyć beta-adrenolityki, gdyż nie wydaje się, aby ich zastosowanie wiązało się z zaostrzeniem objawów PAD, chociaż konieczna jest staranna obserwacja	IIb	A	[589, 590]

ACE — konwertaza angiotensyny; PAD — choroba naczyń obwodowych; PWV — prędkość fali tętna

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.13. DYSFUNKCJA SEKSUALNA

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaburzenia funkcji seksualnych występują częściej niż u osób z prawidłowym BP, ale dostępne informacje w większości dotyczą mężczyzn. Zaburzenia erekcji uważa się za niezależny

czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i wczesny wskaźnik diagnostyczny subklinicznych lub jawnych powikłań narządowych [591]. Dlatego też pełny wywiad powinien obejmować również zagadnienia dotyczące funkcji seksualnych. Modyfikacja stylu życia może zmniejszyć zaburzenia erekcji [592]. W porównaniu ze starszymi lekami obniżającymi BP nowsze preparaty (ARB, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, beta-adrenolityki rozszerzające naczynia) mają neutralny lub nawet korzystny wpływ na erekcję [593]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można ostrożnie stosować inhibitory fosfodiesterazy-5, nawet jeśli chorzy przyjmują wiele leków (z możliwym wyjątkiem alfa-adrenolityków oraz przy braku stosowania azotanów) [594], co może poprawić współpracę dotyczącą terapii hipotensyjnej [595]. Badania dotyczące wpływu nadciśnienia i leczenia hipotensyjnego na funkcje seksualne u kobiet nie rozwijają się zbyt intensywnie i należy zachęcać do ich prowadzenia [596].

6.14. NADCIŚNIENIE OPORNE

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako oporne, kiedy postępowanie terapeutyczne obejmujące odpowiednie zmiany stylu życia oraz leczenie diuretykiem i 2 innymi lekami hipotensyjnymi należącymi do różnych klas w optymalnych dawkach (ale niekoniecznie antagonistów receptora mineralokortykoidowego), nie pozwala na obniżenie SBP i DBP odpowiednio poniżej 140 i 90 mm Hg. W zależności od badanej populacji i zakresu przesiewowych badań medycznych częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego ocenia się na 5–30% całkowitej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, ale najbliższa rzeczywistej częstości wydaje się wartość 10%. Oporne nadciśnienie tętnicze wiąże się z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych [597–600].

Można wyróżnić postać rzeczywiście opornego nadciśnienia tętniczego i postać tylko pozorną, inaczej rzekomą. Częstą przyczyną rzekomo opornego nadciśnienia tętniczego jest nieprzestrzeganie zaleconego schematu leczenia, zjawisko powszechnie odpowiadające za złą kontrolę wartości BP w populacji pacjentów z nadciśnieniem na całym świecie. Brak kontroli BP może jednak zależeć od 1) nadmiernej reakcji na procedurę pomiaru BP, z podwyższonymi wartościami BP w pomiarach gabinetowych (a prawidłowymi poza gabinetem), 2) zastosowania zbyt wąskich mankietów i nieodpowiedniego ucisku naczyń oraz 3) pseudonadciśnienia wynikającego ze zwiększonej sztywności tętnic (częściej obserwowanej u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza ze znacznym zwapnieniem tętnic), co uniemożliwia zamknięcie tętnic przedramienia.

Prawdziwe oporne nadciśnienie tętnicze może wynikać z: 1) czynników związanych ze stylem życia, takich jak otyłość lub znaczne zwiększenie masy ciała, nadmierne spożycie alkoholu (nawet w postaci epizodów upijania się), duże spożycie sodu, które mogą działać przeciwstawnie

do stosowanych leków hipotensyjnych poprzez systemowe zwężenie naczyń, zatrzymywanie sodu i wody oraz, w przypadku otyłości, pobudzający układ współczulny wpływ oporności na insulinę i podwyższonego stężenia insuliny; 2) długotrwałego stosowania substancji wazopresyjnych lub zatrzymujących sódy; 3) obturacyjnego bezdechu sennego (zazwyczaj, ale nie zawsze związanego z otyłością) [521] powodującego długotrwały wpływ zwężający naczyń, prawdopodobnie na skutek hipoksji w godzinach nocnych, pobudzenia chemoreceptorów i przerywania snu; 4) nierozpoznanej wtórnej postaci nadciśnienia oraz 5) zaawansowanego i nieodwracalnego uszkodzenia narządowego, szczególnie wpływającego na funkcję nerek oraz prowadzącego do istotnego zwiększenia stosunku grubości ściany do światła arterioli lub też obniżenia rozciągliwości dużych tętnic.

Prawidłowe postępowanie diagnostyczne w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego wymaga szczegółowych informacji z wywiadu (w tym charakterystyki stylu życia), skrupulatnego badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych w celu wykrycia czynników ryzyka, powikłań narządowych oraz nieprawidłowości metabolizmu glukozy, jak również zaawansowanej dysfunkcji nerek, znoszących (poprzez zatrzymanie sodu) wpływ leków obniżających BP. Należy zawsze rozważyć możliwość wtórnej przyczyny nadciśnienia tętniczego — pierwotny aldosteronizm może występować częściej niż uważano przed laty [601]. Wykazano również stosunkowo częste występowanie u osób w podeszłym wieku zwężenia tętnicy nerkowej o podłożu miażdżycowym. Należy też regularnie wykonywać ABPM, nie tylko w celu wykluczenia rzekomego nadciśnienia, ale także, aby ocenić ilościowo zakres podwyższonych wartości BP i wpływ modyfikacji leczenia [598, 602].

W praktyce klinicznej szczególnych trudności może przysporzyć stwierdzenie niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, ponieważ 1) pacjent może udzielać mylących informacji oraz 2) metody pozwalające obiektywnie ocenić współpracę z chorym nie są powszechnie dostępne w codziennej praktyce. Kluczową rolę może odgrywać niezdrowy styl życia, podobnie jak wyrażane przez pacjenta negatywne odczucia wobec stosowania leków w ogóle. Ostatecznie lekarz prowadzący może być zmuszony, aby rozważyć zrezygnowanie z całej dotychczasowej terapii i rozpoczęcie leczenia na nowo z zastosowaniem prostszych schematów i ścisłej kontroli medycznej. Taki sposób podejścia może także pozwolić na uniknięcie bezużytecznego stosowania nieskutecznych leków. Chociaż hospitalizację z powodu nadciśnienia w większości krajów europejskich uważa się za niecelową, jednak może się okazać konieczne wdrożenie stosowania przez kilka dni leków hipotensyjnych pod ścisłą kontrolą.

Chociaż w niektórych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego można skutecznie obniżyć BP za pomocą

zwiększanej dawki diuretyku (patrz poniżej), większość pacjentów wymaga stosowania więcej niż 3 leków. Analiza podgrup prowadzonych na szeroką skalę badań klinicznych i badań obserwacyjnych wykazała, że leki wszystkich klas o częściowo lub całkowicie różnym mechanizmie działania od stosowanych dotychczas 3 leków hipotensyjnych mogą obniżyć BP, przynajmniej u niektórych pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [603]. Opisywano dobrą odpowiedź na zastosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, np. spironolaktonu, nawet w niskich dawkach (25–50 mg/d.), lub eplerenonu, alfa-1-adrenolityku — doksazosyny, a także zwiększanej dawki diuretyku [604–608] oraz zastosowanie diuretyku pętlowego zamiast tiazydu lub chlortalidonu przy upośledzonej funkcji nerek. Uwzględniając fakt, że w przypadku nadciśnienia opornego objętość krwi może być zwiększona [609], dodatkowe działanie, poza wpływem stosowanego uprzednio tiazydu lub diuretyku tiazydopodobnego, może wywierać amilorid, chociaż nie należy polecać tego preparatu u pacjentów z istotnie obniżoną wartością eGFR ze względu na ryzyko hiperkaliemii. Spadek BP w odpowiedzi na podanie spironolaktonu lub eplerenonu można przypisać obniżeniu stężenia aldosteronu, który w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często jest podwyższony na skutek „ucieczki” wydzielania aldosteronu po wstępnej redukcji spowodowanej zablokowaniem RAS [610] czy na skutek nierozpoznanego pierwotnego aldosteronizmu.

W odróżnieniu od wcześniejszych doniesień [611] nie potwierdzono skutecznego działania antagonistów receptorów endoteliny obniżającego wartości BP w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego, a zastosowanie tych leków wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi [612]. Nowe leki hipotensyjne (donory tlenu azotu, antagoniści wazopresyny, neutralne inhibitory endopeptydazy, inhibitory syntazy aldosteronowej itd.) wciąż znajdują się we wczesnej fazie badań [613]. Aktualnie nie są dostępne żadne inne nowe modele farmakoterapii opornego nadciśnienia tętniczego.

6.14.1. Stymulacja baroreceptorów szyjnych

Ostatnio opisano, że przewlekła stymulacja elektryczna zatoki szyjnej poprzez wszczepialne urządzenia obniża wartości SBP i DBP u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [614–616]. Najbardziej znaczące wyniki uzyskano u pacjentów z bardzo wysokimi wartościami BP, obserwując obniżenie BP w pomiarach ambulatoryjnych utrzymujące się do 53 miesięcy [615]. Jednak odległą obserwacją objęto, jak dotąd, bardzo nieliczną grupę chorych, dlatego też w celu potwierdzenia trwałej skuteczności procedury konieczne są dalsze badania dotyczące większej grupy pacjentów z podwyższonymi wartościami BP, nieodpowiadającymi na leczenie za pomocą wielu leków. Chociaż dotychczas nie stwierdzono wielu istotnych działań niepożądanych,

a te które wystąpiły, miały charakter miejscowy (zakażenie, uszkodzenie nerwu, podrażnienie nerwu językowo-gardłowego itd.), aby potwierdzić bezpieczeństwo interwencji należy zgromadzić większą liczbę danych. Aktualnie bada się możliwości techniczne mające na celu zmniejszenie niedogodności związanych z chirurgiczną implantacją urządzenia stymulującego i wydłużenie żywotności baterii.

6.14.2. Denerwacja nerek

Wśród rozwijających się niefarmakologicznych metod leczenia opornego nadciśnienia tętniczego należy wymienić obustronne zniszczenie nerwów nerkowych, zlokalizowanych wzdłuż tętnic nerkowych, za pomocą przezskórnej ablacji prądem o wysokiej częstotliwości przeprowadzanej z użyciem cewników wprowadzanych przez tętnicę udową [617–621]. Uzasadnienie dla odnerwienia tętnic nerkowych stanowią obserwacje dotyczące wpływu układu współczulnego na opór naczyń nerkowych, uwalnianie reniny i reabsorpcję sodu oraz zwiększonego napięcia współczulnego w obrębie nerek i innych narządów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [622–624], jak również presyjny wpływ nerkowych włókien aferentnych udokumentowany w badaniach eksperymentalnych u zwierząt [625, 626]. Jak wykazano, procedura pozwala na istotne obniżenie wartości BP uzyskiwanych w pomiarach gabinetowych, które utrzymuje się po roku obserwacji, a u niewielkiej grupy pacjentów także po 2 lub 3 latach od zabiegu odnerwienia. Obserwowano także ograniczone korzystne zmiany BP w pomiarach ambulatoryjnych i domowych oraz zmniejszenie intensywności leczenia hipotensyjnego [627], a w niektórych badaniach osiągnięto dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia sztywności tętnic, cofnięcia się LVH i dysfunkcji rozkurczowej, wykazano ochronny wpływ na nerki oraz poprawę tolerancji glukozy [628–630]. Poza rzadko występującymi powikłaniami związanymi z procedurą cewnikowania (miejscowy krwiak, rozwarstwienie naczyń itd.) nie opisywano żadnych poważnych działań niepożądanych ani pogorszenia funkcji nerek.

Aktualnie odnerwienie nerek stanowi obiecującą metodę, ale potwierdzenie jej bezpieczeństwa i trwałej skuteczności w porównaniu z optymalną farmakoterapią, wymaga uzyskania dodatkowych danych z dobrze zaprojektowanych długo trwających badań porównawczych. Ważnym zagadnieniem jest również poznanie czynników warunkujących skuteczność lub brak skuteczności denerwacji (charakterystyka pacjentów czy niepowodzenie sympatektomii nerkowej), które pozwoli uniknąć stosowania procedury u chorych, którzy prawdopodobnie nie odniosą z niej korzyści. Więcej szczegółów zawiera dokument przedstawiający stanowisko ESH dotyczące odnerwienia nerek [631].

