

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (ESH)
ΚΑΙ ΤΗΣ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ (ESC)
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ 2013**



**Επίσημη Μετάφραση της
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**





**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ 2013
ΤΩΝ ESH/ESC
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

Journal of Hypertension 2013, 31:1281-1357

**Επίσημη Μετάφραση της
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

**Επιμέλεια μετάφρασης
Μανώλης Σ. Καλλίστρατος**





	Περιεχόμενα	<i>σελ.</i>
1.	Εισαγωγή	13
1.2	Νέες πτυχές	15
2.	Επιδημιολογικές πτυχές	17
2.1	Συσχετισμός της αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή και νεφρική βλάβη.	17
2.2	Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης	17
2.3	Επιπολασμός της υπέρτασης	18
2.4	Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος	18
2.4.1	Εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου	19
2.4.2	Περιορισμοί	22
2.4.3	Σύνοψη των συστάσεων στη αξιολόγηση του ΣΚΚ	22
3.	Διαγνωστική αξιολόγηση	25
3.1	Μέτρηση της Αρτηριακής πίεσης	25
3.1.1	Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο Ιατρείο	25
3.1.2	Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης εκτός Ιατρείου	26
3.1.3	Υπέρταση της λευκής μπλούζας (ή μεμονωμένη υπέρταση Ιατρείου) και συγκαλυμμένη υπέρταση	30
3.1.4	Κλινικές ενδείξεις για την μέτρηση της ΑΠ εκτός ιατρείου	32
3.1.5	Απόκριση της πίεσης κατά την άσκηση	33
3.1.6	Κεντρική αρτηριακή πίεση	34
3.2	Ιατρικό Ιστορικό	35
3.3	Φυσική Εξέταση	37
3.4	Σύνοψη των συστάσεων για την μέτρηση της ΑΠ, λήψη ιστορικού, φυσικής εξέτασης	38
3.5	Εργαστηριακές εξετάσεις	39
3.6	Γενετική	40



	σελ.
3.7 Αναζήτηση ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχου	40
3.7.1 Καρδιά	40
3.7.2 Τα αιμοφόρα αγγεία	44
3.7.3 Νεφρός	45
3.7.4 Βυθοσκόπηση	46
3.7.5 Εγκέφαλος	47
3.7.6 Κλινική αξία και περιορισμοί	48
3.7.7 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τον έλεγχο ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχου.	49
3.8 Αναζήτηση δευτεροπαθούς υπέρτασης	50
4. Θεραπευτική προσέγγιση	53
4.1 Στοιχεία που ευνοούν τη θεραπευτική μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης	53
4.2 Έναρξη αντυπερτασικής αγωγής	53
4.2.1 Συστάσεις των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών	53
4.2.2 Υπέρταση σταδίου 2-3 και ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με υπέρταση σταδίου 1	54
4.2.3 Υπερτασικοί σταδίου 1 χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου	54
4.2.4 Μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους νέους	55
4.2.5 Ηλικιωμένοι ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1	55
4.2.6 Υψηλή-φυσιολογική αρτηριακή πίεση	55
4.2.7 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με την έναρξη της αντυπερτασικής αγωγής	56
4.3 Στόχος της αρτηριακής πίεσης	58
4.3.1 Συστάσεις προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών	58
4.3.2 Υπερτασικοί ασθενείς χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου	58
4.3.3 Υπέρταση στους ηλικιωμένους	58

	σελ.
4.3.4 Υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς	58
4.3.5 Η υπόθεση της καμπύλης J και το δόγμα “όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα”	60
4.3.6 Στοιχεία σχετικά με το στόχο της αρτηριακής πίεσης από μελέτες που εξετάζουν βλάβες στα όργανα στόχους	61
4.3.7 Στόχοι της αρτηριακής πίεσης. Μετρήσεις στο Ιατρείο έναντι περιπατητικής καταγραφής	62
4.3.8 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τους στόχους της αρτηριακής πίεσης	62
5. Θεραπευτικές στρατηγικές	65
5.1 Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές	65
5.1.1 Περιορισμός στην πρόσληψη του αλατιού	65
5.1.2 Μείωση της υπέρμετρης κατανάλωσης αλκοόλ	66
5.1.3 Άλλες διατροφικές αλλαγές	66
5.1.4 Απώλεια βάρους	67
5.1.5 Τακτική σωματική άσκηση	67
5.1.6 Η διακοπή του καπνίσματος	68
5.1.7 Σύνοψη των συστάσεων για την υιοθέτηση των υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών.	69
5.2 Φαρμακευτική αγωγή	70
5.2.1 Επιλογή των αντυπερτασικών φαρμάκων	70
5.2.2 Μονοθεραπεία και συνδυασμένη θεραπεία	77
5.2.3 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τις στρατηγικές θεραπείας και επιλογής φαρμάκων	82
6. Η θεραπευτική στρατηγική σε ειδικές καταστάσεις	85
6.1 Υπέρταση της λευκής μπλούζας	85
6.2 Συγκαλυμμένη υπέρταση	85
6.2.1 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό της συγκαλυμμένης υπέρτασης και της υπέρτασης της λευκής μπλούζας	86

6.3	Ηλικιωμένοι	σελ. 86
6.3.1	Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό των ηλικιωμένων με ΑΥ.	87
6.4	Νέοι ενήλικες	88
6.5	Γυναίκες	88
6.5.1	Από του στόματος αντισυλληπτικά	88
6.5.2	Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης	90
6.5.3	Εγκυμοσύνη	90
6.5.4	Μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές συνέπειες στην υπέρταση κύησης	91
6.5.5	Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό της υπέρτασης στις γυναίκες	92
6.6	Σακχαρώδης διαβήτης	92
6.6.1	Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη	94
6.7	Μεταβολικό σύνδρομο	94
6.7.1	Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο	95
6.8	Αποφρακτική υπνική άπνοια	95
6.9	Διαβητική και μη-διαβητική νεφροπάθεια	96
6.9.1	Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με νεφροπάθεια	97
6.9.2	Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 5 Δ	98
6.10	Αγγειακή εγκεφαλική νόσος	98
6.10.1	Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο	98
6.10.2	Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	99
6.10.3	Γνωστική δυσλειτουργία και άνοια	99
6.10.4	Περίληψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με αγγειακή εγκεφαλική νόσο	100

6.11	Καρδιοπάθεια	σελ. 100
6.11.1	Στεφανιαία νόσος	100
6.11.2	Καρδιακή ανεπάρκεια	101
6.11.3	Κολπική μαρμαρυγή	102
6.11.4	Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας	103
6.11.5	Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με καρδιακή νόσο	104
6.12	Αθηροσκλήρωση, αρτηριοσκλήρωση και περιφερική αρτηριοπάθεια	104
6.12.1	Αθηρωμάτωση των καρωτίδων	104
6.12.2	Αύξηση της αρτηριακής σκληρίας	105
6.12.3	Περιφερική αρτηριοπάθεια	105
6.12.4	Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με περιφερική αρτηριοπάθεια	106
6.13	Η σεξουαλική δυσλειτουργία	106
6.14	Ανθεκτική υπέρταση	106
6.14.1	Διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων	108
6.14.2	Κατάλυση του νευρικού πλέγματος της νεφρικής αρτηρίας	108
6.14.3	Άλλες επεμβατικές προσεγγίσεις	109
6.14.4	Παρακολούθηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση	109
6.14.5	Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση	110
6.15	Κακοήθης υπέρταση	110
6.16	Υπερεπείγουσες και επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις	111
6.17	Περιεχειρητική διαχείριση της υπέρτασης	111
6.18	Νεφραγγειακή υπέρταση	112
6.19	Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός	113
7.	Θεραπεία των παραγόντων κινδύνου	115



	<i>σελ.</i>
7.1 Υπολιπιδαιμικά φάρμακα	115
7.2 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία	115
7.3 Θεραπεία της υπεργλυκαιμίας	116
7.4 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την υπέρταση	117
8. Παρακολούθηση ασθενών	119
8.1 Παρακολούθηση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση	119
8.2 Παρακολούθηση ατόμων με υψηλή-φυσιολογική αρτηριακή πίεση και υπέρταση της λευκής μπλούζας	119
8.3 Αυξημένη αρτηριακή πίεση στις επισκέψεις ελέγχου	119
8.4 Συνεχής αναζήτηση ασυμπτωματικής βλάβης των οργάνων στόχων	120
8.5 Μπορεί η αντυπερτασική θεραπεία να μειωθεί ή να διακοπεί;	121
9. Βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης	123





1. Εισαγωγή

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Υπέρτασης το 2013, εκδίδονται μετά από συνεργασία της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (ΕΕΥ) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ΕΚΕ) βασιζόμενες κυρίως στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2003⁽¹⁾ και του 2007⁽²⁾. Η ανάγκη δημοσίευσης νέων κατευθυντήριων οδηγιών 6 χρόνια μετά τη δημοσίευση των τελευταίων, έγινε αισθητή και επίκαιρη, καθώς κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων έχουν δημοσιευτεί σημαντικές μελέτες που αφορούν τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπέρτασης, καθιστώντας απαραίτητη την ανάγκη βελτίωσης και επέκτασης των προηγούμενων συστάσεων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες (ESH / ESC) του 2013 εξακολουθούν να τηρούν ορισμένες θεμελιώδεις αρχές που ενέπνευσαν τις συστάσεις το 2003 και το 2007. 1) Να βασίζονται σε ορθά διεξαγμένες μελέτες που προέκυψαν μετά από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, 2) να εξετάσουν, δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις χωρίς να αγνοήσουν παράλληλα μελέτες παρατήρησης κατάλληλου επιστημονικού διαμετρήματος, 3) να ταξινομήσουν το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων (level of evidence) και συστάσεων σε μείζονα διαγνωστικά και θεραπευτικά ζητήματα άλλων νόσων που σχετίζονται με την υπέρταση, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (Πίνακες 1 και 2).

Παρόλο που στις οδηγίες του 2003 και του 2007 δεν υπήρχε διαβάθμιση της κατηγορίας των συστάσεων και του επιπέδου των αποδεικτικών στοιχείων (level of evidence), αυτό θεωρήθηκε αναγκαίο στις οδηγίες του 2013, με σκοπό να επιτρέψει στον ενδιαφερόμενο αναγνώστη, μια τυπική προσέγγιση των συστάσεων σε διάφορους τομείς της ιατρικής.



Πίνακας 1: Κατηγορία των συστάσεων

Κατηγορία Σύστασης	Ορισμός	Προτεινόμενη διατύπωση χρήσης
Κατηγορία I	Αποδεικτικά στοιχεία και/ή γενική συμφωνία ότι μια συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία είναι ευεργετική, χρήσιμη, αποτελεσματική.	Συνίσταται / υποδεικνύεται
Κατηγορία II	Αντικρουόμενα στοιχεία και / ή διάσταση απόψεων σχετικά με τη χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή της διαδικασίας.	
Κατηγορία IIα	Το επίπεδο της απόδειξης / γνώμη είναι υπέρ της χρησιμότητας/ αποτελεσματικότητας.	Θα πρέπει να συσταθεί
Κατηγορία IIβ	Χρησιμότητα / αποτελεσματικότητα δεν είναι πλήρως εμπεριστατωμένη	Θα μπορούσε να συσταθεί
Κατηγορία III	Στοιχεία ή γενική συμφωνία ότι η συγκεκριμένη θεραπεία ή διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική, και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι επιβλαβής.	Δεν συνιστάται

Πίνακας 2: Επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων

Επίπεδο Α	Δεδομένα που προέρχονται από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή μεταanalύσεις
Επίπεδο Β	Δεδομένα που προέρχονται από μία τυχαιοποιημένη μελέτη ή μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες
Επίπεδο Γ	Συναίνεση γνώμης εμπειρογνομόνων και/ή μικρές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, μητρώα

1.2 Νέες πτυχές

Λόγω των νέων στοιχείων στις διαγνωστικές και θεραπευτικές πτυχές της υπέρτασης, οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές διαφέρουν σε πολλά σημεία από τις προηγούμενες⁽²⁾. Μερικές από τις πιο σημαντικές διαφορές αναφέρονται παρακάτω:

1. Νέα επιδημιολογικά δεδομένα για την υπέρταση και τον έλεγχο της ΑΠ στην Ευρώπη.
2. Ενίσχυση της προγνωστικής αξίας της παρακολούθησης της ΑΠ στο σπίτι και του ρόλου της για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της υπέρτασης, σε συνδυασμό με τη μέτρηση της 24-ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.
3. Ενημέρωση στην προγνωστική σημασία της νυκτερινής ΑΠ, της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης.
4. Έμφαση στην ενσωμάτωση κατά την αξιολόγηση της ΑΠ, των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ασυμπτωματικής βλάβης των οργάνων στόχων και κλινικών επιπλοκών για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.
5. Ενημέρωση της προγνωστικής σημασίας των ασυμπτωματικών βλαβών οργάνων στόχων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των αιμοφόρων αγγείων, των νεφρών, των οφθαλμών και του εγκεφάλου.
6. Επανεξέταση του κινδύνου των υπέρβαρων και του στόχου του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στην υπέρταση.
7. Υπέρταση σε νέους ανθρώπους.
8. Η έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας. Περισσότερα κριτήρια που βασίζονται σε μελέτες ενώ δεν χορηγείται πλέον φαρμακευτική αγωγή στην υψηλή φυσιολογική ΑΠ.
9. Στόχος της ΑΠ. Πλέον στόχος της ΣΑΠ είναι <140 mmHg σε ασθενείς υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.
10. Ελεύθερη προσέγγιση στην αρχική μονοθεραπεία
11. Αναθεωρημένο σχήμα με προτεραιότητα στη συνδυασμένη θεραπεία
12. Νέοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι για την επίτευξη της ΑΠ στόχου
13. Θεραπευτικός χειρισμός συγκεκριμένων νόσων.
14. Αναθεωρημένες συστάσεις για τη θεραπεία της υπέρτασης στους ηλικιωμένους.
15. Η φαρμακευτική αγωγή στους υπερήλικες.
16. Έμφαση στην Ανθεκτική υπέρταση και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.
17. Αυξημένη προσοχή στην καθοδηγούμενη θεραπεία βάση βλάβης οργάνου στόχου.
18. Νέες προσεγγίσεις στην διαχείριση της υπερτασικής νόσου σε χρόνια βάση.



2. Επιδημιολογικές πτυχές

2.1 Συσχετισμός της αρτηριακής πίεσης με την καρδιαγγειακή και νεφρική βλάβη.

Ο συσχετισμός της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με την νεφρική βλάβη και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα έχει αποδειχτεί από πολλαπλές μελέτες παρατήρησης⁽³⁾. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, αναφέρονται λεπτομερώς στις ESH/ESC οδηγίες του 2003 και 2007 και συνοψίζονται ως εξής:

- 1) Η τιμή της ΑΠ στο Ιατρείο παρουσιάζει συνεχή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την επίπτωση των διαφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιο θάνατο, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αρτηριοπάθεια) καθώς και τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ΤΣΝΝ)⁽³⁻⁵⁾. Η συσχέτιση αυτή ισχύει για όλες τις ηλικιακές και εθνολογικές ομάδες^(6,7).
- 2) Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) παρουσιάζει καλύτερη προγνωστική αξία από τη διαστολική (ΔΑΠ) σε ασθενείς άνω των 50 ετών^(8,9), ενώ στους ηλικιωμένους, η πίεση σφυγμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής ΑΠ) επηρεάζει επιπρόσθετα την πρόγνωση⁽¹⁰⁾. Αυτό αποδεικνύεται από τον ιδιαίτερα υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση⁽¹¹⁾.
- 3) Παρουσιάζεται μια συνεχής συσχέτιση των καρδιαγγειακών γεγονότων με τιμές αρτηριακής πίεσης που ξεπερνούν τους στόχους, βασιζόμενες σε μετρήσεις 24-ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ΑΒΡΜ) ή μετρήσεων στο σπίτι (ΗΒΡΜ) (βλ. παράγραφο 3.1.2)
- 4) Ο συσχετισμός της ΑΠ με τα καρδιαγγειακά συμβάντα τροποποιείται καθώς η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου (συχνή σε υπερτασικούς) πέραν της ΑΥ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^(12,13).

2.2 Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης

Η συσχέτιση της ΑΠ με τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα είναι συνεχής. Αυτό δυσχεραίνει το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και μη, βάση των ορίων και επιπέδων στόχων της αρτηριακής πίεσης⁽¹⁴⁾.

Το κατώφλι της ΑΠ που χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και μη, ουσιαστικά διευκολύνει και απλοποιεί τη διαγνωστική προσέγγιση αλλά και την απόφαση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας. Η ταξινόμηση που συστήνεται για την ΑΠ παραμένει ίδια με αυτή των οδηγιών ESH/ESC του 2003, 2007 (Πίνακας 3).

Υπερτασικοί ορίζονται ασθενείς με τιμές της ΑΠ >140 mmHg συστολική ή / και >90 mmHg διαστολική, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι η μείωση της ΑΠ κάτω από αυτά τα όρια είναι επωφελής (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2).

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (νέους, μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς) χρησιμοποιείται η ίδια κατάταξη με εξαίρεση τα παιδιά και τους εφήβους, όπου συστήνονται διαφορετικά κριτήρια καθώς δεν είναι διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες. Λεπτομέρειες σχετικά με την ταξινόμηση της ΑΠ σε αγόρια και κορίτσια ανάλογα με την ηλικία και το ύψος τους, αναφέρονται στην έκθεση σχετικά με τη διάγνωση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής ΑΠ της ΕΕΥ⁽¹⁵⁾.



Πίνακας 3: Ορισμός και ταξινόμηση της ΑΠ βάση μετρήσεων Ιατρείου (mmHg)

Κατηγορία	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
ΑΥ σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99
ΑΥ σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
ΑΥ σταδίου 3	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη συστολική	≥140	και	<90

Κάθε κατηγορία ορίζεται από το υψηλότερο επίπεδο της πίεσης (συστολικής ή διαστολικής). Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση ταξινομείται σε σταδίου 1,2 ή 3 ανάλογα με τα επίπεδά της.

2.3 Επιπολασμός της υπέρτασης

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά τον επιπολασμό της υπέρτασης και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Συνολικά, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται περίπου στο 30-45% του γενικού πληθυσμού, με τους ηλικιωμένους να παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα μέσα επίπεδα της ΑΠ ανάμεσα στις διάφορες χώρες χωρίς όμως να παρουσιάζεται αυξητική τάση σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία⁽¹⁷⁻³⁷⁾. Λόγω της δυσκολίας απόκτησης συγκρίσιμων αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων χωρών, έχει προταθεί η χρήση καταστάσεων που προκαλούνται από την υπέρταση⁽³⁸⁾, η θνητότητα λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) για παράδειγμα, καθώς η υπέρταση αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου⁽³⁹⁾.

Όσον αφορά τη συχνότητα θανάτου από ΑΕΕ, αυτή αναλύθηκε από τα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (ΠΟΥ). Οι χώρες της δυτικής Ευρώπης παρουσιάζουν μείωση των επεισοδίων ενώ αντίθετα αυτές της ανατολικής αύξηση⁽⁴⁰⁾.