6.14.3. Inne metody inwazyjne

Wciąż trwają badania dotyczące leczenia inwazyjnego nadciśnienia tętniczego, w których ocenia się nowe procedury. Wśród przykładów można wymienić chirurgiczne wytworzenie przetoki żyłno-tętniczej i dekompresję neurowaskularną, co jak wykazano, w niektórych przypadkach ciężkiego opornego nadciśnienia tętniczego obniża BP (prawdopodobnie poprzez redukcję ośrodkowej nadmiernej aktywności współczulnej), jednak ze zmniejszeniem korzystnego efektu po 2 latach [632]. Dostępne są również nowe cewniki umożliwiające skrócenie procedury ablacji tętnic nerkowych i odnerwienie nerek inną metodą niż stosowanie fal o wysokiej częstotliwości, np. poprzez działanie ultradźwięków.

Podsumowując, odnerwienie nerek i stymulacja baroreceptorów szyjnych to metody, które należy ograniczyć do przypadków opornego nadciśnienia tętniczego u pacjentów szczególnie wysokiego ryzyka po pełnym udokumentowaniu nieskuteczności dodatkowych leków hipotensyjnych stosowanych w celu osiągnięcia właściwej kontroli BP. W przypadku obu sposobów postępowania podstawowym problemem jest to, czy obniżenie wartości BP wiąże się ze zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Należy uwzględnić wyniki ostatnio opublikowanych badań FEVER i *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) wskazujące, że u pacjentów leczonych wieloma preparatami ryzyko sercowo-naczyniowe 1) jest wyższe niż u osób wstępnie leczonych 1 lekiem oraz 2) nie zmniejsza się w wyniku spadku wartości BP [633, 634]. Zwiększa to ryzyko nieodwracalności nadciśnienia, co należy dokładnie ocenić w badaniach naukowych.

6.14.4. Obserwacja odległa pacjentów z nadciśnieniem opornym

Pacjentów z nadciśnieniem opornym należy ściśle monitorować. W stałych odstępach czasowych trzeba dokonywać pomiarów BP w gabinecie, a monitorowanie ambulatoryjne zlecać co najmniej raz w roku. Powinno się także rozważyć częste domowe pomiary BP i coroczną ocenę struktury oraz funkcji narządów (szczególnie nerek). Chociaż stosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w niewielkich dawkach nie wiąże się z dużą liczbą działań niepożądanych, ich zastosowanie wymaga dość częstej oceny stężeń potasu i kreatyniny w osoczu, ponieważ u tych pacjentów może dochodzić do ostrego lub przewlekłego pogorszenia funkcji nerek, zwłaszcza przy towarzyszącym leczeniu inhibitorami RAS. Dopóki nie potwierdzono długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa odnerwienia nerek i stymulacji baroreceptorów szyjnych, powyższe procedury powinni wykonywać jedynie doświadczeni operatorzy, a diagnostykę i obserwację należy ograniczyć do wyspecjalizowanych ośrodków [631].

6.14.5. Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym

Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego zaleca się, aby lekarz prowadzący sprawdził, czy preparaty aktualnie stosowane w schemacie wielolekowym powodują obniżenie BP oraz zaprzestał ich stosowania w przypadku minimalnego lub braku wpływu hipotensyjnego	I	C	–
Przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku — doksazosyny	Ila	B	[604, 606, 607, 608]
W przypadku nieskuteczności farmakoterapii można rozważyć procedury inwazyjne, takie jak odnerwienie nerek i stymulację baroreceptorów szyjnych	IIb	C	–
Do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa odnerwienia nerek oraz stymulacji baroreceptorów szyjnych zaleca się pozostawienie powyższych procedur doświadczonym operatorom oraz ograniczenie diagnostyki i obserwacji do wyspecjalizowanych ośrodków	I	C	–
Zaleca się inwazyjne sposoby postępowania jedynie w przypadkach rzeczywiście opornego nadciśnienia tętniczego z klinicznymi wartościami SBP \geq 160 mm Hg lub DBP \geq 110 mm Hg oraz podwyższonymi wartościami BP potwierdzonymi na podstawie ABPM	I	C	–

ABPM — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; BP — ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

6.15. NADCIŚNIENIE ZŁOŚLIWE

Nadciśnienie złośliwe, klinicznie zdefiniowane jako obecność bardzo wysokich wartości BP związanych z uszko-

dzeniami narządów wynikającymi z niedokrwienia (siatkówki, nerek, serca lub mózgu), jest stanem nagłym związanym z nadciśnieniem tętniczym. Chociaż częstość występowania nadciśnienia złośliwego jest bardzo niska, bezwzględna liczba nowych przypadków nie zmieniła się istotnie w ciągu ostatnich 40 lat. Znacznie poprawiła się przeżywalność 5-letnia pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia złośliwego (50 lat temu wynosiła ok. 0), prawdopodobnie na skutek wcześniejszego rozpoznania, niższych wartości docelowych BP i dostępności nowych klas leków hipotensyjnych [635]. Powikłania narządowe mogą się cofnąć, przynajmniej częściowo, w wyniku zastosowanej terapii [636], ale rokowanie długoterminowe pozostaje złe, zwłaszcza w przypadku istotnie upośledzonej funkcji nerek [637]. Ze względu na niską częstość występowania, brakuje kontrolowanych badań dotyczących nowych preparatów hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia złośliwego. Aktualnie terapia opiera się na podawaniu preparatów, które można stosować w postaci wlewów dożylnych w stopniowanych dawkach i dlatego mogą działać szybko, a pozwalają uniknąć nadmiernej hipotensji i niedokrwienych powikłań narządowych. Najczęściej stosuje się labetalol, nitroprusydek sodu, nikardipinę, nitraty i furosemid, ale ze względu na ciężki stan chorych należy zindywidualizować sposób leczenia. W przypadku nieskuteczności farmakoterapii w opanowywaniu objawów zastoju pomocne mogą być ultrafiltracja lub dializa.

6.16. NADCIŚNIENIOWE STANY NAGŁE I PILNE

Stany nagłe związane z nadciśnieniem tętniczym definiuje się jako wysokie wartości SBP lub DBP (odpowiednio $>$ 180 mm Hg lub 120 mm Hg) związane z zagrażającymi lub postępującymi uszkodzeniami narządowymi, takimi jak istotne objawy neurologiczne, encefalopatia nadciśnieniowa, udar mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe, ostra niewydolność lewej komory, ostry obrzęk płuc, rozwarstwienie aorty, niewydolność nerek lub rzucawka. Izolowanych wysokich wartości BP bez uszkodzeń narządowych (stany pilne związane z nadciśnieniem) — często wiążących się z odstawieniem lub zmniejszeniem dawek leków hipotensyjnych — nie należy traktować jako stanów zagrożenia życia, ale opanować poprzez przywrócenie lub zintensyfikowanie farmakoterapii hipotensyjnej i leczenie uspokajające. Ostatnio zwrócono uwagę na możliwość uszkadzającego wpływu maksymalnych wartości BP w porównaniu z dominującymi, średnimi wartościami BP [435]. Jednak zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dokładniejszych badań, natomiast należy unikać nadmiernej farmakoterapii.

Leczenie stanów nagłych związanych z nadciśnieniem tętniczym zależy od rodzaju uszkodzeń narządowych i może obejmować brak jakiegokolwiek interwencji lub maksymalnie ostrożne obniżanie BP w przypadku ostrego udaru mózgu (patrz część 6.10) do natychmiastowej oraz intensywnej redukcji BP w ostrym obrzęku płuc lub rozwarstwieniu

aorty. W większości przypadków sugeruje się natychmiastowe obniżanie wartości BP, dążąc do < 25% redukcji BP w ciągu pierwszych godzin, a następnie ostrożne dalsze zmniejszanie. Zaleca się te same leki co w przypadku nadciśnienia złośliwego (patrz część 6.15), początkowo dożylnie, a następnie doustnie. Wszystkie te sugestie, poza postępowaniem w ostrym udarze mózgu, opierają się na doświadczeniu klinicznym ze względu na brak jakichkolwiek RCT porównujących leczenie intensywne z bardziej zachowawczą terapią. Decyzję dotyczącą postępowania u danego pacjenta należy podejmować indywidualnie.

6.17. LECZENIE NADCIŚNIENIA W OKRESIE OKOŁOOPERACYJNYM

Występowanie wysokich wartości BP stanowi częstą przyczynę odrzucania niezbędnych operacji chirurgicznych, ale trwają dyskusje, czy jest to konieczne [638]. Ważniejszym zagadnieniem może być natomiast stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z operacją chirurgiczną [639]. Często zadaje się pytanie, czy leczenie hipotensyjne trzeba utrzymywać bezpośrednio przez operację. Należy unikać nagłego zaprzestania podawania beta-adrenolityków lub klonidyny ze względu na możliwy efekt „z odbicia” powodujący odpowiednio przyspieszenie rytmu serca lub wzrost BP. Podawanie obu rodzajów preparatów należy kontynuować w okresie okołoperacyjnym, a jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować doustnych beta-adrenolityków można je podać dożylnie, a klonidynę przezskórnie. Należy unikać stosowania diuretyków w dniu operacji ze względu na potencjalnie niekorzystny wpływ związany z utratą płynów w trakcie zabiegu. Utrata płynów w czasie operacji może również nasilać działanie inhibitorów ACE i ARB, dlatego sugeruje się, aby nie podawać leków z tych grup w dniu zabiegu, a włączyć je ponownie po ewentualnym uzupełnieniu płynów. Wzrost wartości BP po operacji często wynika z dolegliwości bólowych oraz lękowych i normalizuje się na skutek właściwego leczenia przeciwbólowego i uspokajającego. Wszystkie powyższe sugestie opierają się na opinii ekspertów (**klasa IIb, poziom wiarygodności C**).

6.18. NADCIŚNIENIE NACZYNIOWONERKOWE

Zwężenie tętnic nerkowych o podłożu miażdżycowym występuje stosunkowo często, zwłaszcza wśród osób w podeszłym wieku, ale rzadko postępuje w kierunku rozwoju nadciśnienia lub niewydolności nerek [640]. Wciąż trwają dyskusje, czy pacjenci z nadciśnieniem lub niewydolnością nerek odniosą korzyści z leczenia inwazyjnego, przede wszystkim z przezskórnej angioplastyki z implantacją stentu. Podczas gdy wyniki badań (choć niekontrolowanych) zgodnie wskazują na korzyści z leczenia interwencyjnego w przypadku młodych osób (głównie kobiet) z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym oraz dysplazją włóknisto-mięśniową (82–100% skutecznych interwencji, restenoza w 10–11%

przypadków) [641] (**klasa IIa, poziom wiarygodności B**), zagadnienie nadciśnienia naczyniowonerkowego o podłożu miażdżycowym budzi kontrowersje. W 2 badaniach retrospektywnych stwierdzono poprawę (choć nie dotyczącą śmiertelności) u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych powikłanym epizodami ostrej niewydolności serca [642]. We wszystkich innych stanach związanych ze zwężeniem tętnic nerkowych, mimo kilku przeprowadzonych kontrolowanych badań, istnieją wątpliwości dotyczące korzyści z angioplastyki i implantacji stentów. Na podstawie 2 RCT i 21 badań kohortowych przeprowadzonych przed 2007 r. nie udało się ustalić jednolitego schematu postępowania przynoszącego korzyści. W nowszym badaniu *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions* (ASTRAL), obejmującym 806 pacjentów randomizowanych do grupy, w której przeprowadzano angioplastykę z implantacją stentu oraz stosowano farmakoterapię, lub do grupy poddanej wyłącznie farmakoterapii nie potwierdzono istotnych klinicznie korzyści w odniesieniu do wartości BP, funkcji nerek i częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [643]. Chociaż na podstawie badania ASTRAL nie można sformułować ostatecznych wniosków ze względu na pewne ograniczenia związane z jego konstrukcją (pacjenci z ewidentnymi wskazaniami do leczenia inwazyjnego zostali wyłączeni z randomizacji) i brakiem mocy statystycznej, aktualnie nie zaleca się leczenia inwazyjnego miażdżycowego zwężenia tętnic nerkowych, jeśli funkcja nerek utrzymuje się na stabilnym poziomie w ciągu ostatnich 6–12 miesięcy, a nadciśnienie można kontrolować z wykorzystaniem akceptowalnego schematu lekowego (**klasa III, poziom wiarygodności B**). Właściwa farmakoterapia powinna obejmować stosowanie inhibitorów RAS, z wyjątkiem obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia jednostronnego, ale z dowiedzionym za pomocą ultrasonografii lub scyntygrafii znaczeniem funkcjonalnym.

6.19. PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

W przypadku udokumentowanego jednostronnego hiperaldosteronizmu pierwotnego spowodowanego przez gruczolak produkujący aldosteron czy jednostronny przerost kory nadnerczy leczeniem z wyboru jest jednostronna laparoskopowa adrenalectomia, podczas gdy terapia za pomocą antagonistów receptora aldestoronowego jest wskazana u pacjentów z obustronną chorobą nadnerczy (idiopatyczny przerost kory nadnerczy lub obustronne gruczolaki). Hiperaldosteronizm wrażliwy na glikokortykosteroidy należy leczyć przy użyciu niskich dawek długo działającego glikokortykosteroidu, np. deksametazonu.

Leczenie chirurgiczne u pacjentów z jednostronnym pierwotnym hiperaldosteronizmem pozwala na uzyskanie poprawy stężenia potasu w osoczu u prawie 100% pacjentów [644], jeśli rozpoznanie i ustalenie wskazań do adrenalectomii opiera się na cewnikowaniu żył nadnerczo-

wych. Nadciśnienie udaje się wyleczyć (uzyskując zgodnie z definicją wartości BP < 140/90 mm Hg bez terapii hipotensyjnej) u ok. 50% (zakres 35–60%) pacjentów z pierwotnym aldosteronizmem po jednostronnej adrenalectomii. Wyleczenie bardziej prawdopodobnie nastąpi u chorych, których nie więcej niż 1 krewny pierwszego stopnia choruje na nadciśnienie i którzy w okresie przedoperacyjnym stosowali nie więcej niż 2 leki hipotensyjne, w młodszym wieku, o krótszym czasie trwania nadciśnienia i bez przebudowy ściany naczyniowej [645, 646].

U pacjentów z chorobą obu nadnerczy oraz u osób, u których z różnych przyczyn nie wykonano adrenalectomii w przypadku jednostronnego pierwotnego aldosteronizmu, wskazane jest stosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych. Wstępna dawka spironolaktonu powinna wynosić 12,5–25 mg raz dziennie; najniższą skuteczną dawkę należy określić, zwiększając stopniowo dawkowanie do 100 mg dziennie lub więcej. Częstość występowania ginekomastii zależy od dawki spironolaktonu, podczas gdy częstość występowania zaburzeń miesiączkowania u kobiet w wieku przedmenopauzalnym nie jest znana. W celu unikania stosowania dużych dawek spironolaktonu, mogących wywierać działania niepożądane, można dołączyć diuretyk tiazydowy, amilorid lub triamteren.

Eplerenon to nowszy, selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego, pozbawiony wpływu antyandrogenowego i agonistycznego na receptor progesteronowy, dlatego cechuje się mniejszym odsetkiem działań niepożądanych. Siłę antagonistycznego działania eplerenonu w stosunku do spironolaktonu ocenia się na 60%. Z powodu krótszego czasu działania lek należy stosować częściej niż raz na dobę (rozpoczynając od 25 mg dwa razy dziennie). W ostatnio opublikowanym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, trwającym 16 tygodni i porównującym hipotensyjny wpływ eplerenonu (100–300 mg/d.) i spironolaktonu (75–225 mg raz dziennie), spironolakton okazał się istotnie lepszy w porównaniu z eplerenonem w odniesieniu do redukcji BP w aldosteronizmie pierwotnym [647].

7. Leczenie współistniejących czynników ryzyka

7.1. LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza obciążonych dodatkowo cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym, często występuje aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się podwyższonym stężeniem triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL [12, 13, 648]. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) wykazano korzyści wynikające z dodania statyny do leczenia hipotensyjnego [649], co podsumowano w wytycznych

ESH/ESC z 2007 r. [2]. Brak statystycznie istotnych korzyści w badaniu ALLHAT można przypisać niedostatecznemu obniżeniu stężenia cholesterolu (o 11% w badaniu ALLHAT vs. 20% w badaniu ASCOT) [650]. Na podstawie kolejnych analiz danych z badania ASCOT wykazano, że dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na amlodipinie może zmniejszać częstość występowania pierwotnych incydentów sercowo-naczyniowych bardziej istotnie niż dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego atenololem [651]. Korzystny wpływ podawania statyny u pacjentów bez przebytego incydentu sercowo-naczyniowego [docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)] potwierdziły wyniki badania *Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) [652], w którym wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 50% u pacjentów z wyjściowymi wartościami < 3,4 mmol/l (130 mg/dl), ale podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego, zmniejsza o 44% występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Uzasadnia to stosowanie statyn u osób z nadciśnieniem tętniczym obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Jak opisano szczegółowo w ostatnich wytycznych ESC/ESH [653], w przypadku obecności jawnej choroby niedokrwiennej serca istnieją pewne dowody potwierdzające konieczność stosowania statyn w celu osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) [654]. Korzystny wpływ terapii statynami można również wykazać u osób po przeżytym udarze mózgu, u których docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi bezsprzecznie mniej niż 3,5 mmol/l (135 mg/dl) [655]. Otwarte dla przyszłych badań pozostaje pytanie, czy ta grupa chorych odniesie korzyści z docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Dotyczy to pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obciążonych niskim do umiarkowanego ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których dowody potwierdzające korzyści z podawania statyny pozostają niepewne [656].

7.2. LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE

Wyniki dużej metaanalizy opublikowane w 2009 r. dowiodły, że podawanie ASA w profilaktyce wtórnej obniża bezwzględną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż zwiększa częstość występowania dużych krwawień [657]. Jednak w prewencji pierwotnej zależność między korzystnymi a niekorzystnymi działaniami kształtuje się odmiennie, gdyż bezwzględna redukcja incydentów sercowo-naczyniowych jest niewielka i tylko w małym stopniu przewyższa bezwzględny wzrost częstości poważnych krwawień. Bardziej zrównoważoną zależność korzystnych i niepożądanych działań ASA podawanego w ramach profilaktyki pierwotnej zaobserwowano w szczególnych grupach pacjentów. Wyniki dotychczas

sowych badań przeprowadzonych u osób z cukrzycą nie potwierdzały korzyści z podawania ASA, podczas gdy analiza dotycząca podgrupy uczestników badania HOT, w którym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w momencie randomizacji klasyfikowano na podstawie wartości eGFR, wykazała, że podawanie ASA wiąże się z tendencją w kierunku tym większego stopnia redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, im niższa jest wyjściowa wartość eGFR. Szczególnie istotną tendencję zaobserwowano u chorych z eGFR < 45 ml/min/1,73 m². W tej grupie ryzyko krwawienia było najbardziej zrównoważone przez korzyści sercowo-naczyniowe [658]. Leczenie za pomocą ASA można wdrożyć jedynie w przypadku dobrze kontrolowanych wartości BP.

Podsumowując, można potwierdzić ponownie uprzednie zalecenia ESH/ESC z 2007 r. [2] — leczenie przeciwplatek, zwłaszcza w postaci ASA w małych dawkach, należy stosować u pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych i rozważyć u osób z upośledzoną funkcją nerek i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nie zaleca się stosowania ASA u chorych z nadciśnieniem tętniczym z niskim do umiarkowanego ryzykiem, u których bezwzględne ryzyko korzystnych i niekorzystnych działań ASA jest zrównoważone. Warto podkreślić, że w ostatnio opublikowanej metaanalizie wykazano niższą częstość występowania raka oraz niższą śmiertelność wśród chorych leczonych za pomocą ASA (w porównaniu z warfaryną) w profilaktyce pierwotnej [659]. Jeśli te dodatkowe korzyści z działania ASA zostaną potwierdzone, może się to przyczynić do liberalizacji zaleceń dotyczących podawania leku. Zastosowanie małych dawek ASA w profilaktyce zrzucawki omówiono w części 6.5.3.

7.3. LECZENIE HIPERGLIKEMII

W wielu badaniach oceniano wpływ leczenia hiperglikemii na zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych na cukrzycę. U pacjentów z cukrzycą typu 1 na podstawie badania *Diabetes Control and Complications* (DCCT) bezsprzecznie dowiedziono większych korzyści z intensywnej insulinoterapii w celu zapobiegania incydentom naczyniowym w porównaniu z terapią standardową [660, 661]. U chorych na cukrzycę typu 2 prowadzono badania mające na celu ocenę, czy w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych ścisła kontrola glikemii, oparta na doustnych lekach przeciw cukrzycowym i/lub insulinie, przyniesie większe korzyści niż bardziej liberalne postępowanie. W badaniu UKPDS wykazano, że ścisła kontrola glikemii pozwala na zapobieganie powikłaniom mikronaczyniowym, ale nie makronaczyniowym [662], poza podgrupą pacjentów otyłych leczonych metforminą [663]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach ADVANCE [664], ACCORD [665] i *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) [666] oceniano najkorzystniejszą docelową wartość glikemii, przypisując losowo część pacjentów do grupy z bardzo niskim docelowym odsetkiem HbA_{1c}

(< 6,5% lub < 6,0%). W żadnym z wymienionych badań nie udało się wykazać istotnego zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci incydentów sercowo-naczyniowych, ale w kilku późniejszych metaanalizach dotyczących danych z tych badań potwierdzono, że bardziej intensywna kontrola glikemii prawdopodobnie zmniejsza częstość występowania incydentów wieńcowych niezakończonych zgonem oraz zawałów serca, jak również nefropatii, ale nie wpływa na częstość występowania udarów mózgu i nie zmniejsza śmiertelności całkowitej ani z przyczyn sercowo-naczyniowych [667–669]. Jednak, szczególnie w badaniu ACCORD w ramieniu o niższym docelowym stężeniu HbA_{1c} zaobserwowano wyższą częstość incydentów hipoglikemii i wyższą śmiertelność całkowitą. Na podstawie powyższych danych Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetology Association*) wspólnie z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD) [670] przyjęły podobne zachowawcze stanowisko, zalecając indywidualizację celów leczenia oraz unikanie nadmiernie intensywnej terapii u wątpliwych pacjentów z wysokim ryzykiem hipoglikemii. Bardziej ścisłą kontrolę stężenia glukozy ograniczono do chorych młodszych, z niedawno rozpoznaną cukrzycą, bez powikłań naczyniowych lub z ich niewielkim nasileniem i przewidywanym długim czasem przeżycia (docelowa wartość HbA_{1c} < 7,0%), natomiast rozważenie mniej restrykcyjnych wartości docelowych HbA_{1c} w granicach 7,5–8,0% lub nawet więcej u pacjentów z większą liczbą powikłań, chorych w starszym wieku, z zaburzeniami poznawczymi i ograniczoną zdolnością do samoopieki [670, 671]. Szczegóły dotyczące leczenia cukrzycy zawarto w zaleceniach ESC/EASD [672].

7.4. PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH LECZENIA CZYNNIKÓW RYZYKA ZWIĄZANYCH Z NADCIŚNIENIEM

Leczenie czynników ryzyka związanych z nadciśnieniem

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Zaleca się zastosowanie leczenia statyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem sercowo-naczyniowym, dążąc do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)	I	A	[649, 652]
W przypadku występowania objawów CHD zaleca się stosowanie leczenia statyną, dążąc do docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	I	A	[654]

→

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym zaleca się leczenie przeciwplatek, zwłaszcza ASA w niskich dawkach	I	A	[657]
Należy również rozważyć stosowanie ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną funkcją nerek lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy prawidłowej kontroli BP	IIa	B	[658]
Nie zaleca się stosowania ASA w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niskiego do umiarkowanego ryzyka, u których bezwzględne korzyści nie przewyższają ryzyka działań niekorzystnych	III	A	[657]
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą za cel leczenia hipoglikemizującego uważa się $HbA_{1c} < 7,0\%$	I	B	[670]
U wątłych pacjentów w podeszłym wieku, dłużej chorujących na cukrzycę, z licznymi schorzeniami współistniejącymi, z wysokim ryzykiem należy rozważyć wartości docelowe $HbA_{1c} < 7,5-8,0\%$	IIa	C	–

ASA — kwas acetylosalicylowy; BP — ciśnienie tętnicze; CHD — choroba wieńcowa; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; LDL — lipoproteiny o małej gęstości

*Klasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

8. Obserwacja odległa

8.1. OBSERWACJA ODLEGŁA PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Po rozpoczęciu farmakoterapii hipotensyjnej należy wyznaczać wizyty kontrolne co 2–4 tygodnie w celu oceny wpływu leków na wartości BP i możliwych działań niepożądanych. Niektóre leki działają po upływie dni lub tygodni, ale opóźniona reakcja może wystąpić w ciągu pierwszych 2 miesięcy. Po osiągnięciu wartości docelowych można wyznaczać wizyty kontrolne co kilka miesięcy, a jak wykazano, nie ma różnic między kontrolą BP w odstępach 3- i 6-miesięcznych [673]. W zależności od lokalnej organizacji opieki zdrowotnej kolejne wizyty może przeprowadzać na przykład pielęgniarka, a nie koniecznie lekarz [674]. U pacjentów ze stabilnymi wartościami BP możliwą do zaakceptowania

alternatywę stanowią również domowe pomiary BP, komunikacja z lekarzem drogą elektroniczną (SMS, e-mail, portale społecznościowe lub automatyczna teletransmisja domowych pomiarów BP) [675–677]. Niemniej jednak zaleca się bezpośrednią ocenę czynników ryzyka i powikłań narządowych przynajmniej raz na 2 lata.