2.4 Υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της υπέρτασης επικεντρώνονταν στην ρύθμιση μόνο της αρτηριακής πίεσης. Το 1994 όμως, η ΕΕΥ και η Ευρωπαϊκή Εταιρία Αθρωμάτων (ΕΕΑ) συμμετείχαν από κοινού στην σύσταση κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) στην κλινική πράξη⁽⁴¹⁾, δίδοντας έμφαση στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΚΚ). Η προσέγγιση αυτή είναι πλέον γενικώς αποδεκτή και είχε ήδη ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες γραμμές (ESH / ESC) του 2003 και του 2007 για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης^(1,2). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει δύο ή και περισσότερους παράγοντες κινδύνου ενώ ένα μικρό κλάσμα παρουσιάζει μόνο υπέρταση. Η συνύπαρξη διαφορετικών παραγόντων κινδύνου αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο γεωμετρικά. Ανάλογα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο επηρεάζεται και η απόφαση της θεραπευτικής προσέγγισης

η οποία μπορεί να μη διαφέρει όσον αφορά τον στόχο, αλλά μπορεί να επηρεάσει την απόφαση όσον αφορά την θεραπευτική στρατηγική (την κατηγορία φαρμάκου, την έναρξη της αγωγής, συνδυασμός φαρμάκου κ.λπ.) (βλ. παραγράφους 4,5,6 και 7) ενώ γνωρίζουμε επιπλέον βάση μελετών, ότι οι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς ρυθμίζουν δυσκολότερα την ΑΠ και απαιτείται συχνά συνδυασμένη αγωγή η οποία θα καλύπτει και τους άλλους παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα και την υπολιπιδαιμική. Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εξετάζει πάντα το ΣΚΚ και όχι την ΑΥ μεμονωμένα, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της διαχείρισης της υπέρτασης.

2.4.1 Εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν παρουσιάζει δυσκολίες σε ομάδες με υπέρταση που ούτως ή άλλως θεωρούνται υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο, Σακχαρώδη διαβήτη κλπ). Αυτοί οι ασθενείς χρήζουν ούτως ή άλλως αυστηρά μέτρα μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Υπάρχει όμως ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με υπέρταση που δεν παρουσιάζουν τις παραπάνω νόσους και για τον προσδιορισμό τους σε ασθενείς χαμηλού, μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου απαιτείται η χρήση μοντέλων για την εκτίμηση του ΣΚΚ ώστε να προσαρμοστεί η θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα ηλεκτρονικά μοντέλα για την εκτίμηση ΣΚΚ⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾ με σημαντικά πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα⁽⁴⁹⁾. Ο δείκτης κινδύνου (Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE)) αναπτύχθηκε βάση Ευρωπαϊκών μελετών και εκτιμά τον 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο θνητότητας με βάση την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική ΑΠ⁽⁴³⁾. Ο δείκτης κινδύνου επιτρέπει την βαθμονόμηση του μοντέλου ανάλογα με την Ευρωπαϊκή χώρα προέλευσης του ασθενούς, ενώ σε διεθνές επίπεδο, παρουσιάζονται δύο διαγράμματα ανάλογα με τη χώρα προέλευσης (χώρες υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου). Τα διάφορα διαγράμματα και η ηλεκτρονική έκδοση (διαθέσιμο στο www.heartscore.org), μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των κινδύνων, πρέπει όμως πάντα να ερμηνεύονται βάση των τοπικών συνθηκών και υπό το φως της γνώσης και της εμπειρίας του θεράποντος ιατρού.

Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος από ό,τι αναφέρεται στα μοντέλα σε:

- Άτομα με κεντρική παχυσαρκία που ακολουθούν καθιστική ζωή
- Άτομα με κοινωνικο-οικονομικούς αποκλεισμούς
- Άτομα με υπεργλυκαιμία και/ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη που δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη
- Άτομα με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης Β, λιποπρωτεΐνης (α), υψηλής ευαισθησίας CRP και ινοδαγόνου
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (πριν από την ηλικία των 55 ετών για τους άνδρες και 65 έτη σε γυναίκες).

Λόγω της εξάρτησης του SCORE από την ηλικία, σε νέους ασθενείς, ο ΣΚΚ μπορεί να είναι χαμηλός ακόμα και σε ασθενείς με υψηλή ΑΠ και επιπρόσθετους παράγοντες

κινδύνου. Για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών συστήνεται ένα μοντέλο διαθέσιμο από τις οδηγίες των Μεικτών Ευρωπαϊκών Εταιριών (Joint European Societies' Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice) για την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πράξη⁽⁵⁰⁾.

Περαιτέρω έμφαση έχει δοθεί στην αναγνώριση της ασυμπτωματικής βλάβης οργάνου στόχου (ΒΟΣ), καθώς η υπέρταση σχετίζεται με ασυμπτωματικές αλλοιώσεις σε διάφορα όργανα που υποδεικνύουν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, αυξάνοντας σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Γι' αυτόν τον λόγο έχει αφιερωθεί μία ξεχωριστή ενότητα στις κατευθυντήριες οδηγίες (ενότητα 3.7) που αφορά την αναζήτηση ασυμπτωματικής βλάβης των οργάνων⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Την τελευταία δεκαετία, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρίας Υπέρτασης (του 1999 και του 2003, WHO / Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης (ISH) και οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH / ESC του 2003 και 2007^(1,2,54,55) χρησιμοποιούν μοντέλα για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών σε διάφορες κατηγορίες βάσει της ύπαρξης εγκατεστημένης καρδιαγγειακής ή νεφρικής βλάβης, της ΑΠ, των παραγόντων κινδύνου και βλάβης οργάνου στόχου. Η διαστρωμάτωση αυτή επιτρέπει την κατάταξη των ασθενών σε χαμηλού, μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου ανάλογα με το 10-ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο και διατηρείται και στις ισχύουσες οδηγίες (Εικόνα 1). Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, Παθήσεις	Αρτηριακή Πίεση (mmHg)			
	Υψηλή φυσιολογική ΣΑΠ: 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Σταδίου 1 ΑΥ ΣΑΠ:140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Σταδίου 2 ΑΥ ΣΑΠ:160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Σταδίου 3 ΑΥ ΣΑΠ: ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους ΠΚ		Χαμηλού κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
1-2 ΠΚ	Χαμηλού κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
≥ 3ΠΚ	Χαμηλού - μετρίου κινδύνου	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Διαβήτης, ΒΟΣ, ΧΝΝ σταδίου 3	Μετρίου - υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού-πολύ υψηλού κινδύνου
Συμπτωματική ΚΑΝ ή ΧΝΝ σταδίου ≥4 ή ΣΔ με ΒΟΣ/ΠΚ	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου

ΒΟΣ: Βλάβη Οργάνου Στόχου, ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος.

Εικ 1: Διαστρωμάτωση του ΣΚΚ στις κατηγορίες χαμηλού, μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τα επίπεδα της Συστολικής ΑΠ, Διαστολικής ΑΠ, την ύπαρξη ΠΚ, ΒΟΣ, Διαβήτη, Συμπτωματική ΚΑΝ, ΧΝΝ 3B ή 4. Οι ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση παρουσιάζουν καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ. Οι ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας, ιδιαίτερα εάν δεν παρουσιάζουν ΣΔ, ΒΟΣ, ΧΝΝ και ΚΑΝ, παρουσιάζουν χαμηλότερο κκ από τους υπερτασικούς ασθενείς που παρουσιάζουν τα ίδια επίπεδα ΑΠ στο Ιατρείο.

Πίνακας 4: Παράγοντες εκτός της Υψηλής ΑΠ Ιατρείου που επηρεάζουν την πρόγνωση

Παράγοντες Κινδύνου
Άνδρες
Ηλικία (άνδρες ≥ 55 έτη, γυναίκες ≥ 65 έτη)
Κάπνισμα
Δυσλιπιδαιμία
TC > 4.9 mmol/L (190 mg/dL) και/ή
LDL > 3.0 mmol/L (115 mg/dL), και/ή
HDL: άνδρες < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), γυναίκες < 1.2 mmol/L (46mg/dL),
TG > 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Γλυκόζη νηστείας 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης
Παχύσαρκοι (ΔΜΣ > 30 kg/m ²)
Κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης: άνδρες ≥ 102 εκατοστά, Γυναίκες ≥ 88 εκατοστά) (σε Καυκάσιους)
Οικογενειακό Ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου: (άνδρες ηλικίας < 55 ετών, γυναίκες ηλικίας < 65 ετών)
Ασυμπτωματική Βλάβη Οργάνου στόχου
Πίεση σφυγμού (Ηλικιωμένους) ≥ 60mmHg
ΗΚΓ: YAK (Sokolow-Lyon index > 3.5 mV, RaVL > 1.1 mV, Cornell voltage duration product > 244 mV*ms), ή
Ηχοκαρδιογραφικά: YAK (LVMI: men ≥ 115 g/m ² ; women ≥ 95 g/m ²) (BSA)
Πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα (IMT) > 0.9 mm), ή αθηρωματική πλάκα
Καρωτιδικό-μηριαίο PWV > 10m/s
Κνήμο- βραχιόνιος δείκτης (ΚΒΔ) < 0.9
ΧΝΝ με eGFR 30–60 ml/min/1.73 m ² (BSA)
Μικρολευκωματιουρία (30–300 mg/24 h), ή λόγος αλβουμίνης κρεατινίνης (30– 300 mg/g)
Σακχαρώδης Διαβήτης
Γλυκόζη νηστείας ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ή
Μεταγευματική γλυκόζη > 11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Εγκατεστημένη Καρδιαγγειακή ή Νεφρική βλάβη
Αγγειακή εγκεφαλική νόσος: Ισχυαϊκό-αιμορραγικό ΑΕ, παροδικό ΑΕ
Καρδιοπάθεια: Εμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, επαναγγείωση στεφανιαίων
Καρδιακή ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης και της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ
Σοβαρή ΧΝΝ:(eGFR < 30 mL/min/1.73m ²), πρωτεϊνουρία(> 300 mg/24 h)
Συμπτωματική Περιφερική Αρτηριοπάθεια
Προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια: αιμορραγία, εξιδρώμα, οίδημα θηλής

YAK: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, IMT: πάχος έσω-μέσου χιτώνα. ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΕΣ: Επιφάνεια σώματος, ΚΒΔ: κνημοβραχιόνιος δείκτης, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος.

2.4.2 Περιορισμοί

Όλα τα διαθέσιμα μοντέλα για την εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου παρουσιάζουν περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Η εκτίμηση της ΒΟΣ που καθορίζει το ΣΚΚ εξαρτάται και από τις διαθέσιμες εγκαταστάσεις αλλά και από την εμπειρία του εξεταστή. Το σκεπτικό της εκτίμησης του ΣΚΚ διέπεται από την καλύτερη δυνατή χρήση των περιορισμένων πόρων για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και θα πρέπει να σχετίζεται με τον κίνδυνο του ασθενούς. Η χρησιμοποίηση ορίων για τον καθορισμό του υψηλού ΣΚΚ είναι αυθαίρετη, και η χρήση τους για έντονες παρεμβάσεις όταν ο ασθενείς υπερβαίνει αυτά τα όρια ή μη παρέμβασης όταν δεν τα ξεπερνά δεν μπορεί να υποστηριχθεί. Θα πρέπει να λαμβάνουμε πάντα υπόψιν την ισχυρή επίδραση της ηλικίας στον καθορισμό του ΣΚΚ. Το γεγονός ότι οι νεότεροι ενήλικες (κυρίως γυναίκες) είναι απίθανο να φτάσουν σε υψηλά επίπεδα κινδύνου βάση των μοντέλων, ακόμη και όταν έχουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου και μια σαφή αύξηση του σχετικού κινδύνου, σε αντιδιαστολή με τους ηλικιωμένους (π.χ. >70 ετών) που συνήθως κατατάσσονται σε κατηγορίες υψηλού ΣΚΚ, οδηγεί στη συγκέντρωση των πόρων και της προσοχής στους ηλικιωμένους ασθενείς, και λιγότερη προσοχή δίνεται σε νεαρά άτομα που διατρέχουν υψηλό σχετικό κίνδυνο, παρά το γεγονός ότι, ελλείψει παρέμβασης, μακροχρόνια έκθεση τους σε αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οδηγήσει σε ένα υψηλό και εν μέρει σε μη αναστρέψιμη κατάσταση κινδύνου στη μέση ηλικία, με πιθανή μείωση του προσδόκιμου ζωής τους.

2.4.3 Σύνοψη των συστάσεων στη αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Σε συμπτωματικούς ασθενείς με υπέρταση αλλά χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, ΧΝΝ, και διαβήτη, η συνολική διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου χρησιμοποιώντας το μοντέλο SCORE απαιτείται ελάχιστα.	I	B	43
Δεδομένου ότι δεν υπάρχει απόδειξη ότι η ΒΟΣ προβλέπει τον καρδιαγγειακό θάνατο ανεξάρτητα από το σκορ, μια αναζήτηση για ΒΟΣ θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε άτομα που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο.	IIa	B	51, 53
Οι αποφάσεις σχετικά με τη θεραπευτική στρατηγική εξαρτώνται από τον ΣΚΚ.	I	B	41, 42, 50

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΣΚΚ: συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, ΒΟΣ: βλάβη οργάνου στόχου.



3. Διαγνωστική αξιολόγηση

Η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με υπέρταση θα πρέπει: 1) να επιβεβαιώνει τη διάγνωση της υπέρτασης 2) να ανιχνεύει τις αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης και 3) να αξιολογεί τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την ύπαρξη ΒΟΣ, καθώς και τις συνυπάρχουσες νόσους και καταστάσεις. Εκτός από τη μέτρηση της ΑΠ, απαιτείται και: λήψη κλινικού και οικογενειακού ιστορικού, φυσική εξέταση, λήψη εργαστηριακών και παρακλινικών εξετάσεων.

3.1 Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης

3.1.1 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο Ιατρείο

Στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης τα υδραργυρικά σφυγμομανόμετρα έχουν καταργηθεί. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται πλέον με τη στηθοσκοπική μέθοδο ή με ημιαυτόματα ταλαντωσιμετρικά σφυγμομανόμετρα. Τα μανόμετρα αυτά επικυρώνονται σύμφωνα με τυποποιημένα πρωτόκολλα⁽⁵⁶⁾. Η μέτρηση της ΑΠ πραγματοποιείται με την περιχειρίδα τοποθετημένη στο βραχίονα (στο ύψος της καρδιάς), και οι διαστάσεις της θα πρέπει να προσαρμόζονται στην περιφέρεια του βραχίονα. Σε περίπτωση σημαντικής διαφοράς της ΑΠ στα δύο άκρα (> 10 mmHg), το άκρο με την υψηλότερη ΑΠ θα πρέπει να χρησιμοποιείται⁽⁵⁷⁾. Για να εκτιμηθεί η διαφορά στα δύο άκρα, η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα. Σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή υποψία αυτής (ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, και άλλες συνθήκες υπό τις οποίες η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι συχνή), συνίσταται η μέτρηση της ΑΠ 1 και 3 λεπτά μετά την ανάληψη της όρθιας θέσης. Ως ορθοστατική υπόταση ορίζεται η πτώση της ΣΑΠ > 20 mmHg ή ΔΑΠ > 10 mmHg εντός 3 λεπτών ανάληψης της όρθιας θέσης και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^(58,59). Για να βελτιωθεί η αναπαραγωγιμότητα των αυτοματοποιημένων μετρήσεων και να πλησιάσουν οι μετρήσεις στο Ιατρείο, αυτές στο σπίτι ή της περιπατητικής 24-ωρης καταγραφής, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε πολλαπλές μετρήσεις σε κατάλληλο χώρο (καθιστός σε απομονωμένο δωμάτιο)^(60,61). Εκτός της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να εκτιμάται και η καρδιακή συχνότητα καθώς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας^(62,63). Οδηγίες σχετικά με τον ορθό τρόπο μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο Ιατρείο

Κατά τη μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα για:
- Να επιτραπεί στον ασθενή να καθίσει για 3-5 λεπτά πριν από την έναρξη των μετρήσεων της ΑΠ
- Να ληφθούν τουλάχιστον δύο μετρήσεις σε απόσταση 1-2 λεπτών μεταξύ τους, ενώ επιπλέον μετρήσεις χρειάζονται εάν η διαφορά στις δύο πρώτες είναι μεγάλη. Εξετάστε το μέσο όρο της ΑΠ εφόσον κρίνεται σκόπιμο.
- Να λαμβάνονται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ για τη βελτίωση της ακρίβειας σε ασθενείς με αρρυθμίες, όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή.
- Να χρησιμοποιείται η κλασική περιχειρίδα (12-13 cm μήκος και 35 cm πλάτος), αλλά να υπάρχει πάντα και η μικρότερη ή η μεγαλύτερη ώστε να μπορούν να γίνουν σωστές μετρήσεις σε όλες τις διαστάσεις βραχίονα.
- Η περιχειρίδα θα πρέπει να είναι στο ύψος της καρδιάς ανεξάρτητα με τη θέση του ασθενούς.
- Στη στηθοσκοπική μέθοδο, χρησιμοποιούνται οι ήχοι I και V του Korotkoff για τον εντοπισμό συστολικής και διαστολικής πίεσης αντίστοιχα.
- Στην πρώτη επίσκεψη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση της ΑΠ και στους δύο βραχίονες για την ανίχνευση πιθανών διαφορών και σε αυτή την περίπτωση ο βραχίονας με την υψηλότερη τιμή ΑΠ θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τις μετρήσεις.
- Σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή υποψία αυτής (ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, και άλλες συνθήκες υπό τις οποίες η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι συχνή), συνίσταται η μέτρηση της ΑΠ 1 και 3 λεπτά μετά την ανάληψη της όρθιας θέσης.
- Θα πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση του καρδιακού ρυθμού με ψηλάφηση σφυγμού (τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα) μετά τη δεύτερη μέτρηση σε καθιστή θέση.

3.1.2 Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης εκτός Ιατρείου

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της παρακολούθησης της ΑΠ εκτός Ιατρείου είναι ότι παρέχει ένα μεγάλο αριθμό μετρήσεων μακριά από το Ιατρικό περιβάλλον καθιστώντας αυτές τις μετρήσεις ποιο αξιόπιστες από αυτές του Ιατρείου. Οι μετρήσεις εκτός Ιατρείου αντιπροσωπεύονται από την 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ και από τις μετρήσεις στο σπίτι. Για τους δύο αυτούς τρόπους παρακολούθησης, εκτός από τις συστάσεις της μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο, ισχύουν επιπλέον κάποιες παρατηρήσεις⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

- Η διαδικασία μέτρησης της ΑΠ θα πρέπει να εξηγηθεί επαρκώς στον ασθενή, τόσο με προφορικές όσο και με γραπτές οδηγίες. Επιπλέον, η μέτρηση της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή απαιτεί την κατάλληλη εκπαίδευση υπό ιατρική παρακολούθηση.

- Στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπ όψιν ότι η επαναληψιμότητα των μετρήσεων εκτός Ιατρείου είναι αρκετά καλή για την 24-ωρη καταγραφή και τον μέσο όρο των μετρήσεων της 24-ωρης καταγραφής της ΑΠ την ημέρα⁽⁶⁸⁾.

- Η 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ και η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι δεν παρέχουν ακριβώς τις ίδιες πληροφορίες σχετικά με το φορτίο της ΑΠ ή τον κίνδυνο του ασθενούς. Οι δύο αυτές μέθοδοι θα πρέπει, επομένως, να θεωρηθούν ως συμπληρωματικές και όχι ανταγωνιστικές ή εναλλακτική λύση. Η αντιστοιχία μεταξύ των μετρήσεων αυτών χαρακτηρίζεται από μέτρια έως ικανοποιητική.

- Η μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο είναι συνήθως υψηλότερη από αυτήν της 24-ωρης καταγραφής ή των μετρήσεων στο σπίτι. Οι τιμές της ΑΠ που χαρακτηρίζουν έναν ασθενή υπερτασικό ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης παρουσιάζονται στον πίνακα 6⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

- Οι συσκευές μέτρησης της ΑΠ που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να έχουν αξιολογηθεί και πιστοποιηθεί σύμφωνα με διεθνή τυποποιημένα πρωτόκολλα (www.dableducational.org), να συντηρούνται και να βαθμονομούνται τακτικά.

Πίνακας 6: Ορισμός υπέρτασης με μετρήσεις εντός και εκτός Ιατρείου

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)		ΔΑΠ (mmHg)
ΑΠ Ιατρείου	≥ 140	ή/και	≥ 90
Μέση τιμή 24-ώρου	≥ 130	ή/και	≥ 80
Ημέρα	≥ 135	ή/και	≥ 85
Νύχτα	≥ 120	ή/και	≥ 70
ΑΠ στο σπίτι	≥ 135	ή/και	≥ 85

3.1.2.1 Παρακολούθηση της 24-ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης

3.1.2.1.1 Μεθοδολογία

Μια σειρά από θέματα μεθολογίας έχουν προταθεί από την ομάδα εργασίας της ΕΕΥ για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης^(64,65).

Στην 24-ωρη καταγραφή, η φορητή συσκευή τοποθετείται στο βραχίονα του μη κυρίαρχου άκρου για περίπου 24 ώρες λαμβάνοντας πληροφορίες για τα επίπεδα και τη διακύμανση της ΑΠ στις καθημερινές δραστηριότητες και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τη στιγμή της τοποθέτησης της συσκευής, η διαφορά μεταξύ των αρχικών τιμών της ΑΠ και αυτών των μετρήσεων του χειριστή δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 5mmHg. Σε περίπτωση μεγαλύτερης διαφοράς, η περιχειρίδα της συσκευής 24-ωρης καταγραφής θα πρέπει να αφαιρεθεί και να τοποθετηθεί πάλι. Ο ασθενής ενθαρρύνεται να συμμετέχει στις καθημερινές του δραστηριότητες αλλά να απέχει από την εντατική άσκηση, ενώ κατά τη διάρκεια της μέτρησης θα πρέπει να σταματάει να κινείται και να μιλάει. Επιπλέον ο ασθενής θα πρέπει να σημειώνει σε ένα ημερολόγιο συμπτώματα ή καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της ΑΠ καθώς και την ώρα λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, των γευμάτων, κατάκλισης και έγερσης/αφύπνισης. Η συσκευή, συνήθως πραγματοποιεί μετρήσεις ανά διαστήματα 15 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας, και ανά 30 λεπτών κατά τη διάρκεια της νύχτας. Θα μπορούσαν όμως να πραγματοποιηθούν και σταθερές μετρήσεις πχ κάθε 20 λεπτά την ημέρα και την νύχτα. Ο προγραμματισμός της συσκευής όσον αφορά τις μετρήσεις καθορίζεται από τον θεράποντα αλλά θα πρέπει

να αποφεύγονται υπερβολικά μεγάλα διαστήματα μέτρησης της ΑΠ διότι μειώνουν την ακρίβεια των μετρήσεων⁽⁶⁹⁾. Οι μετρήσεις αυτές μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή και αναλύονται. Για να είναι αξιόπιστη η μέτρηση της ΑΠ με την 24-ωρη καταγραφή, θα πρέπει να έχει καταγραφεί τουλάχιστον το 70% των μετρήσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας στη συσκευή, αλλιώς η καταγραφή θα πρέπει να επαναληφθεί. Η περίπτωση λανθασμένων μετρήσεων λόγω τεχνικής αστοχίας/παρασίτων αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σχετικά με την αντιμετώπισή τους και την ανάγκη επεξεργασίας ή επανάληψης της καταγραφής, αλλά συνήθως αν υπάρχουν επαρκείς μετρήσεις, η επεξεργασία δεν θεωρείται αναγκαία, και μόνο οι αδρά εσφαλμένες ενδείξεις πρέπει να διαγραφούν. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μετρήσεις μπορεί να μην είναι ακριβείς, όταν ο ασθενής είναι άρρυθμος⁽⁷⁰⁾.

3.1.2.1.2 Πρωινή, νυχτερινή και ΑΠ 24-ωρου

Η μέση ημερήσια, νυχτερινή καθώς και η μέση 24-ωρη πίεση είναι οι πλέον κοινώς χρησιμοποιούμενες μεταβλητές στην κλινική πρακτική. Βάση του ημερολογίου, μπορεί να προσδιοριστεί η ώρα κατάκλισης και έγερσης/αφύπνισης. Εναλλακτικά, μπορούν να προσδιοριστούν σταθερές περίοδοι κατά τις οποίες οι ώρες έγερσης και κατάκλισης -που διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή- δεν λαμβάνονται υπόψη. Έχει αποδειχτεί για παράδειγμα ότι ο μέσος όρος πίεσης από τις 10 π.μ. έως 20:00 και από τα μεσάνυχτα έως τις 6 π.μ. ανταποκρίνεται ικανοποιητικά με τις πραγματικές μετρήσεις ΑΠ ύπνου και εγρήγορσης⁽⁷¹⁾. Επιπλέον, έχουν προταθεί και άλλες σταθερές χρονικές περίοδοι όπως από τις 9 π.μ. έως τις 9 μ.μ. και από τη 1 π.μ. έως τις 6 π.μ. Σε περίπτωση που κάποιες μετρήσεις δεν πραγματοποιηθούν, σε ασθενείς με διαφορετικό χρονικό διάστημα μέτρησης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, η μέση 24-ωρη τιμή της ΑΠ θα πρέπει να υπολογίζεται βάση των διαδοχικών μετρήσεων της ΑΠ και η μέση 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ να διορθώνεται, προς αποφυγή υπερεκτίμησης της μέσης 24-ωρης καταγραφής⁽⁷²⁾.

Η νυχθημερήσια διακύμανση της ΑΠ προκύπτει από τον λόγο του μέσου όρου των πρωινών και των βραδινών μετρήσεων. Η ΑΠ συνήθως μειώνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως νυχτερινή πτώση (Dipping). Αν και ο βαθμός της νυχτερινής πτώσης στον γενικό πληθυσμό έχει ομαλή κατανομή, είναι γενικά αποδεκτό ότι πτώση >10% (λόγος ΑΠ νύχτας-ημέρας <0.9) θεωρείται φυσιολογική. Μερικοί συγγραφείς όμως, προτείνουν τέσσερις κατηγορίες: Απουσία νυχτερινής πτώσης (λόγος >1), ήπια νυχτερινή πτώση (λόγος 0.9-1), νυχτερινή πτώση (λόγος 0.8-0.9) και ακραία νυχτερινή πτώση (λόγος ≤0.8)^(73,74). Πιθανοί λόγοι απώλειας της νυχτερινής πτώσης αποτελούν διαταραχές του ύπνου, η υπνική αποφρακτική άπνοια, η παχυσαρκία, η υψηλή πρόσληψη αλατιού σε αλατο-ευαίσθητους ασθενείς, η ορθοστατική υπόταση, η δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, η διαβητική νευροπάθεια, το γήρας και η χρόνια νεφρική νόσος.

3.1.2.1.3 Επιπρόσθετες αναλύσεις

Η 24-ωρη καταγραφή προσφέρει επιπλέον μια σειρά από μετρήσεις⁽⁷⁵⁻⁸¹⁾. Αυτές περιλαμβάνουν: Τη διακύμανση της ΑΠ⁽⁷⁵⁾, το πρωινό κύμα^(76,77,81), το φορτίο της πίεσης⁽⁷⁸⁾, και το δείκτη αρτηριακής σκληρίας 24-ωρης καταγραφής^(79,80).

Ωστόσο, η επιπρόσθετη προγνωστική τους αξία δεν είναι ακόμα καλά τεκμηριωμένη και θα πρέπει να θεωρούνται ακόμα πειραματικές και να μη χρησιμοποιούνται στην καθημέρα κλινική πράξη.

Αρκετοί από αυτούς τους δείκτες αναλύονται λεπτομερώς σε άρθρα τοποθέτησης και στις κατευθυντήριες οδηγίες^(64,65), παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τις διευκολύνσεις που συνιστώνται για το λογισμικό της 24-ωρης καταγραφής στην κλινική πράξη, όπως η ανάγκη για μια τυποποιημένη κλινική έκθεση, μια ερμηνευτική έκθεση, μια έκθεση που να συγκρίνει τις καταγραφές κατά τη διάρκεια του 24-ωρου, προσφέροντας μια σειρά από πρόσθετες παραμέτρους, όπως αυτά που αναφέρονται παραπάνω.

3.1.2.1.4 Προγνωστική αξία της 24-ωρης καταγραφής

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες οργάνων στόχων που σχετίζονται με την υπέρταση (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η πάχυνση εσω-μέσου χιτώνα όπως και άλλοι δείκτες βλάβης οργάνου στόχου) καθώς και η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, συσχετίζονται περισσότερο με την 24-ωρη καταγραφή απ' ό,τι με την μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο⁽⁸²⁻⁸⁷⁾. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η ακριβής μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο παρουσιάζει παρόμοια προγνωστική αξία με αυτήν της 24-ωρης καταγραφής⁽⁸⁷⁾, παρόλα αυτά, στοιχεία από διάφορες μεταanalύσεις μελετών παρατήρησης⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ δείχνουν ότι η 24-ωρη καταγραφή αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων (ΑΕΕ, στεφανιαία συμβάντα). Η προγνωστική ανωτερότητα της 24-ώρης καταγραφής, ισχύει για όλες τις ηλικιακές ομάδες και φύλα ανεξάρτητα εάν λαμβάνουν αντυπερτασική θεραπεία ή μη, καθώς και για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου⁽⁸⁹⁻⁹³⁾. Οι νυχτερινές μετρήσεις της 24-ώρης καταγραφής, παρουσιάζουν υψηλότερη προγνωστική αξία από τις πρωινές^(90,94) ενώ η νυχθημερήσια διακύμανση της ΑΠ παρόλη την σημαντική προγνωστική της αξία, παρουσιάζει μικρή επιπρόσθετη αξία σε σύγκριση με την 24-ωρη μέτρηση^(94,95). Όσον αφορά τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων είναι υψηλότερη σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ή παρουσιάζουν μικρότερη νυχτερινή πτώση της ΑΠ^(89,91,92,95,96), ενώ τα στοιχεία που αφορούν την ακραία νυχτερινή πτώση, είναι λίγα και δεν επιτρέπουν ακόμα την προγνωστική αξιολόγηση αυτής της μέτρησης^(89,91,92,95), αν και αυτοί οι ασθενείς ίσως να παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ.

3.1.2.2 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι

3.1.2.2.1 Μεθοδολογικές πτυχές

Η ομάδα εργασίας μέτρησης της αρτηριακής πίεσης της ΕΕΥ, πρότεινε πρόσφατα συστάσεις σχετικά με την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (HBPM)^(66,67). Η τεχνική ουσιαστικά συστήνει την μέτρηση της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή για την οποία όμως έχει προηγηθεί εκπαίδευση του ασθενούς από εξειδικευμένο προσωπικό. Οι συσκευές καρπού προς το παρόν δεν συστήνονται, αν και σε μερικές περιπτώσεις (παχύσαρκα άτομα με εξαιρετικά μεγάλη περίμετρο βραχίονα) μπορούν να δικαιολογηθούν. Οι μετρήσεις της ΑΠ, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε ένα

ήσυχο δωμάτιο, με τον ασθενή σε καθήμενη θέση, με υποστήριξη της πλάτης και του βραχίονα, μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης, και με δύο μετρήσεις ανά περίπτωση που λαμβάνονται ανά 1-2 λεπτά. Οι μετρήσεις αυτές, θα πρέπει να πραγματοποιούνται καθημερινά για τουλάχιστον 3-4 ημέρες και κατά προτίμηση επί 7 συνεχόμενες ημέρες, τα πρωινά, και τα βράδια, και τα αποτελέσματα αυτά να καταγράφονται σε τυποποιημένα ημερολόγια μετά την μέτρηση. Θα πρέπει να λαμβάνουμε υπ όψιν, ότι τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να μην είναι πάντα αξιόπιστα, γεγονός που μπορεί εν μέρει να αποφευχθεί με την αυτόματη αποθήκευση των τιμών αυτών στην συσκευή. Η τιμή της μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι προκύπτει από τον μέσο όρο των μετρήσεων αυτών διαγράφοντας όμως την μέτρηση της πρώτης ημέρας. Σε σύγκριση με τις μετρήσεις στο Ιατρείο, υπερέχει στο γεγονός ότι η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι μας δίνει πληροφορίες που αφορούν πολλαπλές μετρήσεις για αρκετές ημέρες ή ακόμη και μεγαλύτερες χρονικές περιόδους, που λαμβάνονται στο συνηθισμένο περιβάλλον του ατόμου. Επιπλέον, η χρήση της τηλεπαρακολούθησης και εφαρμογών στα smartphones που αφορούν την μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, παρουσιάζουν επιπλέον πλεονεκτήματα^(98,99). Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων όμως θα πρέπει να είναι πάντα κάτω από τη στενή καθοδήγηση του γιατρού. Σε σύγκριση με την 24-ωρη καταγραφή, έχουμε τη δυνατότητα μετρήσεων για εκτεταμένες περιόδους, είναι φθηνότερη⁽¹⁰⁰⁾ ευρύτερα διαθέσιμη, και πιο εύκολα επαναλήψιμη. Ωστόσο, δεν μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τις διακυμάνσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24-ωρου⁽¹⁰¹⁾.

3.1.2.2.2 Προγνωστική αξία της μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι

Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, σχετίζεται καλύτερα με τις ΒΟΣ που προκαλούνται από την υπέρταση σε σχέση με την μέτρηση στο Ιατρείο και κυρίως με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ενώ παρουσιάζει επιπλέον και καλύτερη προγνωστική αξία^(82,83,102,103). Σύμφωνα με μελέτες που αφορούν την 24-ωρη καταγραφή και την μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, η τελευταία, παρουσιάζει παρόμοια συσχέτιση με τις ΒΟΣ^(82,83) και παρόμοια προγνωστική αξία όταν συγκρίθηκε με την 24-ωρη καταγραφή^(104,105) μετά από προσαρμογή της ηλικίας και του φύλου.

3.1.3 Υπέρταση της λευκής μπλούζας (ή μεμονωμένη υπέρταση Ιατρείου) και συγκαλυμμένη υπέρταση

Η μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο είναι συνήθως υψηλότερη από τις μετρήσεις της ΑΠ εκτός Ιατρείου. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες όπως το άγχος στους οποίους παλινδρόμηση προς τη μέση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο^(106,107). Συνήθως η διαφορά αυτή αναφέρεται ως υπέρταση της λευκής μπλούζας^(107,108) ενώ αντίθετα, όταν η ΑΠ είναι φυσιολογική στο Ιατρείο και υψηλή εκτός Ιατρείου ονομάζεται συγκαλυμμένη υπέρταση ή μεμονωμένη περιπατητική υπέρταση. Παρόλο που το ανώτατο φυσιολογικό όριο της ΑΠ στο Ιατρείο έχει οριστεί στο 140/90 mmHg, οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την υπέρταση της λευκής μπλούζας ή την συγκαλυμμένη υπέρταση λαμβάνουν ως όριο το 135/85 mmHg για τις μετρήσεις εκτός Ιατρείου (ημερησία μέτρηση 24-ωρης ή μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι), και το 130/80 mmHg για την 24-ωρη. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει καθολική συμφωνία για τη διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας ή της

συγκαλυμμένης υπέρτασης με την 24-ωρη καταγραφή ή τις μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι⁽¹⁰¹⁾.

Συστήνεται ο όρος υπέρταση της λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένης υπέρτασης να χρησιμοποιείται σε υπερτασικούς χωρίς θεραπεία. Σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αγωγή, η αυξημένη ΑΠ εντός ή εκτός Ιατρείου θα πρέπει να ερμηνεύεται ως σημείο που χρήζει περεταίρω διερεύνησης.

3.1.3.1 Υπέρταση της λευκής μπλούζας

Ο επιπολασμός της υπέρτασης της λευκής μπλούζας αγγίζει κατά μέσο όρο το 13% (9-16%) στον γενικό πληθυσμό ενώ μπορεί να φτάσει το 32% (25-46%) στους υπερτασικούς⁽¹⁰⁹⁾. Η επίπτωσή της, αυξάνεται με την ηλικία, είναι συχνότερη στις γυναίκες και στους μη καπνιστές, ενώ μειώνεται όταν η μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο βασίζεται σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή πραγματοποιείται από νοσηλεύτη ή άλλο φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης^(110,111). Επιπλέον, η επίπτωσή της σχετίζεται και με τα επίπεδα της ΑΠ στο Ιατρείο. Είναι συχνότερη σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου Ι (55%) ενώ μειώνεται σε προχωρημένα στάδια (10% σε ασθενείς σταδίου ΙΙΙ)⁽¹¹⁰⁾. Οι ΒΟΣ καθώς και τα καρδιαγγειακά συμβάντα είναι λιγότερα σε άτομα με υπέρταση της λευκής μπλούζας σε σχέση με αυτά των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση^(105,109,112,113). Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ατόμων αυτών. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος είναι ενδιάμεσος ανάμεσα στους υπερτασικούς και μη⁽¹⁰⁵⁾, υπάρχουν όμως μετα-αναλύσεις που αναφέρουν ότι ο καρδιαγγειακός του κίνδυνος ουσιαστικά δεν διαφέρει πολύ από τους μη υπερτασικούς^(109,112,113). Υπάρχει όμως η άποψη ότι επειδή τα άτομα αυτά συνήθως λαμβάνουν ανυπερτασική αγωγή, η πτώση της ΑΠ μειώνει και τα καρδιαγγειακά επεισόδια⁽¹¹²⁾. Συνήθως οι εξεταζόμενοι με υπέρταση της λευκής μπλούζας παρουσιάζουν: 1) υψηλότερη πίεση εκτός Ιατρείου^(105,109), 2) πιο συχνές ΒΟΣ⁽¹¹⁴⁾, και 3) περισσότερους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ, αλλά και επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με τους μη υπερτασικούς^(115,116). Συστήνεται πάντως η διάγνωση αυτή να επιβεβαιώνεται μέσα σε 3-6 μήνες και τα άτομα αυτά να παρακολουθούνται στενά και με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εκτός Ιατρείου (βλ. Ενότητα 6.1).

3.1.3.2 Συγκαλυμμένη υπέρταση

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης φτάνει το 13% (10-17%)⁽¹⁰⁹⁾ ενώ η επίπτωσή της είναι αυξημένη σε άτομα με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ⁽¹¹⁷⁾. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να ενοχοποιηθούν για τις αυξημένες τιμές μετρήσεων εκτός Ιατρείου (νεαρή ηλικία, άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα, η παχυσαρκία, το άγχος, το εργασιακό άγχος, και το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης). Η συγκαλυμμένη υπέρταση συνδέεται συχνότερα με άλλους παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ και ΑΥ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁹⁾. Διάφορες μετα-αναλύσεις και προοπτικές μελέτες αναφέρουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε αυτά τα άτομα είναι διπλάσιος από αυτόν των μη υπερτασικών και παρόμοιος με αυτόν των υπερτασικών^(109,112,117). Στους διαβητικούς ασθενείς, η συγκαλυμμένη υπέρταση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροπάθειας ιδίως όταν η ΑΠ αυξάνεται το βράδυ^(120,121).