8.2. OBSERWACJA ODLEGŁA PACJENTÓW Z CIŚNIENIEM WYSOKIM PRAWIDŁOWYM I NADCIŚNIENIEM BIAŁEGO FARTUCHA

U pacjentów z prawidłowym wysokim ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem białego fartucha często występują dodatkowe czynniki ryzyka, w tym bezobjawowe uszkodzenia narządowe, co zwiększa ryzyko rozwoju odpowiednio nadciśnienia w pomiarach gabinetowych lub utrwalonego nadciśnienia tętniczego (patrz część 3.1.3) [285, 351, 678–681]. Również tych pacjentów, nawet jeśli nie są leczeni, należy regularnie obserwować (wizyty przynajmniej raz w roku) w celu pomiaru BP w warunkach gabinetowych i pozagabinetowych, jak również w celu oceny profilu ryzyka sercowo-naczyniowego. Regularne coroczne wizyty mogą również posłużyć do przypominania zaleceń dotyczących zmiany stylu życia, co w tej grupie chorych stanowi często wystarczający sposób leczenia.

8.3. PODWYŻSZONE CIŚNIENIE TĘTNICZE PODCZAS WIZYT KONTROLNYCH

Zarówno pacjenci, jak i lekarze mają skłonność do interpretowania wysokich wartości BP w czasie danej wizyty jako przypadkowego zjawiska i lekceważenia klinicznego znaczenia tego faktu. Należy unikać takiej postawy, a każdy nieprawidłowy wynik pomiaru BP powinien skłaniać do poszukiwania przyczyn tego zjawiska, szczególnie tych najpowszechniej występujących, jak zła współpraca chorego w zakresie zalecanego schematu leczenia, utrzymujący się efekt białego fartucha oraz okazjonalne lub bardziej regularne przyjmowanie leków czy innych substancji, które podwyższają wartości BP lub działają przeciwnie do leków hipotensyjnych (np. alkohol, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Może to wymagać przeprowadzenia taktownego, ale stanowczego wywiadu z pacjentem (lub jego bliskimi), jak również wykonania powtarzanych pomiarów BP, aby wyeliminować np. reakcję „białego fartucha”. Jeśli za przyczynę nieadekwatnej kontroli BP uważa się nieskuteczność terapii, należy bez zbędnego opóźnienia zmodyfikować schemat leczenia, aby uniknąć klinicznej inercji — głównej przyczyny złej kontroli BP na całym świecie [682, 683]. Należy zwrócić uwagę na dowody sugerujące, że zmienność wartości BP z wizyty na wizytę może stanowić determinantę ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od średnich wartości BP obserwowanych w trakcie długoterminowej terapii, dlatego też pacjenci, u których w czasie kolejnych wizyt wartości

BP utrzymują się na stałym poziomie, są lepiej chronieni przed incydentami sercowo-naczyniowymi.

8.4. DALSZE POSZUKIWANIE BEZOBJAWOWYCH POWIKŁAŃ NARZĄDOWYCH

W kilku badaniach wykazano, że regresja powikłań narządowych w trakcie leczenia odzwierciedla wywołane terapią zmniejszenie zachorowalności i częstości występowania zakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych, dostarczając w ten sposób cennych informacji, czy dzięki zastosowanych strategii terapeutycznych pacjent jest mniej czy bardziej skutecznie chroniony. Zależność tę wykazano w przypadku cofania się w wyniku wdrożonego leczenia elektrokardiograficznych cech LVH (kryteria woltażu lub morfologiczne), jak również cech echokardiograficznych LVH i ocenianych echokardiograficznie LVM oraz wielkości lewego przedsionka [150, 151, 261, 684–686]. W sposób powtarzalny udowodniono, że redukcja wydalania białka moczem uzyskana dzięki leczeniu zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy wiąże się ze zmniejszeniem częstości incydentów sercowo-naczyniowych oraz wolniejszym postępem choroby nerek [227, 262, 535, 536, 687, 688], ale — szczególnie w przypadku mikroalbuminurii — opublikowano również odmienne dane [329, 331]. Miało to miejsce również w przypadku ostatnio przeprowadzonej subanalizy danych z badania ACCOMPLISH, w której wykazano, że połączenie inhibitora ACE i antagonisty wapnia działa bardziej skutecznie niż skojarzenie inhibitora ACE i diuretyku, zapobiegając podwojeniu stężenia kreatyniny w osoczu oraz rozwojowi ESRD, podczas gdy w mniejszym stopniu obniża białkomocz [539]. Z kolei na podstawie ostatniej analizy danych z badania ELSA nie udało się udokumentować predykcyjnej wartości poprawiającego się wskutek leczenia wskaźnika IMT tętnic szyjnych dla wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (możliwe, że z powodu minimalnych zmian w trakcie terapii i dużych różnic między pacjentami) [188]. Powyższe rezultaty

potwierdzają również wnioski z metaanaliz [689–691], chociaż niektóre z nich są dyskusyjne [692]. Brakuje natomiast dowodów lub są one ograniczone w odniesieniu do wartości predykcyjnej wywołanych leczeniem zmian innych pomiarów dotyczących uszkodzeń narządowych (eGFR, PWV, ABI). Podsumowując, wydaje się rozsądne, aby poszukiwać przynajmniej niektórych powikłań narządowych, nie tylko we wstępnej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również w trakcie dalszej obserwacji. Nigdy nie przeprowadzono analizy kosztów/efektywności, oceniającej które z markerów powikłań narządowych najlepiej badać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Oceny wydalania białka z moczem można wiarygodnie dokonać na podstawie porannej próbki moczu, co jest stosunkowo tanie, powszechnie dostępne i pozawala na wykazanie efektu leczenia w ciągu kilku miesięcy. Podobnie niski koszt i powszechna szeroka dostępność mogą skłaniać do regularnego powtarzania badania elektrokardiograficznego, choć jego czułość w wykrywaniu zmian LVH nie jest duża. Zmiany wywołane terapią oceniane na podstawie echokardiograficznych pomiarów LVM również pojawiają się wolno. Ponadto badanie echokardiograficzne jest trudniej dostępne, droższe, wymaga dodatkowego czasu i specjalistycznej oceny. Informacje, jakie można uzyskać, oceniając powikłania narządowe w trakcie leczenia hipotensyjnego podsumowano na rycinie 5. Dodatkowe pomiary w trakcie długoterminowej obserwacji powinny obejmować: profil lipidowy, wartość glikemii we krwi, stężenie kreatyniny i potasu w osoczu, a wszystkie badania oceniające powikłania narządowe, niezależnie od ich większej czy mniejszej użyteczności w dokładnym i szybkim wykrywaniu zmian wywołanych leczeniem, mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat rozwoju powikłań zależnych od nadciśnienia, jak również wskazać na konieczność dodatkowych interwencji terapeutycznych, np. w przypadku zaburzeń rytmu serca, niedokrwienia, obecności blaszek miażdżycowych czy niewydolności serca.

Marker uszkodzenia	Czułość wykrywania zmian	Czas do wystąpienia zmian	Wartość prognostyczna zmian
LVH/EKG	Niska	Umiarkowany (> 6 miesięcy)	Tak
LVH/ECHO	Umiarkowana	Umiarkowany (>6 miesięcy)	Tak
LVH/CMR	Wysoka	Umiarkowany (> 6 miesięcy)	Brak danych
eGFR	Umiarkowana	Bardzo długi (lata)	Brak danych
Wydalanie białka z moczem	Wysoka	Krótki (tygodnie, miesiące)	Umiarkowana
Grubość ściany tętnicy szyjnej	Bardzo niska	Długi (> 12 miesięcy)	Nie
Prędkość fali tętna	Wysoka	Krótki (tygodnie, miesiące)	Ograniczone dane
ABI	Niska	Brak danych	Brak danych

Rycina 5. Czułość wykrywania zmian wywołanych leczeniem, czasu do ich wystąpienia oraz znaczenia prognostycznego powikłań narządowych; ABI — wskaźnik kostkowo-ramienny; CMR — rezonans magnetyczny serca; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; EKG — elektrokardiogram; ECHO — echokardiogram; LVH — przerost lewej komory

8.5. CZY MOŻNA ZMNIĘSZAĆ DAWKI LEKÓW HIPOTENSYJNYCH LUB PRZERYWAĆ ICH PODAWANIE?

U niektórych pacjentów, u których w wyniku leczenia hipotensyjnego uzyskano skuteczną kontrolę BP przez dłuższy czas, można zmniejszyć liczbę lub dawki leków. Taka możliwość istnieje szczególnie w przypadku wprowadzenia poza farmakoterapią również prozdrowotnych zmian stylu życia, takich jak redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, dieta uboga tłuszczowa i uboga solna, które usuwają środowiskowe wpływy podwyższające BP. Dawki i liczbę leków należy zmniejszać stopniowo, a pacjenta monitorować w trakcie częstych wizyt kontrolnych ze względu na ryzyko nawrotu nadciśnienia.

9. Poprawa kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem

Mimo rosnącej liczby danych potwierdzających, że nadciśnienie tętnicze stanowi główny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, a interwencje mające na celu obniżenie BP znacząco redukują to ryzyko, wyniki badań prowadzonych poza Europą oraz w kilku krajach europejskich [16, 683] zgodnie wykazują, że 1) wielu pacjentów z nadciśnieniem nie wie, że choruje, a jeśli nawet są świadomi swojej choroby, nie leczą się [693, 694], 2) rzadko udaje się osiągać docelowe wartości BP, niezależnie od tego, czy terapię prowadzą specjaliści czy lekarze rodzinni [695, 696], 3) niepowodzenie w uzyskaniu docelowych wartości BP wiąże się z utrzymującym się podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [697, 698] oraz 4) odsetek pacjentów świadomych choroby nadciśnieniowej i kontroli BP rośnie powoli i nie dotyczy wszystkich chorych, a głównie prewencji wtórnej [699, 700]. Ponieważ w przeważającej części badań klinicznych leczenie hipotensyjne pozwalało na osiągnięcie docelowych wartości BP u większości pacjentów [701], uzyskane dane nie odzwierciedlają olbrzymiej luki między tymi badaniami a leczeniem hipotensyjnym w praktyce klinicznej. Dlatego też zarówno w Europie, jak i na całym świecie wysokie wartości BP stanowią główną przyczynę zachorowalności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [702]. Należy zatem dążyć do diagnozowania i leczenia nadciśnienia u jak największej liczby pacjentów, podobnie jak do zwiększenia skuteczności stosowanej terapii hipotensyjnej.

Podsumowując, w praktyce klinicznej można zidentyfikować 3 główne przyczyny złej kontroli nadciśnienia tętniczego: 1) inercja lekarzy [703], 2) nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta [704,705] oraz 3) różnice systemów opieki zdrowotnej i podejścia do chorób przewlekłych. Prawdopodobnie ważny czynnik stanowi również opóźnione rozpoczęcie leczenia nadciśnienia, kiedy obecne są już nie-

odwracalne lub trudno odwracalne uszkodzenia narządowe [272]. Inercja kliniczna (tzn. brak działań terapeutycznych mimo braku kontroli BP u pacjenta) wynika z kilku przyczyn: wątpliwości dotyczących ryzyka związanego z wysokimi wartościami BP, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, obawy przed zmniejszeniem perfuzji ważnych życiowo narządów poprzez obniżenie BP (zjawisko krzywej J) oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Wielu lekarzy sceptycznie podchodzi do wytycznych ze względu na ich dużą liczbę i różnorodne pochodzenie (międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe, agencje rządowe, lokalne szpitale itd.), co sprawia, że czasami zalecenia nie są spójne. Wytyczne często są również postrzegane jako nierealistyczne w odniesieniu do warunków, w jakich funkcjonują na co dzień lekarze [706].

Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia stanowi jeszcze istotniejszą przyczynę złej kontroli BP, ponieważ dotyczy dużej liczby pacjentów, a jak w pełni udokumentowano [704–710], utrzymujące się podwyższone wartości BP wiążą się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci niewspółpracujący zostali sklasyfikowani jako przerywający na stałe terapię oraz źle stosujący leczenie [np. chorzy, którzy przyjmują leki nieregularnie, opóźniając przyjęcie dawki(ek) lub wielokrotnie na krótko przerywający przyjmowanie zaleconych leków]. Pacjenci na stałe przerywający leczenie stanowią większy problem, ponieważ ich zachowanie jest świadome i zamierzone, a powrót do raz przerwanej terapii trudniejszy. Jednak u chorych źle stosujących leczenie również istnieje ryzyko przerwania terapii na stałe, dlatego tak ważne jest ich zidentyfikowanie.