3.1.4 Κλινικές ενδείξεις για την μέτρηση της ΑΠ εκτός Ιατρείου

Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι η μέτρηση της ΑΠ εκτός Ιατρείου αποτελεί ένα σημαντικό συμπλήρωμα της συμβατικής μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο, η οποία όμως επί του παρόντος παραμένει μέθοδος αναφοράς για τον έλεγχο, τη διάγνωση και τη διαχείριση της υπέρτασης. Παρόλα αυτά, οι διάφοροι περιορισμοί της μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο καθιστούν τη μέτρηση της ΑΠ και εκτός Ιατρείου σημαντική για τη διαχείριση της υπέρτασης. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της 24-ωρης καταγραφής και μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι, η επιλογή μεταξύ μίας εκ των δύο μεθόδων εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα, την ευκολία, το κόστος της χρήσης, και τη προτίμηση του ασθενούς. Για την αρχική αξιολόγηση του ασθενούς, η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι είναι πιο κατάλληλη στην πρωτοβάθμια περίθαλψη ενώ η 24-ωρη καταγραφή στην εξειδικευμένη φροντίδα. Ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να επιβεβαιώνονται τα οριακά ή μη φυσιολογικά ευρήματα της μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι με 24-ωρη καταγραφή⁽¹²²⁾ η οποία επί του παρόντος θεωρείται σημείο αναφοράς για τις μετρήσεις της ΑΠ εκτός Ιατρείου, με το πρόσθετο πλεονέκτημα της παροχής πληροφοριών των τιμών της ΑΠ τη νύχτα. Επιπλέον, οι περισσότεροι αν όχι όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξοικειωθούν με το να μετρούν μόνοι τους την ΑΠ στο σπίτι, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η παρακολούθηση, σημείο που υπερέρχει σαφώς η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι. Στην περίπτωση που η μέτρηση της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή δεν ενδείκνυται (μειωμένη γνωσιακή λειτουργία, φυσικοί περιορισμοί, λόγω άγχους ή ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς των ασθενών) η 24-ωρη καταγραφή αποτελεί σίγουρα καταλληλότερη λύση. Οι ενδείξεις μέτρησης της ΑΠ εκτός Ιατρείου παραθέτονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Κλινικές ενδείξεις για την μέτρηση της ΑΠ εκτός Ιατρείου

Κλινικές ενδείξεις για ΗΒΡΜ ή ΑΒΡΜ
• Υποψία υπέρτασης της λευκής μπλούζας
- Υπέρταση σταδίου Ι στο γραφείο
- Υψηλή ΑΠ Ιατρείου σε άτομα χωρίς υποκλινική ΒΟΣ και με χαμηλό ΣΚΚ
• Υποψία συγκαλυμμένης υπέρτασης
- Φυσιολογική ΑΠ Ιατρείου σε άτομα με ΒΟΣ ή με υψηλό ΣΚΚ
- Υψηλή φυσιολογική ΑΠ στο Ιατρείο
• Ταυτοποίηση υπέρτασης της λευκής μπλούζας σε υπερτασικούς ασθενείς
• Σημαντική μεταβλητότητα της ΑΠ στο Ιατρείο στην ίδια ή σε διαφορετικές επισκέψεις
• Ορθοστατική υπόταση ή υποψία υποτασικών επεισοδίων
• Αυξημένη ΑΠ στο Ιατρείο ή υποψία προεκλαμψίας στις έγκυες γυναίκες
• Προσδιορισμός αληθούς και ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης
Ειδικές ενδείξεις για ΑΒΡΜ
• Σημαντική διαφορά μεταξύ της ΑΠ στο Ιατρείο και της ΗΒΡΜ
• Υπνόια νυκτερινής υπέρτασης ή απουσία νυκτερινής πτώσης (π.χ. υπνική άπνοια, ΧΝΝ ή διαβήτη)
• Αξιολόγηση της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ
• Αξιολόγηση της μεταβλητότητας της ΑΠ

ΗΒΡΜ: (home BP measurement), μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι, ΑΒΡΜ: (ambulatory BP measurement) 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ, ΒΟΣ: βλάβη οργάνου στόχου, ΣΚΚ: συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος.

3.1.5 Απόκριση της πίεσης κατά την άσκηση

Κατά τη διάρκεια άσκησης (στατικής ή δυναμικής) η ΑΠ αυξάνεται με τη συστολική να αυξάνεται περισσότερο από τη διαστολική ΑΠ⁽¹²³⁾. Η δοκιμασία κόπωσης πραγματοποιείται συνήθως σε εργομετρικό ποδήλατο ή σε κυλιόμενο τάπητα. Κατά τη διάρκεια της κόπωσης, μόνο η συστολική ΑΠ μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα. Παρόλο που δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη φυσιολογική απόκριση της ΑΠ στην άσκηση, επίτευξη ΣΑΠ >210mmHg για τους άνδρες και >190 mmHg για τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κόπωσης θεωρείται υπερτασικού τύπου απόκριση, αν και περιγράφονται και υψηλότερα όρια στην βιβλιογραφία^(124,125). Η αύξηση της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια υπομεγίστης κόπωσης σχετίζεται με διάφορους παράγοντες (με τις τιμές της ΑΠ στην ηρεμία, την ηλικία, την αρτηριακή σκληρία, την κοιλιακή παχυσαρκία), και παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες και σε ασθενείς με μειωμένη ανοχή στην άσκηση⁽¹²³⁻¹²⁷⁾.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η υπερτασικού τύπου απόκριση κατά τη διάρκεια της άσκησης προβλέπει την εμφάνιση υπέρτασης σε άτομα με φυσιολογική ΑΠ ανεξάρτητα από την τιμή της ΑΠ στην ηρεμία^(123,124,128).

Παρόλα αυτά, δεν συστήνεται η δοκιμασία κόπωσης για την πρόβλεψη εμφάνισης ΑΥ στο μέλλον καθώς υπάρχουν περιορισμοί που αφορούν τον ορισμό της ΑΥ σε αυτές τις συνθήκες και τη μεθοδολογία που θα ακολουθείται.

Επιπλέον, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη σύνδεση της απόκρισης της ΑΠ στην άσκηση με τις ΒΟΣ, όπως η υπερτροφία αριστερής κοιλίας⁽¹²³⁻¹³⁰⁾. Σε ασθενείς με ικανοποιητική ΑΠ στο Ιατρείο που παρουσιάζει αυξημένη απόκριση της ΑΠ στην κόπωση θα πρέπει να εξετάζεται η τοποθέτηση 24-ωρης καταγραφής για την διερεύνηση της πιθανότητας της συγκαλυμμένης υπέρτασης⁽¹³¹⁾.

Σε ασθενείς με έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, η προγνωστική αξία της υπέρμετρης απόκρισης στην άσκηση μπορεί να χαθεί⁽¹²⁹⁾. Αντίθετα σε ορισμένους ασθενείς (ηλικιωμένους άνω των 75 ετών⁽¹³²⁾, σε ασθενείς με καρδιακή νόσο⁽¹³³⁾ ή καρδιακή ανεπάρκεια⁽¹³⁴⁾), τα υψηλότερα επίπεδα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της άσκησης σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση⁽¹²⁵⁾ καθώς η ΑΠ αντικατοπτρίζει και την καρδιακή παροχή.

Μια σειρά ψυχικών προσομοιώσεων ακραίων καταστάσεων (προβλήματα μαθηματικών, τεχνικών ή λήψης αποφάσεων) έχουν εφαρμοστεί⁽¹²³⁾ για να προσομοιώσουν την αύξηση της ΑΠ κάτω από στρεσογόνες συνθήκες αλλά συνήθως, αυτές οι μέθοδοι δεν αντικατοπτρίζουν το στρές που παρουσιάζεται στην πραγματικότητα, έχουν περιορισμένη επαναληψιμότητα, και οι συσχετίσεις μεταξύ της απόκρισης της ΑΠ στις διάφορες αυτές καταστάσεις είναι περιορισμένες^(123,135). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η υπέρμετρη απόκριση της πίεσης μετά από αυτά τα τεστ σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ΑΥ, ΥΑΚ, υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων)⁽¹³⁶⁾. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία σχετικά με την προγνωστική αξία της απόκρισης της ΑΠ σε αυτές τις προσομοιώσεις στο εργαστήριο. Εν κατακλείδι, τα συνολικά αποτελέσματα θέτουν σε αμφισβήτηση την κλινική χρησιμότητα των μετρήσεων της ΑΠ κατά τις δοκιμές άσκησης και ψυχικών τεστ αντοχής για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, σε ασθενείς με υπέρταση.

3.1.6 Κεντρική αρτηριακή πίεση

Η μέτρηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όχι μόνο λόγω της προγνωστικής της αξίας αλλά και γιατί επηρεάζεται διαφορετικά από τη χορήγηση των διαφόρων αντυπερτασικών φαρμακευτικών ομάδων, σε σχέση με τη πίεση στο βραχίονα. Η αρτηριακή κυματομορφή πίεσης προκύπτει από τη σύνθεση του προς τα εμπρός κύματος που δημιουργείται από την κοιλιακή συστολή με το ανακλώμενο κύμα⁽¹³⁷⁾. Η κεντρική αρτηριακή πίεση αντικατοπτρίζει το πραγματικό φορτίο που ασκείται στην καρδιά, στον εγκέφαλο στους νεφρούς και στις μεγάλες αρτηρίες. Το φαινόμενο της ανάκλασης του κύματος μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω του δείκτη αύξησης (augmentation index) που ορίζεται ως επί τις % της πίεσης σφυγμού. Τα τελευταία χρόνια έχουν παρουσιαστεί διάφορες μέθοδοι για την μέτρηση της κεντρικής ΑΠ οι οποίες αναφέρονται λεπτομερώς σε ανασκόπηση συναίνεσης εμπειρογνομώνων⁽¹³⁸⁾.

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης αύξησης και η πίεση σφυγμού αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου^(139,140). Παρόλα αυτά, η επιπρόσθετη αξία της κεντρικής ΑΠ σε σχέση με την ΑΠ της βραχιονίου φαίνεται ότι είναι οριακή, όταν υπάρχει⁽¹⁴⁰⁾. Στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες όπως και στις προηγούμενες^(2,141) θεωρείται ότι η μέτρηση της κεντρικής ΑΠ όπως και του δείκτη αύξησης παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη σύσταση τους στην καθημέρα κλινική πράξη. Μόνη εξαίρεση ενδέχεται να αποτελεί η μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους νέους στους οποίους η αύξηση της ΑΠ στην βραχιόνιο μπορεί να αποτελεί απλά την ενίσχυση του κύματος της κεντρικής πίεσης ενώ η κεντρική ΑΠ είναι φυσιολογική⁽¹⁴²⁾.

3.2 Ιατρικό Ιστορικό

Η λήψη του ιατρικού ιστορικού θα πρέπει να εστιάζεται στα έτη που ο ασθενής πάσχει από υπέρταση (πρώτη διάγνωση), στην τρέχουσα και παλαιότερη αγωγή που ελάμβανε καθώς και στις τρέχουσες και παλαιότερες μετρήσεις της ΑΠ. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν υπάρχουν ενδείξεις δευτεροπαθούς υπέρτασης. Επιπλέον, οι γυναίκες θα πρέπει να ερωτώνται για τα επίπεδα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ΑΥ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα καθώς αυξάνει την επίπτωση διαφόρων νόσων και καταστάσεων (στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια κλπ). Ως εκ τούτου, κατά τη λήψη του ιστορικού ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στην αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και στην αξιολόγηση ή στην ανεύρεση σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία ή περιφερική αρτηριακή νόσο, βαλβιδοπάθεια, αίσθημα παλμών, συγκοπτικά επεισόδια, νευρολογικές διαταραχές με έμφαση στην εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Σε ασθενή με ΧΝΝ, θα πρέπει να εξετάζεται ο τύπος και η διάρκεια της νόσου. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται η κατάχρηση νικοτίνης όπως και το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Ένα ιστορικό πρόωρης υπέρτασης ή/και καρδιαγγειακής νόσου, αποτελεί σημαντικό δείκτη οικογενούς προδιάθεσης εμφάνισης ΑΥ που θα μπορούσε να οδηγήσει ακόμα και σε γενετικές εξετάσεις.

Λεπτομέρειες σχετικά με το Ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό

1. Διάρκεια και προηγούμενα επίπεδα ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων στο σπίτι
2. Δευτεροπαθής Υπέρταση
α) Οικογενειακό Ιστορικό ΧΝΝ (πολυκυστικός νεφρός)
β) Ιστορικό νεφρικής νόσου, λοίμωξης ουροποιητικού συστήματος, αιματουρία, κατάχρησης αναλγητικών (νεφρική παρεγχυματική νόσος)
γ) Λήψη ουσιών/φαρμάκων: αντισυλληπτικά, γλυκόριζα, ρινικές σταγόνες, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, στεροειδή, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα, ερυθροποιητίνη, κυκλοσπορίνη
δ) Επαναλαμβανόμενα επεισόδια εφίδρωσης, κεφαλαλγίας, άγχους, αίσθημα παλμών (φαιοχρωμοκύτωμα)
ε) Επεισόδια μυϊκής αδυναμίας, τετανίας (Υπεραλδοστερονισμός)
στ) Συμπτώματα που υποδηλώνουν νόσο του θυροειδούς
3. Παράγοντες κινδύνου
α) Οικογενειακό και προσωπικό ιστορικό υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου
β) Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και θετικό οικογενειακό ιστορικό
γ) Οικογενειακό και προσωπικό ιστορικό ΣΔ (φάρμακα, επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, πολυουρία)
δ) Κάπνισμα
ε) Διατροφικές συνήθειες
στ) Πρόσφατη μεταβολή σωματικού βάρους, παχυσαρκία, σωματική άσκηση
ζ) Ρόγχος (Υπνική άπνοια, πληροφορίες επίσης από τον σύντροφο)
η) Ελλιποβαρές νεογνό
4. Ιστορικό και συμπτώματα ΒΟΣ, καρδιαγγειακής νόσου
α) Εγκέφαλος και οφθαλμοί: πονοκέφαλος, ίλιγγος, διαταραχές όρασης, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, αισθητικές ή κινητικές διαταραχές, εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος καρωτίδων.
β) Καρδιά: στηθάγχη, δύσπνοια, περιφερικά οιδήματα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση, συγκοπτικά επεισόδια, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες, κυρίως κολπική μαρμαρυγή
γ) Νεφροί: δίψα, πολυουρία, νυκτουρία, αιματουρία
δ) Περιφερικές αρτηρίες: κρύα άκρα, διαλείπουσα χωλότητα, απόσταση βάδισης χωρίς συμπτώματα, περιφερική επαναγγείωση
ε) Χρόνια πνευμονοπάθεια / Υπνική άπνοια / Ρόγχος
ζ) Γνωστικές διαταραχές
5. Αντιμετώπιση της υπέρτασης
α) Τρέχουσα αντι-υπερτασική αγωγή
β) Προηγούμενη αντι-υπερτασική αγωγή
γ) Συμμόρφωση στη θεραπεία
δ) Αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, ΒΟΣ: Βλάβη οργάνου στόχου, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

3.3 Φυσική Εξέταση

Η φυσική εξέταση έχει ως στόχο να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της υπέρτασης, να προσδιορίσει τα επίπεδα της ΑΠ, να εξετάσει την πιθανότητα της δευτεροπαθούς υπέρτασης και να βελτιώσει τον ΣΚΚ. Η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που συνοψίζονται στην ενότητα 3.1.1. Η ΑΠ, θα πρέπει να μετράται τουλάχιστον για μία φορά και στα δύο άκρα και σε περίπτωση διαφοράς >20 mmHg, ΣΑΠ ή/και >10 mmHg ΔΑΠ, θα πρέπει να διερευνώνται πιθανά αίτια της διαφοράς αυτής. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ακρόαση των καρωτίδων, της καρδιάς, και των νεφρικών αρτηριών και σε περίπτωση παθολογικών ευρημάτων, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο ανάλογα με τα ευρήματα. Θα πρέπει να μετράται σε όλους τους ασθενείς το ύψος, το βάρος και η περίμετρος μέσης και να υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος. Η ακρόαση της καρδιάς καθώς και η ψηλάφηση του σφυγμού θα μπορούσε να αποκάλυψει αρρυθμίες. Σε όλους τους ασθενείς, η αξιολόγηση της καρδιακής συχνότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ηρεμία. Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα σχετίζεται με αυξημένο καρδιακό κίνδυνο, ενώ ο άρρυθμος σφυγμός θα μπορούσε να οφείλεται και σε κολπική μαρμαρυγή.

Οι λεπτομέρειες σχετικά με την φυσική εξέταση συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Φυσική εξέταση για τον έλεγχο δευτεροπαθούς υπέρτασης, βλάβης οργάνων στόχων, και παχυσαρκίας.

Σημεία Δευτεροπαθούς Υπέρτασης
- Χαρακτηριστικά του συνδρόμου του Cushing
- Δερματικά στίγματα, νευροϊνωμάτωση (φαιοχρωμοκύτωμα)
- Ψηλάφηση διογκωμένων νεφρών (πολυκυστικοί νεφροί)
- Ακρόαση κοιλιακού φυσιήματος (νεφραγγειακή υπέρταση)
- Ακρόαση καρδιακών φυσημάτων (αορτική νόσος, στένωση του ισθμού της αορτής, αρτηριοπάθεια άνω άκρων)
- Μειωμένος ή καθυστερημένος μηριαίος σφυγμός και μειωμένη μηριαία ΑΠ σε σύγκριση με ταυτόχρονη μέτρηση ΑΠ βραχίονα (στένωση ισθμού αορτής, νόσος της αορτής, αρτηριοπάθεια κάτω άκρων)
Σημεία βλάβης οργάνων στόχων
- Εγκέφαλος: Αισθητικές/κινητικές διαταραχές
- Αμφιβληστροειδής: Βυθοσκοπικές ανωμαλίες
- Καρδιά: καρδιακός ρυθμός, ήχοι της καρδιάς, 3 ^{ος} τόνος ή καλπασμός, καρδιακά φυσιήματα, ώση, υποτρίζοντες στους πνεύμονες, περιφερικά οίδηματα
- Περιφερικές αρτηρίες: απουσία, μείωση ή ασυμμετρία σφυγμών, κρύα άκρα, ισχαιμικές βλάβες του δέρματος
- Καρωτίδες: Συστολικό φύσημα
Στοιχεία παχυσαρκίας
- Βάρος και ύψος
- Υπολογισμός ΔΜΣ: Σωματικό βάρος/ύψος ² (kg/m ²)
- Περίμετρος μέσης (όρθια θέση)

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, παχυσαρκία

3.4 Σύνοψη των συστάσεων για την μέτρηση της ΑΠ, λήψη ιστορικού, φυσικής εξέτασης

Σύσταση	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Συνιστάται η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού και φυσικής εξέτασης σε όλους τους ασθενείς με υπέρταση, η επαλήθευση της διάγνωσης, εντοπισμός αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης, παραγόντων κινδύνου, καταγραφή καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, προσδιορισμός ΒΟΣ και καρδιαγγειακών νοσημάτων.	I	C	-
Η λήψη οικογενειακού ιστορικού συστήνεται για την διερεύνηση οικογενειακής προδιάθεσης υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων	I	B	143, 144
Συνιστάται μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο για τον έλεγχο και τη διάγνωση της υπέρτασης.	I	B	3
Η διάγνωση της υπέρτασης θα πρέπει να βασίζεται σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις της ΑΠ ανά επίσκεψη, σε τουλάχιστον δύο με τρεις επισκέψεις.	I	C	-
Όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ψηλάφηση του σφυγμού σε ηρεμία για να προσδιοριστεί η καρδιακή συχνότητα και να εξεταστεί η πιθανότητα αρρυθμιών, κυρίως κολπικής μαρμαρυγής.	I	B	62, 63
Οι μετρήσεις ΑΠ εκτός Ιατρείου θα πρέπει να πραγματοποιούνται για την επιβεβαίωση της υπέρτασης, για τον προσδιορισμό του τύπου της υπέρτασης, για την ανίχνευση υποτασικών επεισοδίων, και για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου.	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Η χρήση μετρήσεων ΑΠ εκτός ιατρείου (24-ωρη καταγραφή και μετρήσεις στο σπίτι) μπορεί να αξιολογηθεί ανάλογα με την ένδειξη, τη διαθεσιμότητα, την ευκολία, το κόστος και τη προτίμηση του ασθενή.	IIb	C	-

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΒΟΣ: βλάβη οργάνου στόχου.