Słaba współpraca szczególnie często dotyczy zmian stylu życia, ale także stosowania przepisanych leków, co przebiega bardzo szybko: po 6 miesiącach ponad 1/3, a po roku ok. 1/2 osób może przerwać rozpoczętą terapię. Ponadto w ciągu dnia 10% chorych zapomina przyjąć swój lek [704, 705]. W przypadku nadciśnienia tętniczego (i innych chorób przewlekłych) ocenę współpracy pacjenta ułatwiają elektroniczne metody monitorowania współpracy i dostępność baz danych dostarczających informacji o całej populacji [709, 711].

Proponuje się kilka metod umożliwiających zmniejszenie inercji lekarzy, braku świadomości choroby nadciśnieniowej oraz złej współpracy pacjentów. Programy szkolenia dla lekarzy istotnie zmniejszają inercję, prawdopodobnie przynosząc jednak mniej korzyści niż się spodziewano [712–714], a aktualnie uważa się, że korzystny wpływ na stopień poinformowania i motywację zainteresowanych osób ma udostępnienie zredagowanych w przystępny sposób materiałów edukacyjnych udostępnionych w prasie popularnej, gabinetach lekarskich, aptekach, szkołach i innych miejscach publicznych [715]. Należy położyć nacisk na znaczenie pomiarów i podawanie wartości BP, nawet jeśli wizyta w gabinecie lekarskim nie wynika z problemów z nadciśnieniem czy chorobami układu sercowo-naczy-

niowego w celu zestawienia informacji dotyczących BP w ciągu wielu lat. Lepszą współpracę w zakresie leczenia można również uzyskać, upraszczając schemat terapii [716] i wprowadzając samodzielne domowe pomiary BP [66]. Dodatkowy korzystny efekt można osiągnąć, korzystając z telemetrycznej transmisji danych zebranych w czasie pomiarów domowych [98, 99].

Zarządzający opieką zdrowotną powinni ułatwiać wprowadzanie wytycznych poprzez szkolenia lekarzy w zakresie nowych danych naukowych, traktując to jako narzędzie służące ograniczeniu kosztów. Powinni również umożliwiać wielodyscyplinarne podejście do problemu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym, oznaczające otrzymywanie tych samych motywujących informacji ujętych z różnych perspektyw. Najpoważniejszą próbę poprawy diagnostycznych i terapeutycznych aspektów postępowania w nadciśnieniu tętniczym na poziomie systemu opieki zdrowotnej podjęto w Wielkiej Brytanii, opartą na zasadzie płacenia za działanie, np. nagradzając lekarzy za prawidłowe rozpoznawanie i leczenie chorób przewlekłych, w tym nadciśnienia tętniczego. Wpływ na jakość i wyniki terapii nadciśnienia nie jest pewny. W pierwszych raportach wykazano, że przestrzeganie wytycznych wiąże się z lepszymi rezultatami monitorowania BP przez lekarzy rodzinnych [717], podczas gdy w kolejnych analizach nie potwierdzono utrzymywania się tej tendencji. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie zmian dotyczących łącznej częstości występowania poważnych incydentów związanych z nadciśnieniem lub śmiertelności w podgrupach wcześniej leczonych i nowo leczonych pacjentów [718, 719].

Listę interwencji wpływających na poprawę współpracy pacjentów w procesie terapeutycznym przedstawiono w tabeli 17.

10. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym

Podczas gdy niezbitcie udokumentowano ochronny wpływ leczenia hipotensyjnego (patrz część 4.1), mniej pewne jest znaczenie sposobu organizacji opieki nad pacjentami z nadciśnieniem tętniczym [720]. Jednak wydaje się, że istnieje niewiele wątpliwości dotyczących konieczności wielodyscyplinarnego podejścia do tego zagadnienia. Wymaga to zaangażowania wielu pracowników opieki zdrowotnej [720–722]: lekarzy rodzinnych, którzy powinni sprawować większość opieki nad pacjentami z nadciśnieniem tętniczym; specjalistów różnych dziedzin medycyny w zależności od podłoża nadciśnienia i trudności pojawiających się w trakcie terapii; specjalistycznie przeszkolonych pielęgniarek uważnie obserwujących pacjentów w trakcie leczenia; farmaceutów realizujących recepty wystawione przez lekarzy i często bezpośrednio stykających się z problemami pacjentów i odpowiadającymi na

Tabela 17. Metody poprawiające stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich

Na poziomie pacjenta
Informacja w połączeniu ze strategiami motywacyjnymi (patrz część 5.1.6 dotycząca rzucania palenia tytoniu)
Sesje grupowe
Samodzielne pomiary ciśnienia krwi
Proste systemy ułatwiające samodzielne decyzje
Interwencje złożone*
Na poziomie farmakoterapii
Uproszczenie schematów dawkowania
Opakowania przypominające o kolejnych dawkach
Na poziomie systemu opieki zdrowotnej
Zintensyfikowanie opieki (obserwacja, monitorowanie telefoniczne, przypominanie, wizyty domowe, telemonitorowanie wartości ciśnienia w pomiarach domowych, dostarczanie informacji zwrotnych, poradnictwo <i>on-line</i>)
Interwencje obejmujące bezpośrednio farmaceutów
Strategie w kierunku poprawy zaangażowania lekarzy rodzinnych w diagnostykę i terapię nadciśnienia tętniczego

*Prawie wszystkie interwencje oceniane jako skuteczne w odległej obserwacji obejmowały sposoby postępowania złożone z kilku elementów, w tym dogodniejszej opieki, informacji, przypominania, samodzielnej obserwacji, wzmacniania motywacji, poradnictwa, terapii rodzinnej, psychoterapii, interwencji kryzysowych, kontroli telefonicznej, programów angażujących apteki i metod wsparcia

ich pytania. W idealnych warunkach wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej powinni współpracować, aby zapewnić skuteczność prowadzonych interwencji w ciągu całego życia pacjenta. W badaniu przeglądowym obejmującym 13 prac objaśnienie schematów postępowania w nadciśnieniu tętniczym spowodowało istotnie większe obniżenie wartości SBP i DBP u osób otrzymujących te informacje w porównaniu z grupą kontrolną. Korzystniejszy wpływ wynosił dla SBP i DBP odpowiednio 5 mm Hg oraz > 4 mm Hg [723].

10.1. ZESPOŁOWE PODEJŚCIE DO LECZENIA

Organizacja systemów opieki zdrowotnej w Europie bardzo się różni, ale w większości krajów nadciśnienie tętnicze zazwyczaj zostaje rozpoznane i wstępnie leczone na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej (np. przez lekarzy rodzinnych). W niektórych krajach istnieje możliwość ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w przypadkach wymagających bardziej złożonych badań diagnostycznych (ultrasonografii itd.) lub w przypadkach trudnych do leczenia, podczas gdy w innych krajach możliwe jest tylko skierowanie na oddział zajmujący się leczeniem nadciśnienia i do specjalistów pracujących w ramach opieki szpitalnej. W niektórych krajach specjalistycznie przeszkolone pielęgniarki asystują lekarzom w trakcie przepisywania leków, konsultacji, skierowań, a nawet przyjęć do szpitala pacjen-

tów z podwyższonymi wartościami BP. W większości krajów jednak pielęgniarki odgrywają w tym względzie niewielką lub w ogóle żadną rolę w porównaniu z lekarzami.

W kilku dostępnych badaniach wykazano, że opieka zespołowa może pozwolić na obniżenie wartości BP o kilka mm Hg więcej niż standardowe postępowanie [724], z ok. 10 mm Hg (mediana) większą redukcją SBP i ok. 22% większym odsetkiem właściwej kontroli BP, co potwierdzono w metaanalizie 37 badań porównawczych grup pacjentów objętych opieką zespołową i terapią konwencjonalną [725]. W porównaniu ze standardowym sposobem postępowania opieka zespołowa okazała się skuteczniejsza, jeśli zaangażowano w nią pielęgniarki i/lub farmaceutów, zarówno w warunkach klinicznych, jak i w badaniach populacyjnych [724]. Korzystny wpływ zaangażowania pielęgniarek i farmaceutów w programy postępowania u osób z nadciśnieniem uzyskiwano, jeśli do ich zadań należały edukacja pacjentów, poradnictwo dotyczące trybu życia i leczenia, ocena współpracy chorego oraz, w przypadku farmaceutów, współpraca z lekarzem w zakresie leczenia opartego na wytycznych [724, 726, 727]. W badaniu przeglądowym obejmującym 33 RCT opublikowanych między 2005 a 2009 r. docelowe wartości BP osiągnęto częściej, jeśli współpraca obejmowała algorytm stopniowanego leczenia prowadzony przez pielęgniarki, podobnie jak zaangażowanie pielęgniarek w telefoniczne monitorowanie pacjentów [726, 728, 729]. W oczywisty sposób strategię leczenia zespołowego umożliwiają istotną poprawę leczenia hipotensyjnego w porównaniu z tradycyjnymi metodami angażującymi tylko lekarza. Pacjentem z nadciśnieniem powinni zajmować się: lekarz, pielęgniarka i farmaceuta, a lekarz rodzinny w razie potrzeby powinien współpracować ze specjalistami z innych dziedzin, takimi jak interniści, kardiolodzy, nefrolodzy, endokrynolodzy i dietetycy. Szczególnie ważna we wprowadzaniu zmian stylu życia, w zakresie których współpraca w dłuższym okresie wciąż jest bardzo niska, może się okazać pomoc pielęgniarki. Szczegóły dotyczące organizacji pracy zespołowej w postępowaniu z pacjentem z nadciśnieniem tętniczym można znaleźć w ostatniej publikacji Centrów Doskonalenia ESH [730].

10.2. TRYB SPRAWOWANIA OPIEKI NAD PACJENTAMI

Zazwyczaj opiekę sprawuje się na podstawie wizyt „twarzą w twarz”, np. wizyt w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, gabinecie specjalistycznym czy w szpitalu. Jednak aktualnie dostępne są również inne sposoby sprawowania opieki, takie jak wywiady telefoniczne i zaawansowane metody telemedycyny (w tym wideokonferencje). Jeśli chodzi o zmiany stylu życia pacjenta, to kontakty telefoniczne okazały się równie skuteczne co kontakty bezpośrednie, a nawet cechowały się pewnymi dodatkowymi korzyściami [726], gdyż 1) można poddać kontroli większą liczbę pacjentów, 2) z punktu widzenia

globalnego traci się mniej (lub w ogóle) ich godzin pracy oraz 3) pacjentów można kontrolować częściej, co zwiększa szansę na rozwiązanie problemów chorego i dostosowanie leczenia do jego potrzeb, a także znacznie poprawia współpracę. Niemniej jednak należy podkreślić, że opisane nowe modele sprawowania opieki nie zastępują tradycyjnych wizyt w gabinecie lekarskim, ale stanowią użyteczny dodatek do strategii służącej utrzymaniu dobrej współpracy pacjenta i pracowników opieki zdrowotnej.

10.3. ROLA TECHNOLOGII INFORMACYJNYCH I KOMUNIKACYJNYCH

Badania z zastosowaniem technologii komunikowania się wykazały, że istnieje wiele nowych sposobów porozumiewania się zespołu leczącego i pacjenta prawdopodobnie cechujących się korzyściami pod względem czasu i skuteczności opieki zdrowotnej. Jednym z przykładów może być telemonitorowanie domowych pomiarów BP. W kilku badaniach wykazano, że przesyłanie drogą elektroniczną wyników samodzielnie wykonanych pomiarów BP prowadzi do lepszej współpracy pacjenta w zakresie schematu leczenia i skuteczniejszej kontroli BP [677, 728, 731, 732]. Wśród innych przykładów można wymienić zastosowanie smartfonów, telefonów komórkowych, systemu Bluetooth, wiadomości tekstowych, osobistych elektronicznych nagrań oraz portali internetowych przeznaczonych dla pacjentów — wszystko to w celu promowania samodzielnych obserwacji skuteczności leczenia, przestrzegania zaleceń i uzyskania informacji zwrotnych od personelu medycznego. Jednak należy podkreślić, że skuteczność żadnej z wymienionych metod nie została potwierdzona w RCT, dlatego też trzeba udowodnić ich zalety w porównaniu z konwencjonalnym sposobem postępowania [723, 724, 731–734].

Wpływ informacji oraz technologii komunikowania się w ogóle, a szczególnie elektronicznych systemów wspierających podejmowanie decyzji, szczegółowo analizuje raport *e-Health for Safety* opublikowany przez Komisję Europejską w 2007 r. (review.epractice-en/en/library/302671). Według autorów raportu elektroniczne systemy pozwalają na 1) uniknięcie błędów medycznych i działań niepożądanych, 2) zainicjowanie szybkiej odpowiedzi na wystąpienie problemu, umożliwiając śledzenie przebiegu incydentu i dostarczenie informacji zwrotnych, 3) udostępnienie danych, które mogą ułatwić decyzje diagnostyczne i terapeutyczne oraz 4) zaangażowanie chorego w proces podejmowania decyzji, co przynosi korzyści w zakresie współpracy pacjenta i przestrzegania zaleceń [735].

Wprowadzenie informacji na temat stanu zdrowia pacjenta do różnego rodzaju elektronicznych baz danych medycznych (od różnych świadczeniodawców, z aptek, laboratoriów, szpitali czy ubezpieczycieli) może przyczynić się do powstania odpowiednich narzędzi dostosowanych do indywidualnej sytuacji pacjenta, wzmacniających jego zaangażowanie

w proces leczenia i zapobiegania chorobie oraz poprawiających wyniki terapii i satysfakcję pacjenta. Kolejnym etapem rozwoju jest zastosowanie technologii komputerowych, które mogą pomóc w procesie podejmowania decyzji dotyczących postępowania w przypadku wysokich wartości BP.

11. Luki w dowodach i przyszłe próby kliniczne

Na podstawie przeglądu dowodów dostępnych do czasu powstania aktualnych wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego, wydaje się, że wiele zagadnień terapeutycznych wymaga jeszcze wyjaśnienia, a dalsze badania mogą przynieść istotne korzyści:

1. Czy u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia należy stosować farmakoterapię hipotensyjną, nawet jeśli są obciążeni niskim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym?
2. Czy pacjenci w podeszłym wieku z wartościami SBP 140–160 mm Hg wymagają zastosowania farmakoterapii hipotensyjnej?
3. Czy należy włączać farmakoterapię u pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha? Czy w tej grupie można wyróżnić osoby wymagające lub niewymagające leczenia?
4. Czy należy rozpoczynać terapię hipotensyjną u pacjentów z wysokim prawidłowym BP, a jeśli tak, to u których osób?
5. Jakie są optymalne wartości gabinetowe BP (tzn. najbezpieczniejsze i najlepiej chroniące), do których należy dążyć w grupach pacjentów o różnej charakterystyce klinicznej i demograficznej?
6. Czy strategie leczenia oparte na pozagabinetowych pomiarach BP przynoszą korzyści (redukcja zachorowalności i śmiertelności, mniej leków, mniej działań niepożądanych) w porównaniu z postępowaniem konwencjonalnym (kontrola BP w gabinecie lekarskim)?
7. Jakie są optymalne pozagabinetowe (domowe i ambulatoryjne) wartości BP, do których należy dążyć podczas terapii i czy wartości docelowe powinny być niższe lub wyższe u pacjentów z nadciśnieniem obciążonych wysokim ryzykiem?
8. Czy wartości ośrodkowego BP cechują się dodatkową wartością predykcyjną w odniesieniu do incydentów sercowo-naczyniowych u leczonych i nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?
9. Czy inwazyjne sposoby leczenia nadciśnienia opornego są korzystniejsze w porównaniu z optymalną farmakoterapią i pozwolą na długotrwałą kontrolę BP oraz zmniejszenie współczynnika zachorowalności i incydentów zakończonych zgonem?
10. Czy terapia redukująca powikłania narządowe ma znaczenie rokownicze? Które pomiary lub ich kombinacje są najbardziej wartościowe?
11. Czy zmiany stylu życia, o których wiadomo, że wpływają na obniżenie BP, mogą również zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?
12. Czy wywołane leczeniem hipotensyjnym obniżenie stopnia 24-godzinnej zmienności BP przynosi dodatkową ochronę przed incydentami sercowo-naczyniowymi?
13. Czy zmniejszenie BP znacząco redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego?

Chociaż RCT pozostają metodą referencyjną rozwiązywania problemów klinicznych, nie można jednak oczekiwać, że przyniosą one w niedalekiej przyszłości rzeczywiste odpowiedzi na powyższe pytania. Odpowiedź na niektóre z nich, np. o zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych poprzez leczenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, obciążonych niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych lub o redukcję częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych wskutek zmian stylu życia, mogą wymagać przeprowadzenia badań obejmujących tysiące osób obserwowanych przez długi czas. Inne, takie jak korzyści z farmakoterapii nadciśnienia białego fartucha czy znaczenia predykcyjnego wartości ośrodkowego w porównaniu z obwodowym ciśnieniem tętniczym, mogą wymagać znacznych wysiłków badawczych przynoszących w perspektywie niewielkie korzyści. Wydaje się rozsądne, przynajmniej w ciągu kolejnych kilku lat, aby w RCT skupić się na znaczących, jak również w miarę łatwo osiągalnych kwestiach, takich jak optymalne wartości BP uzyskane w trakcie terapii, wartości BP, przy których należy leczyć, wartości docelowe u osób w podeszłym wieku, zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności oraz odsetka incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem poprzez wdrożenie nowych sposobów terapii opornego nadciśnienia tętniczego oraz możliwe korzyści z leczenia osób obciążonych wysokim ryzykiem z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Inne ważne zagadnienia, np. wartość predykcyjną pozagabinetowych pomiarów BP oraz występowania powikłań narządowych, należy potraktować bardziej realistycznie i dołączyć do niektórych RCT zaplanowanych w niedalekiej przyszłości.

Dodatek: Afilacje członków Grupy Roboczej

Giuseppe Mancina (przewodniczący)¹, Robert Fagard (przewodniczący)², Krzysztof Narkiewicz (koordynator części)³, Josep Redon (koordynator części)⁴, Alberto Zanchetti (koordynator części)⁵, Michael Böhm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen¹⁵, Stéphane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ru-

ilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes²¹, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waeber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Włochy; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgia; ³Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid, Hiszpania; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Włochy; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Niemcy; ⁷General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Belgia; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Prague, Czechy; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgia; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania; ¹¹Cardioangiology with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Naples, Włochy; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Holandia; ¹³Department of Social-

and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Szwecja; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBHNHS Trust, Birmingham, Wielka Brytania; Department of Cardiovascular Medicine, University of Munster, Niemcy; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norwegia; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, Francja; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Athens, Grecja; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmo, Szwecja; ¹⁹Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Hiszpania; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Niemcy; ²¹Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norwegia; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, Wielka Brytania; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Szwajcaria; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Université de Lorraine and CHU, Nancy, Francja

Tekst „Wytyczne ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego w 2013 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension, of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. 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.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 1129–1134.
- Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int*, 2010; 77: 194–200.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*, 2003; 21: 707–716.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*, 2007; 20: 338–341.
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND et al. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1997; 96: 308–315.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH et al. on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*, 2012; 60: 1117–1123.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*, 1997; 30: 1410–1415.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*, 1981; 245: 1225–1229.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*, 2000; 13: 3S–10S.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*, 2001; 37: 1256–1261.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*, 1972; 52: 570–583.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2009; 27: 1719–1742.
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, between developing and developed countries. *J Hypertens*, 2009; 27: 963–975.
- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 66–72.
- Altun B, Arici M, Nergizoglu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*, 2005; 23: 1817–1823.
- Tugay Aytekin N, Pala K, Irgil E, Aytekin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community*, 2002; 10: 394–401.
- Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in Hellas, Greece: the Hypertension, Study in General Practice in Hellas (HYPERTENS-HELL) national study. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 53–60.
- Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*, 2005; 23: 1661–1666.
- Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*, 2004; 33: 1345–1352.
- Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens*, 2004; 18: 623–629.
- Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C et al. Status and management of Hypertension, in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens*, 2003; 21: 1483–1489.
- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*, 2012; 60: 898–905.
- Primatesta P, Poulter NR. Improvement in Hypertension, management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens*, 2006; 24: 1187–1192.
- Meisinger C, Heier M, Volzke H et al. Regional disparities of Hypertension, prevalence and management within Germany. *J Hypertens*, 2006; 24: 293–299.
- Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D et al. Prevalence and management of Hypertension, among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens*, 2006; 24: 2169–2176.
- Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens*, 2005; 23: 1971–1977.
- Scheltens T, Bots ML, Numans ME et al. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*, 2007; 21: 99–106.
- Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandoz P et al. Arterial Hypertension, in Poland in 2002. *J Hum Hypertens*, 2004; 18: 557–562.
- Cifkova R, Skodova Z, Lanska V et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens*, 2004; 18: 571–579.
- Scuteri A, Najjar SS, Orru M et al. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009; 19: 532–541.
- Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M et al. Prevalence, awareness and treatment of Hypertension, in Finland during 1982–2007. *J Hypertens*, 2009; 27: 1552–1559.
- Falaszchetti E, Chaudhury M, Mindell, Poulter N. Continued improvement in Hypertension, management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*, 2009; 53: 480–486.
- Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M et al. Prevalence of preHypertension, and Hypertension, and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension, Study. *J Public Health (Oxf)*, 2009; 31: 47–58.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F et al. Prevalence, awareness, treatment and control of Hypertension, in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens*, 2008; 26: 2303–2311.
- Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of Hypertension, control. *Hypertension*, 2007; 49: 773–774. The CME text '2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: [European Heart Journal](http://www.oxfordlearning.com/eurheartj) <http://www.oxfordlearning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension, prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*, 2003; 289: 2363–2369.
- Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: im-

- plications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 1994; 15: 1300–1331.
 42. D'Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117: 743–753.
 43. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24: 987–1003.
 44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 2007; 93: 172–176.
 45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008; 336: 1475–1482.
 46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002; 105: 310–315.
 47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 2008; 118: 2243–2251.
 48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007; 297: 611–619.
 49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1209–1227.
 50. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
 51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 2010; 31: 883–891.
 52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens*, 2012; 30: 1928–1936.
 53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*, 2012; 30: 1056–1064.
 54. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension, Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999; 17: 151–183.
 55. World Health Organization, International Society of Hypertension, Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension, (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1983–1992.
 56. O'Brien E, Waeber B, Parati G et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 2001; 322: 531–536.
 57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012; 379: 905–914.
 58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010; 31: 85–91.
 59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension*, 2010; 56: 56–61.
 60. Trazzi S, Mutti E, Frattola A et al. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 1991; 9: 115–119.
 61. Myers MG, Godwin M, Dawes M et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*, 2010; 55: 195–200.
 62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 685–692.
 63. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension*, 1999; 33: 44–52.
 64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension, for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*, 2005; 23: 697–701.
 65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension, position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 2013; in press.
 66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension, practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*, 2010; 24: 779–785.
 67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension, Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension, guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*, 2008; 26: 1505–1526.
 68. Mancia G, Omboni S, Parati G et al. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens*, 1992; 10: 1531–1535.
 69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension*, 1983; 5: 264–269.
 70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A et al. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2012; 30: 2074–2082.
 71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L et al. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens*, 1996; 14: 557–563.
 72. Octavio JA, Contreras J, Amair P et al. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens*, 2010; 28: 459–464.
 73. Omboni S, Parati G, Palatini P et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*, 1998; 16: 733–738.
 74. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*, 2004; 13: 214–224.
 75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*, 2012; 60: 512–517.
 76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, 2003; 107: 1401–1406.
 77. Head GA, Chatzivilastou K, Lukoshkova EV et al. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens*, 2010; 23: 1074–1081.
 78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 1991; 9 Suppl 8: S39–41.
 79. Li Y, Wang JG, Dolan E et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2006; 47: 359–364.
 80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*, 2012; 30: 472–476.
 81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*, 2012; 60: 34–42.
 82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*, 2008; 26: 1919–1927.
 83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2012; 30: 1289–1299.

84. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension, in Europe Trial Investigators*. JAMA, 1999; 282: 539–546.
85. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2407–2415.
86. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*, 2005; 46: 156–161.
87. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 2005; 111: 1777–1783.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2008; 26: 1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*, 2007; 370: 1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*, 2008; 51: 55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit*, 2008; 13: 325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1090–1098.
93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens*, 2012; 30: 713–719.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*, 2011; 57: 3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*, 2009; 23: 645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*, 2007; 49: 1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*, 2001; 38: 852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension, management: an update. *Blood Press Monit*, 2010; 15: 285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension, management? *Nature Rev Nephrol*, 2011; 7: 493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*, 2008; 52: 1045–1050.
101. Stergiou GS, Bliiziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*, 2010; 55: 1301–1303.
103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*, 2012; 30: 449–456.
104. Fagard RH, Van Den Broeke C, DeCort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*, 2005; 19: 801–807.
105. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006; 47: 846–853.
106. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 1983; 2: 695–698.
107. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension*, 1998; 31: 1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*, 1996; 14: 1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension, vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2007; 25: 2193–2198.
110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl*, 1994; 12: S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*, 2004; 9: 307–309.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension, diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW et al. Significance of white-coat hypertension, in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*, 2012; 59: 564–571.
114. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*, 2001; 104: 1385–1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens*, 2009; 27: 1672–1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term risk of sustained hypertension, in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*, 2009; 54: 226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2008; 26: 1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep*, 2010; 12: 349–355.
119. Lurbe E, TorroL, Alvarez V et al. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension, in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493–498.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2002; 347: 797–805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J et al. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 1258–1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*, 2011; 342: d3621.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE (editors). *Manual of Hypertension, of the European Society of Hypertension*. Informa Healthcare, London, UK; 2008: 184–189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G et al. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 51: 135–160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hyper*, 2009; 3: 366–373.
126. Huot M, Arsenault BJ, Gaudreault V et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension*, 2011; 58: 1036–1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH et al. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens*, 2012; 30: 587–591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C et al. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens*, 2012; 26: 691–695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA et al. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension*, 1996; 28: 31–36.
130. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L et al. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens*, 2001; 19: 1343–1348.