3.5 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις στοχεύουν στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, δευτεροπαθούς υπέρτασης και στον έλεγχο βλάβης οργάνου στόχου. Ο έλεγχος θα πρέπει να ξεκινάει με τις απλές εργαστηριακές εξετάσεις και σε περίπτωση κλινικής υποψίας ο Ιατρός μπορεί να προβεί και σε πιο εξειδικευμένες εξετάσεις. Λεπτομέρειες σχετικά με τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Εργαστηριακές εξετάσεις

Συνήθεις εξετάσεις
- Αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης
- Γλυκόζη νηστείας
- Ολική χοληστερόλη ορού, LDL και HDL χοληστερόλη
- Τριγλυκερίδια νηστείας
- Κάλιο, Νάτριο ορού
- Ουρικό οξύ
- Κρεατινίνη ορού (με εκτίμηση GFR)
- Ανάλυση ούρων: μικροσκοπική εξέταση, πρωτεϊνουρία (ράβδος δοκιμής), μικρολευκωματινουρία
- ΗΚΓ 12 απαγωγών
Πρόσθετες εξετάσεις βάσει του ιστορικού, τη φυσική εξέταση, και των ευρημάτων από τις εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας
- HbA1c (εάν γλυκόζης νηστείας είναι > 5,6 mmol / L (102 mg / dL) ή προηγούμενη διάγνωση διαβήτη)
- Ποσοτική πρωτεϊνουρία (αν η ράβδος δοκιμής είναι θετική), συγκέντρωση και λόγος K ⁺ ,Na ⁺ στα ούρα.
- 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ και μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι
- Ηχοκαρδιογράφημα
- Holter ρυθμού σε περίπτωση αρρυθμιών
- Υπέρηχος καρωτίδων
- Υπέρηχος κοιλίας, περιφερικών αρτηριών
- Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος
- Κνημο-βραχιόνιος δείκτης
- Βυθοσκόπηση
Εκτεταμένη αξιολόγηση (τομέας εξειδικευμένων)
- Περαιτέρω έρευνα για εγκεφαλική, καρδιακή, νεφρική και αγγειακή βλάβη, είναι υποχρεωτική σε ανθεκτική και επιπλεγμένη υπέρταση
- Αναζήτηση δευτεροπαθούς υπέρτασης, όταν υπάρχει υπόνοια λόγω ιστορικού, φυσικής εξέτασης ή εξετάσεων ρουτίνας

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

3.6 Γενετική

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό είναι ένα συχνό χαρακτηριστικό σε υπερτασικούς ασθενείς, με την κληρονομικότητα να εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 35% και 50% στην πλειοψηφία των μελετών⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾. Οι μονογονιδιακές μορφές υπέρτασης είναι αρκετά σπάνιες, και αφορούν το σύνδρομο Liddle, (Αλδοστερονισμός θεραπεύσιμος με γλυκοκορτικοειδή), καθώς και άλλες μορφές, όπου μία και μόνη μετάλλαξη γονιδίου εξηγεί πλήρως την παθογένεια της υπέρτασης και υπαγορεύει τη καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση⁽¹⁴⁷⁾. Η Ιδιοπαθής υπέρταση είναι μια εξαιρετικά ετερογενής διαταραχή με πολυπαραγοντική αιτιολογία. Αρκετές γονιδιωματικές μελέτες και μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν ένα σύνολο 29 πολυμορφισμών μονονουκλεοτιδίων, που συνδέονται με την συστολική και/ή διαστολική ΑΠ⁽¹⁴⁸⁾. Τα ευρήματα αυτά μπορεί στο μέλλον να συνεισφέρουν στα διάφορα σκορ κινδύνου βλάβης οργάνου στόχου.

3.7 Αναζήτηση ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχου

Η ασυμπτωματική βλάβη οργάνου στόχου αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο στη συνέχεια της αγγειακής νόσου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Θα πρέπει να αναζητηθούν προσεκτικά ενδείξεις προσβολής των οργάνων (πίνακας 10), καθώς αυτές παίζουν καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου σε εξεταζόμενους με ή χωρίς υπέρταση. Η εύρεση οποιουδήποτε δείκτη ΒΟΣ (μικρολευκωματινουρία, αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, υπέρταση της αριστερής κοιλίας, και αθηρωματικές πλάκες στις καρωτίδες) μπορεί να προβλέψει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τα διάφορα μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου (SCORE)⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κάθε εξεταζόμενου αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός προσβολής των διαφόρων οργάνων⁽⁵¹⁾.

3.7.1 Καρδιά

3.7.1.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών αποτελεί μέρος της καθημερινής ρουτίνας στην αξιολόγηση όλων των ασθενών με ΑΥ. Παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση της υπέρτασης της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ). Παρόλα αυτά, ανίχνευση ΥΑΚ με τον δείκτη Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 > 3.5 mV), με τον τροποποιημένο δείκτη Sokolow-Lyon (μεγαλύτερο S κύμα+ μεγαλύτερο R κύμα > 3.5 mV), ή με τον δείκτη Cornell (>244 mV.x ms) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων σύμφωνα με διάφορες μελέτες⁽¹⁴⁹⁾. Το ΗΚΓ είναι αρκετά χρήσιμο σε ασθενείς άνω των 55 ετών^(150,151). Το ΗΚΓ, μπορεί να ανιχνεύσει επιπλέον πρότυπα υπερφόρτωσης της αριστερής κοιλίας που ισοδυναμούν με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας, διαταραχών αγωγής και αρρυθμιών^(149,150-152). Η 24-ωρη ΗΚΓική καταγραφή συστήνεται επί υποψίας ισχαιμικών επεισοδίων ή αρρυθμίας. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί συχνό αίτιο καρδιαγγειακών συμβάντων όπως ΑΕΕ σε υπερτασικούς ασθενείς^(153,154). Η έγκαιρη ανίχνευση της κολπικής μαρμαρυγής και η έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας εάν ενδείκνυται, μειώνει την επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων.

3.7.1.2 Ηχοκαρδιογραφία

Ο υπέρηχος καρδιάς, αν και παρουσιάζει διάφορους τεχνικούς περιορισμούς είναι πιο ευαίσθητος από ηλεκτροκαρδιογράφημα στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και πιο αξιόπιστος στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾, επιτρέποντας την αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό θεραπευτικών χειρισμών⁽¹⁵⁸⁾. Η σωστή αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς περιλαμβάνει την μέτρηση των τοιχωμάτων, των εσωτερικών διαμέτρων και επιτρέπει την αξιολόγηση της μάζας της αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ). Ο υπολογισμός της ΜΑΚ πραγματοποιείται σύμφωνα με τον τύπο που συστήνει η Αμερικανική Εταιρία Ηχοκαρδιογραφίας⁽¹⁵⁹⁾. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ της ΜΑΚ και των καρδιαγγειακών κινδύνων είναι συνεχής, συστήνεται όρια (95 g/m² για τις γυναίκες και 115 g/m² για τους άνδρες) πάνω από τα οποία, ο εξεταζόμενος θεωρείται ότι παρουσιάζει ΥΑΚ⁽¹⁵⁹⁾. Σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται η μάζα της αριστερής κοιλίας ανάλογα με το ύψος και το βάρος των ασθενών για να αποφευχθεί πιθανή υποτίμηση της ΥΑΚ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾. Η συγκεντρική υπέρταση (σχετικό πάχος τοιχωμάτων ≥0,42 με αυξημένο ΜΑΚ), η έκκεντρη υπέρταση (σχετικό πάχος τοιχωμάτων <0,42 με αυξημένο ΜΑΚ) και η συγκεντρική αναδιαμόρφωση (σχετικό πάχος τοιχώματος ≥0,42 με φυσιολογική ΜΑΚ) σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα με τη συγκεντρική υπέρταση να παρουσιάζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾.

Η υπέρταση διαταράσσει τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η διαστολική δυσλειτουργία επαγομένη από την υπέρταση σχετίζεται με συγκεντρική υπέρταση και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα/ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και όταν το κλάσμα εξώθησης είναι διατηρημένο⁽¹⁶⁵⁾. Η διαμυτροειδική ροή μπορεί να ποσοτικοποιήσει τις διαταραχές πλήρωσης και να προβλέψει την εμφάνιση ΚΑ καθώς και την ολική θνητότητα αλλά δεν αρκεί από μόνη της, για την επαρκή διαστρωμάτωση της κλινικής κατάστασης και της πρόγνωσης του υπερτασικού^(166,167). Σύμφωνα με τις πρόσφατες ηχοκαρδιογραφικές συστάσεις⁽¹⁶⁸⁾ η διαμυτροειδική ροή θα πρέπει να συνδυάζεται με το παλμικό ιστικό Doppler. Η μείωση της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας ε', όπως προκύπτει από το ιστικό Doppler, είναι συχνή στους υπερτασικούς και συνήθως το διαφραγματικό κύμα ε', μειώνεται περισσότερο από το πλάγιο. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας, βασίζεται στην αξιολόγηση του κύματος ε' (μέση τιμή του διαφραγματικού και του πλάγιου στο μυροειδικό δακτύλιο), ενώ επιπλέον μετρήσεις, συμπεριλαμβάνουν τον λόγο E προς ε' (E/e') καθώς και το μέγεθος του αριστερού κόλπου⁽¹⁶⁸⁾. Ο συνδυασμός του διαμυτροειδικού κύματος E και του πρώιμου διαστολικού ιστικού κύματος ε' του μυροειδικού δακτυλίου (λόγος E/e') ανιχνεύει αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Ο λόγος αυτός παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία σε υπερτασικούς ασθενείς, εξαρτάται όμως από την ηλικία ενώ το φύλο φαίνεται να διαδραματίζει μικρότερο ρόλο⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾. Λόγος > 13⁽¹⁶⁸⁾, σχετίζεται με αυξημένο καρδιακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων στους υπερτασικούς ασθενείς⁽¹⁷¹⁾. Η εκτίμηση του αριστερού κόλπου προσφέρει επιπλέον πληροφορίες στην αξιολόγηση της διαστολικής δυσλειτουργίας.

Οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου αξιολογούνται καλύτερα με τον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) (159). LAVi > 34 mL/m² αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμικού ΑΕΕ⁽¹⁷²⁾. Φυσιολογικές τιμές διαφόρων ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων συνοψίζονται στον πίνακα 11. Η πλέον χρησιμοποιούμενη κλιμάκωση για την αξιολόγηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στην υπέρταση προέρχεται από τη διαίρεση της μάζας της αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ) με την επιφάνεια σώματος (ΕΣ), έτσι ώστε οι επιδράσεις στην ΜΑΚ από το μέγεθος του σώματος και της παχυσαρκίας σε μεγάλο βαθμό να εξαλειφθούν. Όλοι οι παραπάνω παράμετροι, συστήνονται από την Ευρωπαϊκή και Αμερικανική εταιρία ηχοκαρδιογραφίας.

Για την εκτίμηση υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας, χρησιμοποιείται ο ηχοκαρδιογραφικός δείκτης ανίχνευσης τοιχωματικών σημμάτων (speckle tracking), ο οποίος ουσιαστικά αξιολογεί την επιμήκη συσταλτική λειτουργία της κοιλίας, ανιχνεύοντας περιπτώσεις υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας^(173,174). Παρόλα αυτά, η επιπλέον αυτή πληροφορία δεν παρουσιάζει όπως φαίνεται επιπρόσθετη προγνωστική αξία σε σχέση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τουλάχιστον σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Στην κλινική πράξη, η ηχοκαρδιογραφική μελέτη συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς για διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και λόγους. Σε υπερτασικούς ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, θα μπορούσε να επαναπροσδιορίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανιχνεύοντας υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η οποία δεν προέκυπτε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ μπορεί να αξιολογήσει καλύτερα την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας από το ΗΚΓ. Επιπλέον σε ασθενείς με συμπτώματα, μπορεί να διαγνώσει την υποκείμενη νόσο. Το ηχοκαρδιογράφημα, που περιλαμβάνει και την αξιολόγηση της ανιούσας αορτής, παρουσιάζει σημαντική διαγνωστική αξία και θα πρέπει να συστήνεται στην αρχική αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενή. Παρόλα αυτά, η ευρύτερη ή πιο περιορισμένη χρήση του θα εξαρτηθεί από τη διαθεσιμότητα, την ευκολία, το κόστος.

Πίνακας 11: Φυσιολογικό εύρος και όρια τιμών ηχοκαρδιογραφικών δεικτών σε ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια. Βασισμένες στους Lang και συν¹⁵⁹, Nagueh και συν¹⁶⁸

Παράμετρος	Όρια τιμών
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (g/m ²)	≥95 (γυναίκες) ≥115 (άνδρες)
Σχετικό πάχος τοιχωμάτων	≥0.42
Διαστολική λειτουργία	
Ταχύτητα ε'διαφραγματικού τοιχώματος (cm/sec)	<8
Ταχύτητα ε'πλαγίου τοιχώματος (cm/sec)	<10
Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (mL/m ²)	≥34
Πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας: E/e' Μέση τιμή	≥13

LAVi = left atrial volume index, LV = left ventricular.

3.7.1.3 Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς θα πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση που η ηχοκαρδιογραφική μελέτη είναι τεχνικά δύσκολη και όταν η απεικόνιση καθυστερημένης ενίσχυσης του σήματος καθορίζει το θεραπευτικό χειρισμό^(175, 176).

3.7.1.4 Ισχαιμία του μυοκαρδίου

Η διάγνωση της ισχαιμίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζει κάποιες δυσκολίες καθώς η δοκιμασία κόπωσης όπως και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου παρουσιάζουν μειωμένη ειδικότητα σε αυτούς τους ασθενείς^(177,178). Αρνητική δοκιμασία κόπωσης σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή με καλή ανοχή στην άσκηση, παρουσιάζει ικανοποιητική αρνητική προγνωστική αξία. Σε περίπτωση θετικής ή ύποπτης δοκιμασίας κόπωσης, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω έλεγχο με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας ή stress cardiac MRI⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾. Οι διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων κατά τη διάρκεια δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας σχετίζονται με βλάβες των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, ενώ διαταραχές αιμάτωσης απαντώνται συχνά σε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και μπορεί να σχετίζονται με ΥΑΚ ή νόσο των μικρών αγγείων⁽¹⁷⁷⁾. Με τη χρήση της ηχοκαρδιογραφίας και την αξιολόγηση της κινητικότητας των τοιχωμάτων και της στεφανιαίας εφεδρίας του πρόσθιου κατιόντα, μπορεί να διακριθεί η στένωση των στεφανιαίων (διαταραχή κινητικότητας και διαταραχή στεφανιαίας εφεδρείας) από τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (διαταραχή στεφανιαίας εφεδρείας χωρίς διαταραχή κινητικότητας)⁽¹⁸⁰⁾. Στεφανιαία εφεδρεία <1.91 αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με υπέρταση^(181,182).

3.7.2 Τα αιμοφόρα αγγεία

3.7.2.1 Καρωτίδες

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα καθώς και η ύπαρξη αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΕΕ και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη των κλασικών παραγόντων κινδύνου^(51,183-186).

Η συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα με τα καρδιαγγειακά συμβάντα είναι συνεχής και τιμές πάχους >0,9 mm θεωρούνται ως το ανώτερο όριο πάνω από το οποίο ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων⁽²⁾. Παρόλα αυτά, σε διάφορες μελέτες, {(Cardiovascular Health Study⁽¹⁸⁴⁾, European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) study⁽¹⁸⁶⁾} έχουν κατά καιρούς προταθεί υψηλότερες τιμές (1.06 και 1.16 mm, αντίστοιχα). Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας μπορεί να προσδιοριστεί από την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (>1.5) ή από μια τοπική αύξηση κατά 0.5 ή 50% του πάχους του τοιχώματος σε σχέση με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα παρακείμενου τοιχώματος⁽¹⁸⁷⁾. Αν και η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζει ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική αξία εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων^(51,183-185,188), προσφέρει μικρή επιπρόσθετη αξία μαζί με την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα, όσον αφορά την πρόγνωση και την ανακατάταξη των ασθενών σε άλλη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου⁽¹⁸⁵⁾. Μια πρόσφατη ανασκόπηση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προστιθέμενη προγνωστική αξία όσον αφορά τον έλεγχο των καρωτίδων παρουσιάζεται κυρίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου⁽¹⁸⁹⁾.

3.7.2.2 Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος

Η σκλήρυνση των αρτηριών και η αντανάκλαση του σφυγμικού κύματος, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση και στην αύξηση της πίεσης σφυγμού στους ηλικιωμένους⁽¹⁹⁰⁾. Η μέτρηση του καρωτίδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (PWV) αποτελεί τη πιο διαδεδομένη μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας⁽¹³⁸⁾. Αν και η συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τα καρδιαγγειακά συμβάντα είναι συνεχής, τιμές > 12m/s είχαν χαρακτηριστεί ως αυξημένες⁽²⁾ ενώ σε μία πρόσφατη ανασκόπηση συναίνεσης εμπειρογνομόνων⁽¹⁹¹⁾, το όριο αυτό μειώθηκε στα 10m/s καθώς χρησιμοποίησαν την άμεση καρωτίδο-μηριαία απόσταση λαμβάνοντας υπόψη την μειωμένη κατά 20% αληθή ανατομική απόσταση που διανύει το σφυγμικό κύμα (π.χ 0.8X12 m/s ή 10 m/s). Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων σε υπερτασικούς ασθενείς^(192,193). Η επιπρόσθετη αξία του PWV σε σχέση με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων και του Framingham risk score αλλά και του SCORE, περιγράφονται σε μια σειρά μελετών^(51,52,194,195). Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών μπορεί να αλλάξει κατηγορία κινδύνου (προς τα πάνω ή προς τα κάτω) ανάλογα με τις τιμές του PWV^(51,195, 196).

3.7.2.3 Κνημο-βραχιόνιος δείκτης της αρτηριακής πίεσης

Κνημο-βραχιόνιος δείκτης (ΚΒΔ) μπορεί να μετρηθεί με αυτόματες συσκευές ή ακόμα

με τη συνδυασμένη χρήση Doppler συνεχούς κύματος και σφυγμομόμετρου. Τιμή < 0,9 είναι ενδεικτική περιφερικής αρτηριοπάθειας και προχωρημένης αθηρωμάτωσης⁽¹⁹⁷⁾ με σημαντική προγνωστική αξία⁽¹⁹⁸⁾ ενώ σχετίζεται με περίπου διπλάσιο 10-ετη κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας⁽¹⁹⁸⁾. Επιπλέον, άνδρες με ασυμπτωματική περιφερική αρτηριοπάθεια, οι οποίοι ανιχνεύθηκαν λόγω χαμηλού ΚΒΔ, παρουσιάζουν υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα που αγγίζει το 20% στα 10 χρόνια^(198,199).

Παρόλα αυτά, ο ΚΒΔ είναι χρησιμότερος για την ανίχνευση περιφερικής αρτηριοπάθειας, σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα να πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο.

3.7.2.4 Άλλες μέθοδοι

Εκτός από την αξιολόγηση του έσω-μέσου χιτώνα, τον κνημο-βραχιόνιο δείκτη αλλά και την αξιολόγηση της σκληρότητας των αγγείων, υπάρχουν και αρκετές άλλες μέθοδοι που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών, οι οποίες όμως δεν μπορούν να συσταθούν προς το παρόν για τη χρήση τους στην καθημέρα κλινική πράξη. Η μέτρηση του λόγου τοιχώματος-αυλού των μικρών αρτηριών μετά από βιοψία συνήθως στον γλουτό, μπορούν να μας δώσουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες σε υπερτασικούς ή διαβητικούς ασθενείς⁽¹⁹⁹⁻²⁰²⁾. Το γεγονός όμως ότι πρόκειται για μία επεμβατική μέθοδο περιορίζει τη χρήση της. Η χρήση υψηλής ανάλυσης αξονικού τομογράφου προς προσδιορισμό της ασβεστοποίησης των στεφανιαίων και πρόβλεψης καρδιαγγειακών συμβάντων^(203,204) παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα αλλά η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το υψηλό του κόστος, περιορίζει την χρήση του. Επιπλέον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα⁽²⁰⁵⁾ αλλά τα στοιχεία που αφορούν την υπέρταση εξακολουθούν να είναι πενιχρά⁽²⁰⁶⁾. Επιπλέον, οι τεχνικές που διατίθενται για τη διερεύνηση της ενδοθηλιακής ανταπόκρισης σε διάφορα ερεθίσματα είναι επεμβατικές, επίπονες και χρονοβόρες.