131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S et al. Association of masked Hypertension, and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 898–903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I et al. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart*, 2009; 95: 1072–1078.
133. Gupta MP, Polena S, Coplan N et al. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 1609–1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 32–40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G et al. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year followup of the West of Scotland Study. *Psychosom Med*, 2011; 73: 737–742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*, 2010; 55: 1026–1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005: p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2588–2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002; 39: 735–738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1865–1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on Hypertension, management: a European Society of Hypertension, Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*, 2013; 31: 649–654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis*, 1986; 39: 809–821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr et al. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17: 387–402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*, 2001; 37: 350–356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J et al. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*, 1995; 26: 919–924.
147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, 2001; 104: 545–556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 2011; 478: 103–109.
149. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1994; 90: 1786–1793.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*, 2004; 292: 2343–2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension*, 2004; 44: 459–464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension, Study (LIFE). *Circulation*, 2009; 119: 1883–1891.
153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2969c–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*, 2011; 106: 1012–1019.
155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391–1398.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2010; 28: 2299–2308.
158. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*, 2002; 20: 1307–1314.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension*, 2010; 56: 91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 837–848.
162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 345–352.
163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 871–878.
164. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*, 2004; 43: 731–738.
165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 317–327.
166. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1042–1048.
167. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*, 2002; 105: 1928–1933.
168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 165–193.
169. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 2003; 289: 194–202.
170. De Sutter J, DeBacker J, Van de Veire N et al. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E'/E'). *Am J Cardiol*, 2005; 95: 1020–1023.
171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA et al. Tissue Doppler E'/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J*, 2010; 31: 747–752.
172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2357–2363.
173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 167–205.
174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 1190–1198.

175. Codella NC, Lee HY, Fiengo DS et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 137–146.
176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK et al. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012; 14: 54
177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2001; 19: 1177–1183.
178. Chin D, Battistoni A, Tocci G et al. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 1226–1235.
179. Schulman DS, Francis CK, Black HR et al. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension*, 1987; 10: 16–21.
180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*, 2009; 30: 278–289.
181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 2012; 379: 453–460.
182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M et al. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart*, 2011; 97: 1758–1765.
183. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96: 1432–1437.
184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med*, 1999; 340: 14–22.
185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1600–1607.
186. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*, 2002; 106: 2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*, 2004; 18: 346–349.
188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*, 2009; 120: 1084–1090.
189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*, 2012; 98: 177–184.
190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in Hypertension, and cardiovascular diseases. *Circulation*, 2003; 107: 2864–2869.
191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 2012; 30: 445–448.
192. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001; 37: 1236–1241.
193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1318–1327.
194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 2002; 39: 10–15.
195. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 2006; 113: 657–663.
196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2010; 121: 505–511.
197. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH et al. The longterm prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 529–535.
198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 197–208.
199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of Hypertension, in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 50: 238–263.
200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*, 2001; 19: 921–930.
201. Schofield I, Malik R, Izzard A et al. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation*, 2002; 106: 3037–3043.
202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*, 2003; 108: 2230–2235.
203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2010; 122: e584–e636.
204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1986–1993.
205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, 2005; 111: 363–368.
206. Versari D, Daghini E, Virdis A et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2009; 32 Suppl 2: S314–S321.
207. Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2473–2483.
208. Hallan S, Asberg A, Lindberg M et al. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*, 2004; 44: 84–93.
209. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*, 2012; 307: 1941–1951.
210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2005; 67: 2089–2100.
211. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2006; 69: 1945–1953.
212. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2006; 145: 237–246.
213. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*, 1999; 56: 2214–2219.
214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1682–1683.
215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1993; 2: 962–967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens*, 2002; 20: 353–355.
217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898–903.
218. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2459–2464.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2003; 108: 2154–2169.

220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*, 2001; 286: 421–426.
221. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 901–906.
222. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol*, 1999; 19: 617–624.
223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 1998; 16: 1325–1333.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis*, 2004; 43 Suppl 1: S16–S33.
225. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2005; 112: 969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*, 2002; 106: 1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension, Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens*, 2001; 19: 1149–1159.
230. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension, optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens*, 2004; 22: 1635–1639.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd et al. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*, 1966; 195: 335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)*, 1950; 85: 727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*, 2011; 124: 2502–2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. non-mydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *S Afr Med J*, 1990; 78: 248–250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*, 1989; 1: 1103–1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*, 2005; 331: 73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2009; 170: 1323–1332.
242. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential Hypertension, suggests an early structural abnormality. *Hypertension*, 1999; 34: 655–658.
243. Noon JP, Walker BR, Webb DJ et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*, 1997; 99: 1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*, 2004; 22: 2095–2102.
245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*, 1999; 106: 2269–2280.
246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR et al. Arterial retinal arteriolar venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45: 2129–2134.
247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R et al. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology*, 2004; 111: 1183–1190.
248. Sun C, Liew G, Wang JJ et al. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49: 1784–1790.
249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 1267–1273.
250. Longstreth WT Jr., Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1996; 27: 1274–1282.
251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension, and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 2002; 125: 765–772.
252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*, 2007; 6: 611–619.
253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*, 2002; 288: 67–74.
254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*, 2009; 40: 2327–2331.
255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*, 2009; 40: 1229–1236.
256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*, 2009; 27: 846–853.
257. Stewart R, Xue QL, Masaki K et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*, 2009; 54: 233–240.
258. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996; 347: 1141–1145.
259. Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. Hypertension, is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*, 1998; 31: 780–786.
260. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*, 1994; 50: 272–298.
261. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*, 2004; 292: 2350–2356.
262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. 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.
263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*, 1996; 93: 697–703.
264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003; 42: 1206–1252.
265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens*, 2009; 27: 923–934.
266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J*, 1985; 291: 97–104.

267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, 1980; 1: 1261–1267.
268. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in “mild” hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976–980.
269. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*, 2005; 23: 2157–2172.
270. Zhang Y, Zhang X, Liu L et al. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1500–1508.
271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary Hypertension, in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens*, 2009; 27: 1509–1520.
273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on Hypertension, in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2037–2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002; 61: 1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet*, 2000; 355: 253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*, 1995; 108: 710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*, 2006; 24: 1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*, 2011; 29: 4–16.
282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 913–922.
283. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2012; 43: 432–440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009; 338: b1665.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J et al. The PHARAO Study: prevention of Hypertension, with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*, 2008; 26: 1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension, in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*, 2008; 31: 2115–2127.
289. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic Hypertension, in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension, Study. *Hypertension*, 2010; 56: 196–202.
290. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA*, 1996; 276: 1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension, in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 340: 677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998; 317: 703–713.
294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*, 2011; 29: 1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1575–1585.
296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001; 358: 1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1225–1237.
298. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 2217–2225.
300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*, 2000; 102: 1503–1510.
301. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 849–857.
302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2058–2068.
303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21: 1086–1092.
304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1994; 330: 877–884.
305. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, 2002; 288: 2421–2431.
306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 939–946.

307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 342–351.
308. Appel LJ, Wright JT Jr., Greene T et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 918–929.
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001; 345: 851–860.
310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001; 345: 861–869.
311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1639–1650.
312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD004349.
313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*, 2011; 154: 541–548.
314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2837–2840.
315. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 412–419.
316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 2170–2179.
317. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*, 2006; 144: 884–893.
318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*, 2009; 27: 1360–1369.
319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE et al. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2012; 30: 802–810.
320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*, 2002; 136: 438–448.
321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1884–1891.
322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: A217.
323. Bangalore S, Qin J, Sloan S et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*, 2010; 122: 2142–2151.
324. Mancia G, Schumacher H, Redon J et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*, 2011; 124: 1727–1736.
325. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*, 2011; 306: 2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 74–83.
327. Bangalore S, Kumar S, Lobach I et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*, 2011; 123: 2799–2810.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with Hypertension, (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2009; 374: 525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011; 364: 907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension, (LIFE) Study. *Circulation*, 2003; 108: 684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 547–553.
332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on Hypertension, management: is nice always good? *J Hypertens*, 2012; 30: 660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension*, 2012; 60: 1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension, Investigators. JAMA*, 1997; 278: 1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension*, 2007; 50: 1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T et al. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J*, 2011; 32: 3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2006; 24: 215–233.
340. GropPELLI A, Omboni S, Parati G et al. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens*, 1990; 8 Suppl 5: S35–S40.
341. GropPELLI A, Giorgi DM, Omboni S et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*, 1992; 10: 495–499.
342. Mann SJ, James GD, Wang RS et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*, 1991; 265: 2226–2228.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC et al. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*, 2012; 59: 614–620.
344. Pimental E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 2009; 54: 475–481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*, 2012; 25: 1–15.
346. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*, 2003; 42: 1093–1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2010; 362: 590–599.
348. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, 2011; 378: 380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*, 2011; 24: 843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*, 2011; 32: 3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observa-

- tional follow-up of the trials of Hypertension, prevention (TOHP). *BMJ*, 2007; 334: 885–888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J*, 2013; 34: 1034–1040.
 353. Cobiaci LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart*, 2010; 96: 1920–1925.
 354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet*, 1987; 1: 647–651.
 355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E et al. Prevention and Treatment of Hypertension, Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1197–1207.
 356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 659–669.
 357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189–1196.
 358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al., the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1279–1290.
 359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF et al. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr*, 2002; 132: 1900–1902.
 360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 126–135.
 361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D et al. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2012; 30: 2245–2254.
 362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press*, 2007; 16: 347–353.
 363. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 2003; 42: 878–884.
 364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009; 373: 1083–1096.
 365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013; 309: 71–82.
 366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD003817.
 367. Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with pre-diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD005270.
 368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*, 2012; 30: 1047–1055.
 369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2005; 46: 667–675.
 370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 2453–2460.
 371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*, 2012; 30: 1277–1288.
 372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens*, 2012; 30: 1310–1312.
 373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011; 53: 404–411.
 374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 151–160.
 375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2011; 58: 950–958.
 376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; 19: 1005–1033.
 377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med*, 2005; 40: 756–764.
 378. Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit*, 2010; 15: 251–256.
 379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*, 1994; 90: 248–253.
 380. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*, 1998; 98: 528–534.
 381. Mancía G, Groppelli A, Di Rienzo M et al. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol*, 1997; 273: H1555–1560.
 382. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit*, 2000; 5: 271–274.
 383. Primates P, Falaschetti E, Gupta S et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*, 2001; 37: 187–193.
 384. Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 901–911.
 385. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1511–1514.
 386. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1406–1416.
 387. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD000165.
 388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD006103.
 389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD000031.
 390. Hajek P, Stead LF, West R et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD003999.
 391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*, 2003; 289: 2534–2544.
 392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens*, 2009; 27: 1136–1151.
 393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2088–2097.
 394. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1410–1419.
 395. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003; 362: 1527–1535.
 396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11: CD002003.doi.
 397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink J et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens*, 2006; 24: 2131–2141.
 398. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213–1225.
 399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effecti-

- vely than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*, 2010; 55: 1314–1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1928–1932.
 401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*, 2001; 37: 250–254.
 402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 369: 201–207.
 403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens*, 2007; 25: 2463–2470.
 404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*, 2000; 101: 2601–2606.
 405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, 2008; 26: 351–356.
 406. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*, 2011; 57: 1122–1128.
 407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 2227–2236.
 408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2006; 24: 591–596.
 409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2012; 59: 934–942.
 410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
 411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F et al. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 880–887.
 412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA*, 1977; 237: 255–261.
 413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1978; 7–56.
 414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension, in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417–2428.
 415. Zanchetti A. Hypertension, meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol*, 2011; 14: 249–251.
 416. Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 590–600.
 417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*, 2012; 59: 1110–1117.
 418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*, 2011; 57: 689–694.
 419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709–717.
 420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011; 364: 11–21.
 421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*, 2005; 46: 386–392.
 422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. in Black HR, Elliott WJ (eds). *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier 2012; chapter no 22: 204–218.
 423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
 424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation*, 2006; 114: 838–854.
 425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*, 2010; 11: 627–636.
 426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens*, 2011; 29: 623–635.
 427. Volpe M, Azizi M, Danser AH et al. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J*, 2011; 32: 19–22.
 428. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 2005; 111: 1012–1018.
 429. O'Brien E, Barton J, Nussberger J et al. 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.
 430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 951–959.
 431. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2433–2446.
 432. Seed A, Gardner R, McMurray J et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 1120–1127.
 433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2204–2213.
 434. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ et al. MAGGIONI AP for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA*, 2013; 309: 1125–1135.
 435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*, 2010; 375: 895–905.
 436. Mancia G, Messerli F, Bakris G et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*, 2007; 50: 299–305.
 437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation*, 2012; 126: 569–578.
 438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology*, 2010; 9: 469–480.
 439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 906–915.
 440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*, 2011; 42: 2860–2865.
 441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens*, 2012; 30: 1241–1251.
 442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke*, 2011; 42: 2722–2724.

443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens*, 2008; 26: 164–168.
444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2008; 336: 1121–1123.
445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2669–2680.
446. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009; 122: 290–300.
447. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*, 2010; 28: 1584–1590.
448. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002; 288: 2981–2997.
449. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension, in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991; 265: 3255–3264.
450. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003; 21: 875–886.
451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension, in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997; 350: 757–764.
452. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension, in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*, 1998; 16: 1823–1829.
453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of Hypertension, in elderly patients in primary care. *BMJ*, 1986; 293: 1145–1151.
454. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991; 338: 1281–1285.
455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 611–616.
456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 2022–2031.
457. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension, study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 995–1003.
458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. CONVINCE Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*, 2003; 289: 2073–2082.
459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. 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.
460. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999; 354: 1751–1756.
461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000; 356: 359–365.
462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*, 2006; 24: 3–10.
463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*, 2009; 54: 716–723.
465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399–407.
466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001; 23: 1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet*, 2009; 373: 1341–1351.
468. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension, in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation*, 2000; 102: 1139–1144.
469. Björklund K, Lind L, Zethelius B et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*, 2003; 107: 1297–1302.
470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*, 1985; 1: 1349–1354.
471. Medical Research Council trial of treatment of Hypertension, in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*, 1992; 304: 405–412.
472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*, 2011; 342: d643.473.
473. Melloni C, Berger JS, Wang TY et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010; 3: 135–142.
474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D et al. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc*, 2007; 82: 166–170.
475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med*, 1997; 126: 761–767.
476. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*, 1997; 15: 1063–1068.
477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*, 1996; 94: 483–489.
478. Athobari J, Gansevoort RT, Visser ST et al. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 224–231.
479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric*, 2005; 8 Suppl 3: 19–27.
480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2012; 17: 7–29.
481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*, 1988; 319: 267–273.
482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ*, 1999; 318: 1579–1583.
483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1787–1793.
484. Margolis KL, Adami HO, Luo J et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility*, 2007; 88: 310–316.

485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 1169–1174.
486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*, 2000; 284: 72–78.
487. Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 741–747.
488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 3863–3870.
489. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*, 2011; 183: e1319–e1325.
490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*, 2012; 344: e2990, doi: 10.1136/bmj.
491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 221–231.
492. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*, 2005; 19: 451–455.
494. ACOG Committee on practice bulletin — Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with co-existing medical conditions. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 1453–1472.
495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1404–1423.
496. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2028–2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*, 2004; 49: 189–203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3147–3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press; 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smith DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate Hypertension, during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P et al. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*, 2011; 42: 2564–2570.
502. Martin JN Jr., Thigpen BD, Moore RC et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*, 2005; 105: 246–254.
503. Duley L, Henderson-Smith D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*, 2001; 322: 329–333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011; 158: 9–16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010; 116: 402–414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 335: 974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2008; 156: 918–930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009; 52: 2027–2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*, 2008; 372: 1394–1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. *Diabetic autonomic failure*: Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B et al. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens*, 2012; 30: 2020–2030.
512. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*, 2010; 304: 61–68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007; 369: 1208–1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640–1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B et al. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 188–191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med*, 2007; 24: 464–472.
517. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension*, 2007; 49: 40–47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension*, 2008; 52: 1022–1029.
519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1343–1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393–403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*, 2012; 30: 633–646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*, 2007; 50: 417–423.
523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*, 2007; 185: 67–72.
524. Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 1177–1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscarillo A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 757–764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C et al. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens*, 2013; 31: 352–360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of Hypertension, and cardiovascular events in nonsleepy patients with

- obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012; 307: 2161–2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, 2012; 307: 2169–2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens*, 2012; 30: 669–670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA*, 1997; 277: 1293–1298.
531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int*, 2012; 81: 293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 244–252.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009; 373: 1009–1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 947–953.
535. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*, 2004; 110: 921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens*, 2011; 29: 207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with Hypertension, at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 375: 1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant Hypertension, associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*, 2012; 26: 502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*, 2010; 77: 273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA et al. Controlling Hypertension, and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology*, 2009; 8: 48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003; 34: 1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 2011; 377: 741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012; 3: 163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*, 1997; 28: 2557–2562.
547. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005; 36: 1218–1226.
548. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2008; 26: 1282–1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*, 2011; 58: 22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension, in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology*, 2008; 7: 683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J et al. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*, 2009; 40: 2219–2221.
552. Godin O, Tsourio C, Maillard P et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*, 2011; 123: 266–273.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937–952.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009; 373: 1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D et al. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. *Am J Hypertens*, 1999; 12: 665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 1998; 4: 588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*, 2008; 26: 1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*, 2009; 95: 56–62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*, 2012; 59: 198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension, Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2012; 30: 239–252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 857–867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–274.
566. Arima H, Anderson C, Omae T et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke*, 2012; 43: 1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 712–719.

568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*, 2008; 26: 403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1667–1675.
570. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*, 2003; 107: 2926–2931.
571. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. 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.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 928–938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2007; 120: 85–91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, 2012; 5: 43–51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2299–2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 457–462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1598–1603.
579. Schaefer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 78–84.
580. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*, 2009; 54: 1084–1091.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of anti-hypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke*, 2004; 35: 2807–2812.
582. Ong KT, Delorme S, Pannier B et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*, 2011; 29: 1034–1042.
583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*, 2012; 221: 18–33.
584. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*, 2008; 51: 1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E et al. Longterm reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens*, 2010; 28: 2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*, 2001; 103: 987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of Hypertension, in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008; 35: 701–708.
588. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens*, 2008; 26: 2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*, 2004; 17: 1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D et al. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens*, 2012; 30: 210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*, 2012; 98: 254–261.
598. Dela Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant Hypertension, classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011; 57: 171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 2012; 125: 1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant Hypertension, in the United States, 2003–2008. *Hypertension*, 2011; 57: 1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007; 115: 171–174.
602. Redon J, Campos C, Narciso ML et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*, 1998; 31: 712–718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant Hypertension, in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*, 2007; 25: 891–894.
606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial Hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*, 2011; 57: 1069–1075.
607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*, 2008; 118: 42–48.
608. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*, 2012; 30: 1656–1664.
609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1159–1164.
610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 1561–1563.
611. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 1423–1431.
612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant Hypertension, trial. *Hypertension*, 2010; 56: 824–830.
613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet*, 2012; 380: 591–600.
614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension:

- results from the double-blind, randomized, placebocontrolled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 765–773.
615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H et al. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*, 2012; 6: 152–158.
 616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens*, 2012; 6: 270–276.
 617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 1275–1281.
 618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011; 57: 911–917.
 619. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant Hypertension, (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1903–1909.
 620. Krum H, Barman N, Schlaich M et al. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant Hypertension, confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59(13s1): E1704–E1704, doi: 10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
 621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1271–1277.
 622. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 1989; 11 Suppl 1: 75–89.
 623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*, 1998; 31: 68–72.
 624. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2000; 36: 538–542.
 625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev*, 1991; 71: 659–682.
 626. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*, 1997; 77: 75–197.
 627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension*, 2012; 30: 874–876.
 628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 901–909.
 629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011; 123: 1940–1946.
 630. Mahfoud F, Cremers B, Jankar J et al. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*, 2012; 60: 419–424.
 631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G et al. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*, 2012; 30: 837–841.
 632. Frank H, Heusser K, Geiger H et al. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke*, 2009; 40: 47–51.
 633. Zhang Y, Zhang X, Liu L et al. FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens*, 2012; 30: 2202–2212.
 634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens*, 2012; 30: 2213–2222.
 635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens*, 2009; 22: 1199–1204.
 636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G et al. Impact of malignant arterial Hypertension, on the heart. *J Hypertens*, 2011; 29: 798–802.
 637. Gonzalez R, Morales E, Segura J et al. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25: 3266–3272.
 638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens*, 2005; 23: 19–22.
 639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension, Scientific Newsletter*, 2010; 11: 2.
 640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective populationbased study. *J Vasc Surg*, 2006; 44: 955–962.
 641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2001; 344: 431–442.
 642. Gray BH, Olin JW, Childs MB et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med*, 2002; 7: 275–279.
 643. Wheatley K, Ives N, Gray R et al. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1953–1962.
 644. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 3266–3281.
 645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*, 2001; 135: 258–261.
 646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*, 2008; 51: 1366–1371.
 647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with Hypertension, and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2011; 29: 980–990.
 648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
 649. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 1149–1158.
 650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002; 288: 2998–3007.
 651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27: 947–954.
 652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195–2207.
 653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
 654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
 655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006; 355: 549–559.
 656. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 19: CD004816.
 657. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.

658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*, 2012; 379: 1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA et al. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*, 2011; 60: 607–613.
662. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive 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.
663. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854–865.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011; 364: 818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009; 373: 1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 2011; 343: d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012; 55: 1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol*, 2012; 8: 495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2013; doi: 10.1093/eurheartj/eh1108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with Hypertension, by family practitioners. *BMJ*, 2004; 328: 204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010; 341: c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J et al. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*, 2010; 55: 1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med*, 2010; 42: 371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP et al. Telemonitoring and selfmanagement in the control of Hypertension. (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. PreHypertension, in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res*, 2010; 33: 905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 913–922.
680. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension, (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 2001; 344: 3–10.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM et al. Dophysicsians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Family Med*, 2011; 24: 117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW et al. Anarrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert*, 2009; 3: 267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2004; 22: 11–19.
684. Muiresan ML, Salvetti M, Paini A et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*, 2007; 49: 1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 384–391.
686. Gerds E, Wachtell K, Omvik P et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*, 2007; 49: 311–316.
687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens*, 2006; 24: 775–781.
688. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2005; 45: 281–287.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 2006–2020.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK et al. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160: 701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al., PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053–2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ et al. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens*, 2012; 30: 1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*, 1995; 26: 60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis*, 2010; 213: 598–603.
695. Amar J, Chamontin B, Genes N et al. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*, 2003; 21: 1199–1205.
696. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E et al. 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.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens*, 2003; 21: 1635–1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV et al. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension*, 2007; 49: 799–805.
699. Kotseva K, Wood D, DeBacker G et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373: 929–940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2006; 295: 180–189.

701. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancía G et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009; 7: 1329–1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002; 360: 1347–1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM et al. Blood pressure control and physician management of Hypertension, in hospital Hypertension, units in Spain. *Hypertension*, 2004; 43: 1338–1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for Hypertension, among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*, 2008; 26: 819–824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006; 296: 2563–2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P et al. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice*, 2011; 12: 59.
707. Shanti M, Mariabel S. Hypertension. World Health Organization; 2003: p. 98–104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*, 2011; 58: 804–810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2011; 29: 610–618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009; 120: 1598–1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*, 2008; 336: 1114–1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens*, 2010; 28: 1770–1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE et al. Improvement of Hypertension, management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 271–279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010; 12: 335–344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ*, 2007; 335: 542–544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001; 23: 1296–1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ*, 2008; 337: a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ et al. Effect of pay for performance on the management and outcomes of Hypertension, in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ*, 2011; 342: d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E et al. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med*, 2009; 361: 368–378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of Hypertension, in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 2005; 55: 875–882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ*, 2002; 325: 925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The Hypertension, team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in Hypertension, therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012; 14: 51–65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 427–438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J et al. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 1748–1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG et al. Quality improvement strategies for Hypertension, management: a systematic review. *Med Care*, 2006; 44: 646–657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 1770–1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D et al. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2012; 16: 17–23.
729. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL et al. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team and home BP measurement. *Mayo Clin Proc*, 2005; 80: 31–36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL et al. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2010; 28: 1780–1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. *Worldviews on evidence-based nursing / Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing*, 2012; 9: 109–116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F et al. Home blood pressure telemonitoring improves Hypertension, control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens*, 2009; 27: 198–203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM et al. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*, 2011; 25: 732–738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens*, 2011; 24: 989–998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. *International J Integrated Care*, 2009; 9: e02.

NOTATKI

NOTATKI