3.7.3 Νεφρός

Η διάγνωση της νεφροπάθειας που επάγεται από την ΑΥ βασίζεται στη διαπίστωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και/ή αυξημένης απέκκρισης αλβουμίνης από τα ούρα⁽²⁰⁷⁾. Μόλις εντοπιστεί η νεφρική νόσος, ταξινομείται ανάλογα με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), που υπολογίζεται συνήθως με τον τύπο MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁽²⁰⁸⁾ ή με τον τύπο CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁽²⁰⁹⁾. Όταν το eGFR μειώνεται <60 mL/min/1.73 m² αναγνωρίζονται τρία διαφορετικά στάδια νεφρικής νόσου. ΧΝΝ σταδίου 3: eGFR μεταξύ 30 και 60 mL/min/m², και ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 με τιμές eGFR <30 και 15 mL/min/m² αντίστοιχα⁽²¹⁰⁾. Η χρήση αυτών των τύπων βοηθούν στην ανίχνευση ήπιας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν η τιμή της κρεατινίνης εξακολουθεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων⁽²¹¹⁾. Κατά την έναρξη ή αύξηση της ανυπερτασικής αγωγής, μπορεί να παρατηρηθεί μία ήπια αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης (έως 20%) (ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούνται

φάρμακα του άξονα PAA) η οποία όμως δεν θα πρέπει να εκληφθεί ως σημάδι επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η υπερουριχαιμία, συχνά εμφανίζεται σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία (ιδιαίτερα στην προ-εκλαμψία), και σχετίζεται με μειωμένη νεφρική ροή και νεφροσκλήρυνση⁽²¹³⁾. Η αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ή το χαμηλό eGFR καταδεικνύει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενώ η αύξηση της αλβουμίνης ή πρωτεϊνών στα ούρα, καταδεικνύουν διαταραχή στο φράγμα της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, η μικρολευκωματινουρία προβλέπει την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας στο ΣΔ τύπου I και II⁽²¹⁴⁾ ενώ η παρουσία σημαντικής πρωτεϊνουρίας υποδεικνύει την ύπαρξη εγκατεστημένης νεφρικής παρεγχυματικής νόσου⁽²¹⁵⁾. Σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται σημαντικά με τα καρδιαγγειακά συμβάντα⁽²¹⁶⁻²²⁵⁾ ενώ τιμές λόγου αλβουμίνης /κρεατινίνης >3.9 mg/g σε άνδρες και >7.5 mg/g σε γυναίκες παρουσιάζουν σημαντική προγνωστική αξία^(224,226). Στον γενικότερο πληθυσμό αλλά και στους διαβητικούς ειδικότερα, ο συνδυασμός πρωτεϊνουρίας και μείωσης του eGFR αυξάνει ακόμα περισσότερο τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα^(227,228). Το όριο για τον καθορισμό της μικρολευκωματινουρίας έχει καθοριστεί στα 30 mg/g κρεατινίνης⁽²²⁸⁾. Η διαπίστωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε έναν υπερτασικό ασθενή, αυξάνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^(218,229-233). Ως εκ τούτου, συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς η εκτίμηση του eGFR και της μικρολευκωματινουρίας.

3.7.4 Βυθοσκόπηση

Το σύστημα κατάταξης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας βασίζεται στις μελέτες των Keith, Wagener, και Barker το 1939 και παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία σε υπερτασικούς ασθενείς⁽²³⁴⁾. Αμφιβληστροειδοπάθεια βαθμού III (αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, μικροανευρύσματα, σκληρά εξιδρώματα, βαμβακοειδής κηλίδες) και βαθμού IV (σημεία βαθμού III και οίδημα της οπτικής θηλής και / ή οίδημα της ωχράς κηλίδας), σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^(234,235). Η αμφιβληστροειδοπάθεια βαθμού I (εστιακή ή γενικευμένη στένωση αρτηριδίων) και βαθμού II (σημεία αρτηριοφλεβικής διασταύρωσης) αποτελούν ένα πρώιμο στάδιο της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας και η προγνωστική τους αξία είναι αμφιλεγόμενη^(236,237). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν από οφθαλμιάτρους οι οποίοι φωτογράφησαν και αξιολόγησαν τον αμφιβληστροειδή, μέθοδος πιο ευαίσθητη από την άμεση οφθαλμοσκόπηση / βυθοσκόπηση που πραγματοποιείται και από γενικούς ιατρούς⁽²³⁸⁾.

Υπάρχει όμως κριτική όσον αφορά την επαναληψιμότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας σταδίου I και II καθώς ακόμα και μεταξύ έμπειρων ερευνητών, εμφανίζεται υψηλή μεταβλητότητα στα αποτελέσματα^(239,240). Διατεταμένα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς σύμφωνα με διάφορες μεταanalύσεις σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΕΕ⁽²⁴¹⁾. Η αραίωση των αρτηριδίων και φλεβών του αμφιβληστροειδούς^(242,243) φαίνεται να αποτελούν πρόωρη δομική ανωμαλία που προκαλείται από την υπέρταση αλλά η επιπρόσθετη προγνωστική αξία αυτού του ευρήματος θα πρέπει να προσδιοριστεί^(243,244).

Η αρτηριοφλεβική αναλογία των αμφιβληστροειδικών αρτηριδίων και φλεβιδίων είναι μια επιπλέον εξέταση με ικανοποιητική προγνωστική αξία όσον αφορά το ΑΕΕ και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα αμφιβολίες όσον αφορά την επαναληψιμότητα του και δεν χρησιμοποιείται ευρέως⁽²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾. Αναμένονται αποτελέσματα από νέες μεθόδους που εξετάζουν την αναλογία του τοιχώματος-αυλού των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς ελέγχοντας την αγγειακή αναδιαμόρφωση στα αρχικά και μεταγενέστερα στάδια της υπερτασικής νόσου⁽²⁴⁹⁾.

3.7.5 Εγκέφαλος

Η ΑΥ, εκτός από την αύξηση της επίπτωσης του ΑΕΕ, αυξάνει και τον κίνδυνο ασυμπτωματικής βλάβης του εγκεφάλου όπως αυτή απεικονίζεται σε μαγνητική τομογραφία ειδικότερα σε ηλικιωμένα άτομα^(250,251). Τις πιο συχνές βλάβες αποτελούν: η λευκοεγκεφαλοπάθεια που ανιχνεύεται στη πλειοψηφία των ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών⁽²⁵⁰⁾ και τα σιωπηλά έμφρακτα η συχνότητα των οποίων κυμαίνεται μεταξύ 10% και 30%⁽²⁵²⁾. Περίπου το 5% των ασθενών, παρουσιάζουν επίσης και μικροαιμορραγίες. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια και τα σιωπηλά έμφρακτα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ αλλά και αυξημένη επίπτωση άνοιας και γνωστικής εξασθένησης^(250,252-254). Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, η μαγνητική τομογραφία κατέδειξε ότι οι σιωπηλές ισχαιμικές αλλοιώσεις είναι πιο συχνές (44%) από ότι οι καρδιακές (21%) και νεφρικές (26%) υποκλινικές βλάβες και παρατηρούνται συχνά, χωρίς την ύπαρξη άλλων ΒΟΣ⁽²⁵⁵⁾. Λόγω διαθεσιμότητας και κόστους, δεν επιτρέπεται η ευρεία χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην αξιολόγηση των ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών. Παρόλα αυτά, η πιθανότητα λευκοεγκεφαλοπάθειας και σιωπηλών εμφρακτών θα πρέπει να αναζητηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με νευρικές διαταραχές και απώλεια μνήμης⁽²⁵⁵⁻²⁵⁷⁾. Καθώς οι γνωστικές διαταραχές στους ηλικιωμένους σχετίζονται τουλάχιστον εν μέρει με την υπέρταση^(258,259), θα πρέπει κατά τη διάρκεια της κλινικής εκτίμησης των ηλικιωμένων ασθενών να χρησιμοποιούνται κατάλληλα γνωστικά τέστ.

3.7.6 Κλινική αξία και περιορισμοί

Ο πίνακας 12 συνοψίζει την καρδιαγγειακή προγνωστική αξία, τη διαθεσιμότητα, την αναπαραγωγιμότητα και το κόστος-αποτελεσματικότητα των διαδικασιών για τον εντοπισμό βλάβης οργάνων στόχων. Η προτεινόμενη στρατηγική αναζήτησης ΒΟΣ συνοψίζεται παρακάτω.

Πίνακας 12: Προγνωστική αξία, διαθεσιμότητα, δυνατότητα αναπαραγωγής, και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ορισμένων δεικτών βλάβης οργάνου στόχου

Δείκτης	Προγνωστική αξία	Διαθεσιμότητα	Αναπαραγωγιμότητα	Κόστος - Αποτελεσματικότητα
ΗΚΓ	+++	++++	++++	++++
Ηχοκαρδιογράφημα	++++	+++	+++	+++
eGFR	+++	++++	++++	++++
Μικρολευκωματινουρία	+++	++++	++	++++
IMT Καρωτίδων	+++	+++	+++	+++
PWV	+++	++	+++	+++
KΒΔ	+++	+++	+++	+++
Βυθοσκόπηση	+++	++++	++	+++
Επιπλέον μετρήσεις				
Ασβέστωση στεφανιαίων	++	+	+++	+
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	++	+	+	+
Εγκεφαλικές βλάβες	++	+	+++	+
MRI καρδιάς	++	+	+++	++

eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΚΒΔ: κνημοβραχιόνιος δείκτης, MRI: μαγνητική τομογραφία

Scores από + έως ++++.

3.7.7 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τον έλεγχο ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχου, καρδιαγγειακής νόσου και νεφρικής νόσου.

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Καρδιά			
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς για την ανίχνευση ΥΑΚ, διάταση του αριστερού κόλπου, αρρυθμιών, και συνακόλουθης καρδιακής νόσου.	I	B	149,150, 151,154
Σε ασθενείς με υποψία αρρυθμίας από το ιστορικό ή την φυσική εξέταση, θα πρέπει να εξεταστεί η μακροχρόνια ΗΚΓική παρακολούθηση, ενώ σε περίπτωση αρρυθμιών που επάγονται με την άσκηση η πιθανότητα δυναμικής ΗΚΓικής εξέτασης.	Ila	C	-
Ο υπέρηχος καρδιάς συστήνεται για την αξιολόγηση του ΚΚ και την επιβεβαίωση της ΗΚΓικής διάγνωσης ΥΑΚ ή ΚΑΝ ή επί υποψίας υποκείμενης καρδιακής νόσου.	Ila	B	156, 158, 160, 163, 164
Επί υποψίας μυοκαρδιακής ισχαιμίας, προτείνεται ΗΚΓική δυναμική μελέτη, και σε περίπτωση θετικών ή διφορούμενων αποτελεσμάτων, συστήνεται απεικονιστικός έλεγχος ισχαιμίας (stress echo, SPECT, stress cardiac MRI).	I	C	-
Αγγεία			
Μπορεί να συσταθεί υπέρηχος καρωτίδων για τον προσδιορισμό IMT ή ασυμπτωματικής αθηρωμάτωσης ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.	Ila	B	51, 183-185, 188
Μπορεί να συσταθεί μέτρηση του PWV για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας.	Ila	B	51, 138, 192-195
Μπορεί να συσταθεί μέτρηση του ΚΒΔ για την ανίχνευση περιφερικής αγγειοπάθειας.	Ila	B	198, 199
Νεφρός			
Μέτρηση της κρεατινίνης ορού και εκτίμηση του eGFR συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.	I	B	228, 231, 233
Σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχεται η ύπαρξη πρωτεΐνης στα ούρα (stick ούρων).	I	B	203, 210
Σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχεται η μικρολευκωματινουρία.	I	B	222, 223, 225, 228
Βυθοσκόπηση			
Θα πρέπει να εξετάζεται ο αμφιβληστροειδής σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης για την ανίχνευση αιμορραγιών και οιδήματος της οπτικής θηλής καθώς αυτά σχετίζονται με αύξηση του ΚΚ.	Ila	C	-
Δεν θεωρείται απαραίτητη η εξέταση του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ήπια/μέτρια υπέρταση χωρίς ΣΔ (εξαιρούνται οι νεαροί).	III	C	-
Εγκέφαλος			
Οι υπερτασικοί ασθενείς με γνωστική εξασθένηση, θα μπορούσαν να υποβληθούν σε MRI εγκεφάλου για την ανίχνευση λευκοεγκεφαλοπάθειας, σιωπηλών έμφρακτων, μικροαιμορραγιών και κενотоπιώδη έμφρακτα.	Ilb	C	-

eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΚΒΔ: κνημοβραχιόνιος δείκτης, MRI: μαγνητική τομογραφία, ΚΚ: καρδιαγγειακός κίνδυνος, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΥΑΚ: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, SPECT: Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, Stress echo: Δυναμική ηχοκαρδιογραφική μελέτη.

3.8 Αναζήτηση δευτεροπαθούς υπέρτασης

Η επίπτωση της δευτεροπαθούς υπέρτασης (ΔΥ) είναι σχετικά χαμηλή, λόγω όμως του υψηλού επιπολασμού της ΑΥ θα μπορούσε να επηρεάσει εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο. Η διάγνωση και θεραπεία της ΔΥ θα μπορούσε να οδηγήσει τον υπερτασικό ασθενή σε ίαση ή μείωση των επιπέδων της ΑΠ καθώς και του καρδιαγγειακού του κινδύνου. Κατά συνέπεια, ως προφύλαξη, όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε απλό έλεγχο δευτεροπαθούς υπέρτασης. Αυτός ο έλεγχος βασίζεται στο κλινικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας (Πίνακες 8-10). Επιπλέον, σοβαρή αύξηση της ΑΠ, αιφνίδια έναρξη ή επιδείνωση της υπέρτασης, η κακή ανταπόκριση της ΑΠ στη θεραπεία, καθώς και βλάβη οργάνων στόχων δυσανάλογη σε σχέση με τη διάρκεια της υπέρτασης θα έθετε σε υποψία την πιθανότητα δευτεροπαθούς υπέρτασης. Επί υποψίας β-παθούς υπέρτασης, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις που περιγράφονται στον πίνακα 13. Η διάγνωση της β-παθούς υπέρτασης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ενδοκρινικής προέλευσης, θα πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα.

Πίνακας 13: Κλινικές ενδείξεις και διάγνωση της δευτεροπαθούς υπέρτασης

Κοινά αίτια	Κλινικές ενδείξεις			Διαγνωστική προσπέλαση	
	Κλινικό Ιστορικό	Φυσική εξέταση	Εργαστηριακές εξετάσεις	1 ^η γραμμής εξετάσεις	Επιπλέον εξετάσεις / επιβεβαίωση
Νεφρική παρεγχυματική νόσος	Ιστορικό ουρολοιμώξεων ή απόφραξης, αιματουρίας, κατάχρησης αναλγητικών, οικογενειακό ιστορικό πολυκυστικών νεφρών	Κοιλιακή μάζα (πολυκυστικοί νεφροί)	Παρουσία πρωτεΐνης, ερυθρών, λευκοκυττάρων στα ούρα, μειωμένο eGFR	US νεφρών	Λεπτομερής έλεγχος νεφρικής νόσου
Στένωση νεφρικής αρτηρίας	Ινομυϊκή δυσπλασία: πρώιμη εμφάνιση ΑΥ (κυρίως γυναίκες). Αθρωματική στένωση: υπέρταση που εκδηλώθηκε ή επιδεινώθηκε απότομα, ανθεκτική υπέρταση αιφνίδιο πνευμονικό οίδημα	Κοιλιακό φύσημα	Διαφορά >1,5 cm στο μήκος μεταξύ των δύο νεφρών, ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (αυτόματα ή ως απάντηση σε αναστολές ΣΡΑΑ)	US νεφρών τρίπλεξ νεφρικών αρτηριών.	MRI, Spiral CT, Ενδοαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία
Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός	Μυϊκή αδυναμία, Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης ΑΥ, ΑΕΕ σε ηλικία <40 έτη	Αρρυθμίες (σε περίπτωση σημαντικής υποκαλιαιμίας)	υποκαλιαιμία (αυτόματη ή επαγόμενη από διουρητικά) τυχαίωμα	Λόγος ρενίνη/ αλδοστερόνης, Διόρθωση υποκαλιαιμίας, Διακοπή φαρμάκων που επηρεάζουν το ΣΡΑΑ	Επιβεβαιωτικές δοκιμασίες (από του στόματος φόρτιση νοπρίου, έγχυση φυσιολογικού ορού, καταστολή φλυδροκορτιζόνης, ή τεστ καπτοπρίλης) CT Επινεφριδίων, φλεβική δειγματοληψία (επινεφριδίων)
Σπάνια αίτια					
Φαιοχρωκύτωμα	Παροξυσμική υπέρταση ή υπερτασική κρίση σε σταθερή υπέρταση, κεφαλαλγία, εφίδρωση, αίσθημα παλμών και αχνρότητα, θετικό οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυτώματος	Δερματικά στίγματα νευροϊνωμάτωση (καφέ κηλίδες, νευροϊνωμάτωμα).	Τυχαίωμα (σε ορισμένες περιπτώσεις εξωεπινεφριδικά)	Μετανεφρικές ούρων/ πλάσματος	CT, MRI κοιλίας πυέλου, 123 MIBG, γενετικός έλεγχος παθολογικών μεταλλάξεων
Σύνδρομο Cushing	Ταχεία αύξηση σωματικού βάρους, πολυουρία, πολυδιψία, ψυχολογικές διαταραχές	Τυπικός σωματότυπος (κεντρική παχυσαρκία, πανσεληνωειδές πρόσωπο, κόκκινες κοιλιακές ραβδώσεις, υπερτρίχωση)	Υπεργλυκαιμία	Κορτιζόλη ούρων 24-ωρου	Δοκιμή καταστολής με δεξαμεθαζόνη.

CT: αξονική τομογραφία, MRI: μαγνητική τομογραφία, US: υπέρηχος, MIBG: μεταιοδιobenζυλιγουανιδίνη.



4. Θεραπευτική προσέγγιση

4.1 Στοιχεία που ευνοούν τη θεραπευτική μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες και μεταanalύσεις⁽²⁶⁰⁾ που αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2003⁽¹⁾, η φαρμακευτική μείωση της ΑΠ μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στους υπερτασικούς ασθενείς. Επιπλέον, η μείωση της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στις ΒΟΣ καθώς φαίνεται ότι μπορεί να αναστρέψει (ακόμα και εν μέρη) αυτές τις βλάβες βελτιώνοντας ακόμα περισσότερο την πρόγνωση των ασθενών αυτών^(261,262). Τα αποτελέσματα αυτά είναι όμως έμμεσα καθώς προκύπτουν από αναδρομικές μελέτες.

Και οι τυχαίοποιημένες όμως μελέτες παρουσιάζουν μειονεκτήματα τα οποία έχουν αναφερθεί στις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες⁽²⁾. 1) Για να περιοριστεί ο αριθμός των ασθενών που χρειάζονται στις μελέτες συνήθως συμμετέχουν ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικιωμένοι, που λαμβάνουν ή έλαβαν στο παρελθόν ανυπερτασική αγωγή) και 2) για πρακτικούς λόγους, η διάρκεια των μελετών είναι συνήθως μικρή (3-6 χρόνια) με μέσο χρόνο για ένα τελικό σημείο περίπου το μισό της μελέτης. Έτσι, οι συστάσεις για την δια βίου παρέμβαση βασίζονται ουσιαστικά στην προέκταση των αποτελεσμάτων υποθέτοντας ότι τα οφέλη των πρώτων ετών θα συνεχιστούν και μακροπρόθεσμα⁽²⁶³⁾. Οι συστάσεις σε αυτές τις οδηγίες προκύπτουν βάση των διαθέσιμων στοιχείων από τυχαίοποιημένες μελέτες και επικεντρώνονται σε σημαντικά ζητήματα όπως: 1) Πότε πρέπει να ξεκινήσει η αντιυπερτασική θεραπεία, 2) Ποίος είναι ο στόχος της ΑΠ και οι θεραπευτικές στρατηγικές καθώς και στην επιλογή των φαρμάκων σε υπερτασικούς ασθενείς με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά.

4.2 Έναρξη ανυπερτασικής αγωγής

4.2.1 Συστάσεις των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ όπως και άλλες οδηγίες επιστημονικών εταιριών^(54,55,264), συνιστούσαν έναρξη ανυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 ακόμη και εν απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου ή ΒΟΣ, όταν η μη φαρμακευτική αγωγή ήταν ανεπιτυχής. Η σύσταση αυτή περιλάμβανε επίσης και τους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι οδηγίες αυτές συνιστούσαν χαμηλότερο όριο για την αντιυπερτασική φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (σακχαρώδη διαβήτη, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο), και πρότεινε τη θεραπεία αυτών των ασθενών, ακόμη και όταν η ΑΠ ήταν στα υψηλά φυσιολογικά όρια (130-139/85-89 mmHg). Αυτές οι οδηγίες αναθεωρήθηκαν το 2009⁽¹⁴¹⁾ βάση εκτενούς ανασκόπησης της βιβλιογραφίας⁽²⁶⁵⁾, ενώ τα συμπεράσματα συνοψίζονται παρακάτω στις τρέχουσες οδηγίες.



4.2.2 Υπέρταση σταδίου 2-3 και ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με υπέρταση σταδίου 1

Διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες παρέχουν αδιάσειστα στοιχεία υπέρ της αντιυπερτασικής θεραπείας⁽²⁶⁰⁾.

Όπως αναφέρεται στην ενότητα 4.1, αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς με ΣΑΠ > 160 mmHg ή ΔΑΠ > 100 mmHg (υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 2,3) αλλά περιλάμβαναν όμως και ορισμένους ασθενείς σταδίου 1. Παρά τις όποιες δυσκολίες εφαρμογής αυτής της ταξινόμησης σε παλαιότερες μελέτες, υπάρχουν στοιχεία που ευνοούν τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με υψηλή ΑΠ ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ΑΠ, αντιπροσωπεύει μια σημαντική συνιστώσα του συνολικού κινδύνου και χρήζει έγκαιρης παρέμβασης.

4.2.3 Υπερτασικοί σταδίου 1 χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα στοιχεία που ευνοούν τη φαρμακευτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς είναι ελάχιστα καθώς οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπάρχουν μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετική σταδιοποίηση των ασθενών (βασίστηκαν μόνο στη διαστολική πίεση)⁽²⁶⁶⁻²⁶⁸⁾ ή συμπεριέλαβαν και ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου⁽²⁶⁸⁾. Στη πρόσφατη μελέτη FEVER (Felodipine Event Reduction)⁽²⁶⁹⁾ που συμπεριέλαβε ασθενείς με ανεπίπλεκη και επιπλεγμένη υπέρταση, οι ασθενείς άλλαξαν την αγωγή που ελάμβαναν και τυχαιοποιήθηκαν σε άλλες αγωγές, καθιστώντας δύσκολο τον ορισμό του σταδίου της υπέρτασης των ασθενών αυτών. Παρόλα αυτά περαιτέρω ανάλυση αυτής της μελέτης (αφού απέκλεισε τους ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή ΣΔ) έδειξε, ότι η έναρξη αγωγής και σε ασθενείς με ΑΠ < 153 mmHg ήταν ωφέλιμη⁽²⁷⁰⁾. Επειδή, κατά την τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς ήταν υπό αγωγή μόνο με 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως, είναι πιθανό σε περίπτωση που δεν ελάμβαναν αγωγή, να ήταν εντός ή πολύ κοντά στο φάσμα της ΣΑΠ που καθορίζει την υπέρταση σταδίου 1. Συνολικά, μια σειρά από μελέτες^(266,267,270) αποδεικνύουν ότι η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με επίπεδα ΑΠ αρκετά κοντά στην υπέρταση σταδίου 1, μειώνει σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (8-16% μείωση στα 10 χρόνια). Μια πρόσφατη μετανάλυση (2012-CD006742) που περιορίστηκε σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 (αριθμός τους ήταν αρκετά μικρός), έδειξε μια τάση μείωσης της επίπτωσης του ΑΕΕ με την ενεργό θεραπεία. Παρόλα αυτά, μερικές κατευθυντήριες οδηγίες⁽²⁷¹⁾ υπογραμμίζουν και αυτές την έλλειψη στοιχείων σε αυτές τις υπερτασικές ομάδες και συστήνουν έναρξη αγωγής μόνο αφού επιβεβαιωθούν τα επίπεδα της ΑΠ με την 24-ωρη καταγραφή, ενώ περιορίζουν την θεραπεία σε υπερτασικούς σταδίου 1 και ΒΟΣ ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιχειρήματα υπέρ της αντιμετώπισης της υπέρτασης σταδίου 1 ακόμη και με χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι: 1) Ο χρόνος αναμονής αυξάνει τον συνολικό κίνδυνο⁽²⁷²⁾ 2) πλέον, ένας μεγάλος αριθμός ασφαλών αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι διαθέσιμος και η θεραπεία μπορεί να εξατομικευτεί με τέτοιο τρόπο ώστε να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα και η ανοχή 3) πολλά αντιυπερτασικά φάρμακα πλέον έχουν χάσει την πατέντα τους και είναι αρκετά φτηνά και προσβάσιμα, με καλή σχέση κόστους-οφέλους.

4.2.4 Μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους νέους

Ένας αριθμός νέων ανδρών παρουσιάζουν αυξημένες τιμές βραχιόνιας ΣΑΠ (>140 mmHg) και φυσιολογικές τιμές ΔΑΠ (<90 mmHg). Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 3.1, αυτοί οι εξεταζόμενοι παρουσιάζουν μερικές φορές φυσιολογική κεντρική ΑΠ. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να ωφελήσει αυτούς τους εξεταζόμενους. Αντίθετα υπάρχουν στοιχεία ότι αυτή η κατάσταση δεν είναι απαραίτητο να προχωρήσει σε συστολική / διαστολική υπέρταση⁽¹⁴²⁾. Βάση των υφιστάμενων στοιχείων, αυτά τα νεαρά άτομα μπορούν να λάβουν μόνο συστάσεις υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών, αλλά επειδή τα διαθέσιμα στοιχεία είναι λιγοστά και αμφιλεγόμενα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

4.2.5 Ηλικιωμένοι ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1

Αν και στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH / ESC του 2007⁽²⁾ όπως και σε άλλες οδηγίες⁽²⁷³⁾ συστήνεται έναρξη αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1 ανεξάρτητα από από την ηλικία, έχει αναγνωρισθεί ότι όλες οι μελέτες που δείχνουν τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ηλικιωμένους, έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΣΑΠ ≥ 160 mmHg (σταδίου 2 και 3)^(141,265).

4.2.6 Υψηλή-φυσιολογική αρτηριακή πίεση

Σύμφωνα με τις οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ οι ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου (λόγω ΣΔ, καρδιαγγειακής ή νεφρικής βλάβης) θα πρέπει να ξεκινούν αντιυπερτασική αγωγή ακόμα και εάν βρίσκονται σε επίπεδα ΑΠ υψηλής φυσιολογικής (130-139/85-89 mmHg). Η αναθεώρηση των οδηγιών το 2009^(141,265) επισήμανε ότι ουσιαστικά δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν αυτήν την τακτική. Όσον αφορά το ΣΔ, οι ενδείξεις περιορίζονται στη μελέτη i) ABCD (Appropriate Blood Pressure in Diabetes) στην οποία ο ορισμός του νορμοτασικού μπορεί να χαρακτηριστεί ως ασυνηθιστός (<160 mmHg ΣΑΠ), ενώ το όφελος της θεραπείας παρατηρήθηκε μόνο σε ένα από τα πολλά δευτερεύοντα καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία⁽²⁷⁴⁾. ii) Σε υπαναλύσεις δυο μελετών^(275,276), στις οποίες οι νορμοτασικοί (αρκετοί από τους οποίους ελάμβαναν αγωγή) δεν διέφεραν ουσιαστικά από τους υπερτασικούς. Επιπλέον, σε δύο μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με προδιαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο με τιμές ΑΠ στα υψηλά φυσιολογικά όρια, η χορήγηση ραμιπρίλης ή βαλσαρτάνης δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο^(277,278). Σε δυο μελέτες που δείχνουν μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας με τη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΑΕΕ, η πρώτη συμπεριέλαβε μόνο 16% νορμοτασικούς⁽²⁷⁹⁾ ενώ σε υπανάλυση της δεύτερης μελέτης, σημαντικά οφέλη περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με αρχική συστολική ΑΠ >140 mmHg (οι περισσότεροι εκ των οποίων ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασική θεραπεία)⁽²⁸⁰⁾. Στις περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες τα αντιυπερτασικά φάρμακα προστέθηκαν σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν αγωγή ως εκ τούτου η ταξινόμηση αυτών των ασθενών σε ασθενείς με φυσιολογική πίεση είναι ακατάλληλη⁽²⁶⁵⁾. Το ίδιο ισχύει και για πρόσφατες μετανalύσεις που παρουσίασαν οφέλη από τη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΣΑΠ > ή < απο 140 mmHg, δεδομένου ότι

η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που είχαν εμπλακεί στις μελέτες ελάμβαναν ήδη αγωγή κατά την εισαγωγή τους⁽²⁸¹⁻²⁸⁴⁾.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν και δυο μελέτες που έδειξαν ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής σε άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της ΑΥ^(285,286), αλλά σε ποιο βαθμό διαρκεί το όφελος αυτής της πρώιμης παρέμβασης και πόσο μπορεί να καθυστερήσει επίσης την ΑΥ και εάν είναι οικονομικά αποδοτική, μένει να αποδειχθεί.

4.2.7 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής

Οι συστάσεις για την έναρξη της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής συνοψίζονται στο Σχήμα 2.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, Παθήσεις	Αρτηριακή Πίεση (mmHg)			
	Υψηλή Φυσιολογική ΣΑΠ: 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Σταδίου 1 ΑΥ ΣΑΠ: 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Σταδίου 2 ΑΥ ΣΑΠ: 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Σταδίου 3 ΑΥ ΣΑΠ: ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους ΠΚ	Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μερικούς μήνες - Ακολουθεί προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μερικές εβδομάδες - Ακολουθεί προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90
1-2 ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μερικές εβδομάδες - Ακολουθεί προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μερικές εβδομάδες - Ακολουθεί προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90
≥ 3 ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μερικές εβδομάδες - Ακολουθεί προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90
Διαβήτης, ΒΟΣ, ΧΝΝ σταδίου III	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές Προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90
Συμπτωματική ΚΑΝ ή ΧΝΝ σταδίου ≥4 ή ΣΔ με ΒΟΣ ή ΠΚ	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Καμία παρέμβαση	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90	-Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές - Άμεση προσθήκη φαρμάκου με στόχο ΑΠ <140/90

ΒΟΣ: Βλάβη Οργάνου Στόχου, ΠΚ: Παράγοντες Κινδύνου, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση.

Σχήμα 2. Έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Σε ασθενείς με υψηλή ΑΠ (σταδίου 2 και 3 υπέρταση) και οποιοδήποτε επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά άμεσα συγχρόνως με τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές, ή μερικές εβδομάδες μετά	I	A	260, 265, 284
Η φαρμακευτική μείωση της ΑΠ συνίσταται επίσης όταν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός λόγω ΒΟΣ, ΣΔ, ΚΑΝ ή ΧΝΝ ακόμα και σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1.	I	B	260, 284
Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου 1 και χαμηλό-μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο όταν η ΑΠ είναι εντός αυτού του εύρους σε αρκετές επαναλαμβανόμενες επισκέψεις ή αυξημένη βάση της 24-ωρης καταγραφής και παραμένει σε αυτά τα επίπεδα παρά τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές.	Ila	B	266, 267
Στους ηλικιωμένους όταν η ΣΑΠ είναι ≥160 mmHg, θα πρέπει να ξεκινήσουν αγωγή.	I	A	141, 265
Η αντιυπερτασική αγωγή σε ηλικιωμένους θα μπορούσε να εξεταστεί (τουλάχιστον στους νεότερους των 80 ετών) όταν η ΣΑΠ είναι 140-159 mmHg, υπό την προϋπόθεση ότι αντιυπερτασική θεραπεία είναι καλά ανεκτή.	Iib	C	
Δεν συστήνεται έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε εξεταζόμενους με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ.	III	A	265
Ελλείπει αποδεικτικών στοιχείων δεν συστήνεται έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε νεαρά άτομα με μεμονωμένη αύξηση της βραχύνου ΣΑΠ, παρόλα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά	III	A	142

ΠΚ: Παράγοντες κινδύνου, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΒΟΣ: Βλάβη οργάνου στόχου, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος

α Κατηγορία σύστασης, β Επίπεδο απόδειξης

4.3 Στόχος της αρτηριακής πίεσης

4.3.1 Συστάσεις προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ έθεταν δυο στόχους. <140/90 σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, και <130/80 mmHg σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΔ, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος). Πρόσφατα, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συνέστησαν ως στόχο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων ΑΠ <140/80 mmHg για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη⁽⁵⁰⁾. Μια προσεκτική ανασκόπηση των διαθέσιμων στοιχείων⁽²⁶⁵⁾, ωστόσο, οδηγεί σε επανεκτίμηση ορισμένων από τις συστάσεις αυτές⁽¹⁴¹⁾, όπως αναλύεται παρακάτω.

4.3.2 Υπερτασικοί ασθενείς χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου

Η μείωση της ΑΠ <140 mmHg μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Σε αυτό το αποτέλεσμα κατέληξαν τρεις μελέτες^(266,268,269) όταν συνέκριναν δυο ομάδες ασθενών με ΣΑΠ κάτω και πάνω από τα 140 mmHg αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, σε δύο από αυτές τις μελέτες^(268,269) ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ομάδα με τη λιγότερο εντατική αγωγή, ήταν υψηλός (> 20% καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε 10 χρόνια). Επιπλέον μια πρόσφατη υπανάλυση της FEVER έδειξε ότι η μείωση της ΣΑΠ <140 συνοδεύεται από βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου⁽²⁷⁰⁾.

4.3.3 Υπέρταση στους ηλικιωμένους

Σε όλες τις τυχαίοποιημένες μελέτες που αφορούσαν την χορήγηση ανυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους η πτώση της ΑΠ συνοδεύεται από βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης (συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών >80 ετών)⁽²⁸⁷⁾.

Πρέπει να τονιστεί όμως ότι σε όλες τις μελέτες (εκτός από δυο) δεν επιτεύχθηκε ο στόχος ΣΑΠ <140 mmHg⁽²⁶⁵⁾. Επιπλέον, σε δύο πρόσφατες Ιαπωνικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε δύο σκέλη (εντατικής έναντι λιγότερο εντατικής θεραπείας) η μείωση της μέσης συστολικής πίεσης στα 136 και 137 mmHg αντίστοιχα δεν παρουσίασε περισσότερα οφέλη έναντι μείωσης 145 και 142 mmHg αντίστοιχα^(288,289). Αντίθετα στη υπανάλυση της μελέτης FEVER που αφορούσε ηλικιωμένους⁽²⁷⁰⁾ έδειξε μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων μειώνοντας την ΑΠ <140 mmHg (σε σύγκριση με 145mmHg)⁽²⁷⁰⁾.

4.3.4 Υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς

Η αναθεώρηση των οδηγιών το 2009⁽¹⁴¹⁾ μετά από εκτεταμένη ανασκόπηση τυχαίοποιημένων μελετών⁽²⁶⁵⁾ επισήμανε ότι ουσιαστικά δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν την μείωση της ΑΠ <130/80 mmHg σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου).

4.3.4.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Παρά το γεγονός ότι η μείωση της ΑΠ συνδέεται αδιάρρηκτα με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε διαβητικούς ασθενείς^(270,275,290-294), σε καμία από αυτές τις μελέτες, η συστολική πίεση μειώθηκε <130 mmHg. Η μόνη μελέτη με διαβητικούς ασθενείς που επιτεύχθηκαν τιμές ΣΑΠ <130 mmHg, ήταν η μελέτη

ABCD, μια μικρή μελέτη στην οποία τα καρδιαγγειακά συμβάντα (μόνο ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο) δεν ήταν σταθερά μειωμένα⁽²⁷⁴⁾. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη (ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) δεν βρέθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε διαβητικούς των οποίων η συστολική πίεση μειώθηκε κατά μέσο όρο στο 119 mmHg σε σύγκριση με ασθενείς των οποίων η συστολική ΑΠ παρέμεινε στο μέσο όρο των 133 mmHg⁽²⁹⁵⁾.

4.3.4.2 Ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων.

Σε δύο μελέτες ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ^(279,296), η επιθετική μείωση της ΑΠ συνδέθηκε με σημαντική μείωση των ΑΕΕ και γενικότερα των καρδιαγγειακών συμβάντων, δεν επιτεύχθηκαν όμως τιμές ΣΑΠ <130 mmHg. Επιπλέον, σε μια άλλη μεγαλύτερη μελέτη⁽²⁹⁷⁾, όταν συγκρίθηκαν δυο ομάδες βάσει της επιτευχθείσας ΣΑΠ (136 mmHg έναντι 140 mmHg) δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Σε διάφορες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, επιτεύχθηκαν τιμές ΣΑΠ < 130 mmHg μέσω εντατικής αγωγής, τα αποτελέσματα όμως, ήταν αντιφατικά⁽²⁹⁹⁻³⁰²⁾.

4.3.4.3 Νεφρική νόσος

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), με ή χωρίς διαβήτη, δυο είναι οι στόχοι της θεραπείας: 1) πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (η πιο συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ) και 2) πρόληψη ή την καθυστέρηση της περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Δυστυχώς, τα στοιχεία σχετικά με τον στόχο της ΑΠ που πρέπει να επιτευχθεί σε αυτούς τους ασθενείς είναι λιγοστά και συγχέονται μεταξύ της μείωσης της ΑΠ και της δράσης των αναστολέων ΣΡΑΑ⁽³⁰³⁾. Σε τρεις μελέτες που τυχαίοποιήθηκαν ασθενείς με ΧΝΝ (χωρίς διαβήτη) σε δυο ομάδες (1η ομάδα στόχος ΣΑΠ 125-130 mmHg, 2η ομάδα στόχος ΣΑΠ <140 mmHg) δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή το θάνατο⁽³⁰⁴⁻³⁰⁶⁾. Στις δύο από αυτές τις μελέτες, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης, υπήρξε απλά τάση προς χαμηλότερα καρδιαγγειακά συμβάντα στους ασθενείς με εντατικότερη μείωση της ΑΠ, κυρίως σε αυτούς που παρουσίαζαν πρωτεϊνουρία^(307,308). Οι δύο μεγάλες μελέτες σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια δεν είναι κατατοπιστικές για το υποτιθέμενο όφελος της μείωσης της ΣΑΠ κάτω από 130 mmHg καθώς ο μέσος όρος επιτευχθείσας ΣΑΠ στις δύο αυτές ομάδες ήταν 140 mmHg και 143 mmHg αντίστοιχα^(309,310). Σε μελέτη που αφορούσε παιδιά τα οποία τυχαίοποιήθηκαν ανάλογα με τους στόχους της ΑΠ (κάτω ή πάνω από το 50^ο εκατοστημόριο) υπήρξε μείωση στα νεφρικά συμβάντα (eGFR μείωση και τελικού σταδίου νεφρική νόσος)⁽³¹¹⁾, αλλά αυτή η μελέτη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τους ενήλικες. Στην μελέτη ACCORD, οι ασθενείς που κατατάχθηκαν στο σκέλος έντονης μείωσης της ΑΠ (119/67 έναντι 134/73mmHg) παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης eGFR <30 ml/min/ 1.73m² ⁽²⁹⁵⁾. Επιπλέον, διάφορες μεταanalύσεις που εξέτασαν την μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, απέτυχαν να αποδείξουν κάποιο σαφές όφελος όσον αφορά τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα^(312,313).

4.3.5 Η υπόθεση της καμπύλης J και το δόγμα “όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα”

Η αντίληψη ότι όσο χαμηλότερη είναι η επιτευχθείσα ΑΠ τόσο καλύτερη είναι η έκβαση των ασθενών στηρίζεται στην άμεση σχέση μεταξύ της ΑΠ και των καρδιαγγειακών συμβάντων, και αυτό προέκυψε από μια μεγάλη μετα-ανάλυση παρακολούθησης (1 εκατομμύριο εξεταζόμενοι χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη, με μέση παρακολούθηση περίπου 14 χρόνια)⁽³⁾. Βάση αυτής της προσέγγισης, οι ερευνητές υποθέτουν ότι η άμεση σχέση μεταξύ της ΑΠ και των καρδιαγγειακών συμβάντων παρουσιάζεται και όταν η πτώση της ΑΠ προέρχεται από φάρμακα, και τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της μείωσης μπορούν να επεκταθούν και σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλα αυτά, από τη στιγμή που δεν υπάρχουν μελέτες σχεδιασμένες για να εξετάσουν αυτή την προσέγγιση, τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία που να υποστηρίζουν το δόγμα “όσο χαμηλότερη είναι η ΑΠ τόσο καλύτερα” προέρχονται από μεταanalύσεις τυχαίοποιημένων μελετών που δείχνουν ότι η μείωση της ΣΑΠ σε μία μέση τιμή 126 mmHg, σε σύγκριση με 131mmHg, παρουσίασε τα ίδια οφέλη με αναλογική μείωση της ΣΑΠ σε μία μέση τιμή 140mmHg, σε σύγκριση με 145mmHg⁽²⁸¹⁾. Πρόκειται όμως, για αναδρομικές αναλύσεις στις οποίες ο διαχωρισμός των ασθενών σε κατηγορίες ανάλογα με την ΑΠ δεν υπάρχει καθώς η παράμετρος αυτή, δεν είχε σχεδιαστεί στις αρχικές μελέτες. Η υπόθεση της καμπύλης J υποστηρίζει ότι να μην η πτώση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από βελτίωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, πτώση όμως έως ενός σημείου καθότι περαιτέρω μείωση οδηγεί στα αντίθετα ακριβώς αποτελέσματα. Αυτή η υπόθεση είναι αρκετά δημοφιλής για διάφορους λόγους. 1) Η κοινή λογική υποδεικνύει ότι θα πρέπει να υπάρχει ένα κατώτατο όριο της ΑΠ κάτω από το οποίο η επιβίωση είναι μειωμένη, 2) Υπάρχει ένα κατώτατο και ένα ανώτατο όριο αυτορύθμισης της ΑΠ στα διάφορα όργανα το οποίο μπορεί να μεταβληθεί σε περίπτωση αγγειακής νόσου, 3) υπάρχει και η πεποίθηση ότι η αυξημένη ΑΠ αποτελεί αντιροπιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση της αιμάτωσης των οργάνων (η ουσιώδης φύση της υπέρτασης)⁽³¹⁴⁾.

Η σωστή διερεύνηση της υπόθεσης της καμπύλης J απαιτεί την τυχαίοποιημένη σύγκριση ασθενών σε διάφορους στόχους της ΑΠ. Στη μελέτη HOT, οι ερευνητές προσπάθησαν να εξετάσουν αυτήν την υπόθεση αλλά χρησιμοποίησαν μόνο τη διαστολική πίεση ενώ οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου⁽²⁹⁰⁾. Καθότι λοιπόν δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σχεδιασμένες να εξετάσουν αυτήν την υπόθεση, οι διάφοροι ερευνητές προσφεύγουν στις μελέτες παρατήρησης σχετικά με τα αποτελέσματα της επιτευχθείσας ΑΠ⁽³¹⁴⁾. Υπάρχουν όμως αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την ύπαρξη^(316,319) ή μη^(280,290,315) της καμπύλης J ενώ σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε ακόμα και σε ασθενείς με εικονικό φάρμακο^(320,321). Επιπλέον, σε δύο μελέτες που εξέταζαν τη φαρμακευτική μείωση της LDL, παρατήρησαν το φαινόμενο της καμπύλης J, παρόλα αυτά, αυτές οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί για να εξετάσουν αυτό το φαινόμενο^(322,323). Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της καμπύλης J εγείρει σημαντικά ζητήματα, αλλά έχει και προφανείς περιορισμούς: (1) Αλλάζει μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε μελέτη παρατήρησης, (2) Ο αριθμός των ασθενών και των καρδιαγγειακών συμβάντων στα χαμηλότερα επίπεδα της ΑΠ είναι συνήθως πολύ μικρός,

(3) Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ΑΠ είναι συνήθως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου παρά τις στατιστικές διορθώσεις, (4) Το ναδίρ της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ (τιμές κάτω από τις οποίες ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνεται) είναι διαφορετικό από μελέτη σε μελέτη ακόμα και όταν ο αρχικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι παρόμοιος⁽³¹⁴⁾. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η καμπύλη J ισχύει για τα στεφανιαία συμβάντα και όχι για τα ΑΕΕ^(317,318,324-326). Θα πρέπει επιπλέον να εξεταστεί, εάν ο υποκείμενος υψηλός κίνδυνος του ασθενούς είναι περισσότερο σημαντικός από την υπερβολική μείωση της ΑΠ. Αν και η υπόθεση της καμπύλης J, βασίζεται ουσιαστικά σε μεταanalύσεις⁽³²⁷⁾ αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα το οποίο θα πρέπει να διερευνηθεί.

4.3.6 Στοιχεία σχετικά με το στόχο της αρτηριακής πίεσης από μελέτες που εξετάζουν βλάβες στα όργανα στόχους.

Οι μελέτες που χρησιμοποιούν ως τελικό σημείο τη βλάβη σε όργανα στόχους που προκαλείται από την υπέρταση, συνήθως δεν έχουν σημαντική στατιστική δύναμη, και τα δεδομένα που παρουσιάζουν όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα εξαρτώνται από πολλούς παραμέτρους ενώ συνήθως ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες είναι μικρός. Παραδείγματα χάριν, σε μία μελέτη 1100 μη διαβητικών ασθενών που παρακολούθησαν για δυο χρόνια, η ΗΚΓική αξιολόγηση της επίπτωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μειώθηκε στο σκέλος της αυστηρής παρακολούθησης της ΑΠ (132/77mmHg) έναντι του σκέλους με την πιο ελαστική παρακολούθηση (136/79mmHg) με παράλληλη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (αν και υπήρχαν μόνο 40 σκληρά καταληκτικά συμβάντα)⁽³²⁸⁾.

Στη μελέτη ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) οι διαβητικοί ασθενείς με εντατική θεραπεία (έλαβαν ολμεσαρτάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) μείωσαν την εμφάνιση μικρολευκοματινουρίας, αλλά παρουσίασαν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽³²⁹⁾. Επιπλέον, στις μεγάλες μελέτες που εξέτασαν τις βλάβες σε όργανα στόχους αλλά και τις επιπτώσεις αυτών, υπάρχουν διφορούμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα στη μελέτη LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives) η υποχώρηση της ΥΑΚ συσχετιζόταν με την μείωση της ΑΠ με την αγωγή (όσο χαμηλότερη η ΑΠ, τόσο το καλύτερο)⁽³³⁰⁾, στην ίδια όμως μελέτη, τα καρδιαγγειακά συμβάντα παρουσίαζαν καμπύλη J⁽³¹⁹⁾. Στη μελέτη ONTARGET, η επίτευξη χαμηλότερης ΑΠ με το συνδυασμό ραμιπρίλης-τελμισαρτάνης σχετιζόταν με μείωση της πρωτεϊνουρίας, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και παρόμοιο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων⁽³³¹⁾. Η κλινική σημασία της αλλαγής των ΒΟΣ με τη θεραπεία εξετάζεται περαιτέρω στο τμήμα 8.4.

4.3.7 Στόχοι της αρτηριακής πίεσης. Μετρήσεις στο Ιατρείο έναντι περιπατητικής καταγραφής

Δεν υπάρχουν άμεσες ενδείξεις από τυχαίοποιημένες μελέτες έκβασης σχετικά με τους στόχους των μετρήσεων της ΑΠ εκτός Ιατρείου⁽³³²⁾, ενώ υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι οι διαφορές τους με τις μετρήσεις στο ιατρείο δεν είναι τόσο έντονη όταν η ΑΠ ιατρείου μειώνεται αποτελεσματικά⁽³³³⁾. Οι μετρήσεις αυτές θα πρέπει πάντα να αξιολογούνται μαζί με τις μετρήσεις στο Ιατρείο. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η προσαρμογή της αντιυπερτασικής θεραπείας με βάση την 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ ή της καταγραφής στο σπίτι μείωσε την ένταση της θεραπείας, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στις ΒΟΣ⁽³³⁴⁻³³⁶⁾.

Επιπλέον, η μείωση της έντασης της θεραπείας δεν μεταφράστηκε και σε μείωση του κόστους συνολικά⁽³³⁵⁻³³⁶⁾.

4.3.8 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τους στόχους της αρτηριακής πίεσης

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, συστήνεται ΣΑΠ <140mmHg,			
α) σε ασθενείς με χαμηλό-μέτριο κίνδυνο	I	B	266,269,270
β) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη	I	A	270,275,276
γ) σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ ή ΠΙΕ	IIa	B	296, 297
δ) σε ασθενείς με προηγούμενη ΣΝ	IIa	B	141, 265
ε) σε ασθενείς με ΧΝΝ διαβητική ή μη	IIa	B	312, 313
Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς (<80 ετών), με ΣΑΠ ≥160mmHg προτείνεται μείωση της ΣΑΠ σε τιμές μεταξύ 150mmHg και 140mmHg	I	A	265
Σε ηλικιωμένους ασθενείς <80 ετών, σε καλή φυσική κατάσταση, τιμές ΣΑΠ <140mmHg μπορούν να συσταθούν, ενώ στους εύθραυστους ηλικιωμένους ο στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να εξατομικεύεται.	IIb	C	-
Σε υπερτασικούς άνω των 80 ετών και αρχική ΣΑΠ ≥ 160mmHg, συστήνεται μείωση της ΣΑΠ σε τιμές μεταξύ 150mmHg και 140mmHg υπο την προϋπόθεση ότι είναι σε καλή σωματική και διανοητική κατάσταση.	I	B	287
Στόχος της ΔΑΠ <90mmHg θα πρέπει να συνιστάται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς ενώ σε ασθενείς με ΣΔ συστήνεται ΔΑΠ <85mmHg, ΔΑΠ μεταξύ 80mmHg και 85 mmHg είναι ασφαλής και καλά ανεκτή.	I	A	269, 290, 293

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΠΙΕ: Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση.



5. Θεραπευτικές στρατηγικές

5.1 Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές

Οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την πρόληψη της αρτηριακής υπέρτασης. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και στη θεραπεία αλλά δεν θα πρέπει να καθυστερούν την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της ΑΠ με τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές μπορεί να είναι ισοδύναμη ακόμα και με αυτή της μονοθεραπείας⁽³³⁷⁾. Το βασικότερο μειονέκτημά της είναι η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών με την πάροδο του χρόνου. Οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές μπορούν να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν την υπέρταση στους μη-υπερτασικούς, να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν τη φαρμακευτική αγωγή στην υπέρταση σταδίου I, και να συμβάλλουν στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αγωγή, επιτρέποντας τη μείωση του αριθμού και των δόσεων των αντιυπερτασικών φαρμάκων⁽³³⁸⁾. Επιπλέον, εκτός από την μείωση της ΑΠ, συμβάλλουν στον έλεγχο και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα συνιστώμενα μέτρα των υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών που έχουν αποδείξει την ικανότητά τους να μειώσουν την ΑΠ είναι: 1) περιορισμός του αλατιού 2) περιορισμός στην κατανάλωση αλκοόλ 3) υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, καθώς και τροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά 4) μείωση του σωματικού βάρους και συντήρηση και 5) τακτική σωματική άσκηση⁽³³⁹⁾. Συνιστάται επίσης η διακοπή του καπνίσματος όχι μόνο για να βελτιωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, αλλά και επειδή το κάπνισμα έχει μια οξεία υπερτασική δράση που μπορεί να αυξήσει τη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης⁽³⁴⁰⁻³⁴²⁾.

5.1.1 Περιορισμός στην πρόσληψη του αλατιού

Υπάρχουν πλέον πολλά στοιχεία που συνδέουν την πρόσληψη του αλατιού με την αύξηση της ΑΠ αλλά και με την επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την πρόσληψη του αλατιού με την αύξηση της ΑΠ είναι η αύξηση του εξωκυττάρου όγκου αλλά και του αγγειακού τόνου λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού⁽³⁴³⁾. Η συνήθης πρόσληψη αλατιού κυμαίνεται μεταξύ 9 και 12 g / ημέρα στις περισσότερες χώρες. Μείωση της πρόσληψης έως περίπου 5 g / ημέρα μειώνει τη ΣΑΠ (1-2 mmHg) σε νορμοτασικούς, ενώ σε υπερτασικούς ασθενείς τα αποτελέσματα είναι πιο έντονα με μείωση της ΣΑΠ έως και 4-5 mm Hg^(339, 344,345). Η ημερήσια πρόσληψη αλατιού που συστήνεται είναι 5-6 gr. Τα αποτελέσματα του περιορισμού του αλατιού είναι πιο έντονα στη μαύρη φυλή, στους ηλικιωμένους, στους διαβητικούς, και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ή ΧΝΝ στους οποίους ο περιορισμός του αλατιού μπορεί να μειώσει τον αριθμό και τις δόσεις των φαρμάκων^(345,346). Όσον αφορά τα καρδιαγγειακά σύμβαντα και τις διατροφές με περιορισμένη περιεκτικότητα σε αλάτι τα αποτελέσματα είναι ασαφή⁽³⁴⁷⁻³⁵⁰⁾, παρόλο που υπάρχουν μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης (Trials of Hypertension Prevention [TOHP]) που αναφέρουν βελτίωση του κινδύνου⁽³⁵¹⁾, πάντως, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση του νατρίου από υψηλή σε μέτρια πρόσληψη είναι επιβλαβής⁽³⁵²⁾. Η αποτελεσματική μείωση του αλατιού σε ατομικό επίπεδο μπορεί να επιτευχθεί με την παροχή συμβουλών στον ασθενή για την αποφυγή προσθήκης αλατιού και τροφίμων υψηλής



περιεκτικότητας σε αλάτι. Η μείωση της πρόσληψης αλατιού παραμένει σημαντική προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία, αλλά απαιτεί μια κοινή προσπάθεια μεταξύ της βιομηχανίας τροφίμων, των κυβερνήσεων, και του κοινού, δεδομένου ότι το 80% της κατανάλωσης αλατιού αφορά το κρυμμένο αλάτι στις τροφές. Η μείωση του αλατιού κατά τη διαδικασία επεξεργασίας και παρασκευής ψωμιού, κρέατος, τυριού, μαργαρίνης και δημητριακών αναμένεται ότι θα αυξήσει σε μεγάλο ποσοστό την ποιότητα ζωής⁽³⁵³⁾.

5.1.2 Μείωση της υπέρμετρης κατανάλωσης αλκοόλ

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ, με τα επίπεδα της ΑΠ και τον επιπολασμό της υπέρτασης είναι γραμμική. Ενώ η μέτρια κατανάλωση δεν είναι επιβλαβής, η αυξημένη πρόσληψη αυξάνει την ΑΠ αλλά και την επίπτωση ΑΕΕ⁽³⁵⁴⁾. Στην μελέτη PATHS (Prevention and Treatment of Hypertension Study) όπου εξετάστηκαν οι επιπτώσεις ενός προγράμματος μείωσης του αλκοόλ στην ΑΠ, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε 1.2/0.7 mmHg μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ από την ομάδα ελέγχου στο τέλος της 6-μηνιαίας περιόδου⁽³⁵⁵⁾. Μελέτες που να αξιολογούν τον αντίκτυπο της μείωσης του αλκοόλ στα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν έχουν σχεδιαστεί. Οι υπερτασικοί άνδρες που πίνουν αλκοόλ θα πρέπει να περιορίσουν την κατανάλωση και να μην υπερβαίνουν τα 20-30 g αιθανόλης ανά ημέρα, ενώ στις υπερτασικές γυναίκες δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10-20 g αιθανόλης την ημέρα. Η συνολική κατανάλωση αλκοόλ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 140 g ανά εβδομάδα για τους άνδρες και τα 80 g ανά εβδομάδα για τις γυναίκες.

5.1.3 Άλλες διατροφικές αλλαγές

Στους υπερτασικούς ασθενείς, θα πρέπει να συστήνεται διατροφή πλούσια σε λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, διαιτητικές και διαλυτές φυτικές ίνες, δημητριακά ολικής αλέσεως και πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, μειωμένης περιεκτικότητας σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη. Τα φρέσκα φρούτα, επίσης συστήνονται, αν και με προσοχή σε υπέρβαρους ασθενείς, επειδή μερικές φορές η υψηλή περιεκτικότητα τους σε υδατάνθρακες μπορεί να αυξήσει το σωματικό βάρος^(339,356). Η Μεσογειακή δίαιτα έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Μια σειρά από μελέτες και αναλύσεις επισημαίνουν την προστατευτική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά συμβάντα^(357,358). Οι ασθενείς με υπέρταση θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν ψάρι τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα και 300-400 g/ημέρα φρούτα και λαχανικά. Το γάλα σόγιας σε σύγκριση με το αγελαδινό αποβουτυρωμένο γάλα, φαίνεται ότι μειώνει την ΑΠ⁽³⁵⁹⁾. Η δίαιτα θα πρέπει να συνοδεύεται και από άλλες αλλαγές στον τρόπο ζωής. Σε υπερτασικούς ασθενείς όταν συνέκριναν την επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ μιας υγιεινής δίαιτας (DASH) Dietary Approaches to Stop Hypertension σε σχέση με το συνδυασμό της δίαιτας DASH με άσκηση και απώλεια βάρους, οι ασθενείς της τελευταίας ομάδας μείωσαν σημαντικά περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ και της ΥΑΚ⁽³⁶⁰⁾. Όσον αφορά την κατανάλωση του καφέ και την ΑΥ, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι οι περισσότερες από τις διαθέσιμες μελέτες ήταν ανεπαρκώς ποιότητας για να επιτρέψουν μια σταθερή σύσταση υπέρ ή κατά της κατανάλωσης του καφέ⁽³⁶¹⁾.

5.1.4 Απώλεια βάρους

Η υπέρταση σχετίζεται με την υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους ενώ αντίστροφα, η μείωση του σωματικού βάρους ακολουθείται και από πτώση της ΑΠ⁽³⁶²⁾. Όπως προκύπτει από μια μετανάλυση, η μέση μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ με μέση απώλεια βάρους 5,1 kg ήταν 4,4 mmHg και 3,6 mmHg, αντίστοιχα⁽³⁶³⁾. Η μείωση του βάρους θα πρέπει να συστήνεται σε όλους τους υπέρβαρους και παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς για τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, παρόλα αυτά, η σταθεροποίηση του βάρους, μπορεί να αποτελέσει ένα λογικό στόχο για ένα μεγάλο αριθμό ασθενών. Σε ασθενείς με εγκατεστημένες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, μελέτες παρατήρησης αναφέρουν χειρότερη πρόγνωση μετά από απώλεια βάρους, φαινόμενο που ισχύει και για τους ηλικιωμένους. Η διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους (δείκτης μάζας σώματος περίπου 25 kg/m²) και περίμετρος μέσης (<102 εκατοστά για τους άνδρες και <88 εκατοστά για τις γυναίκες) συστήνεται στους μη-υπερτασικούς για την πρόληψη της υπέρτασης και στους υπερτασικούς ασθενείς για να μειώσουν την ΑΠ. Θα πρέπει να επισημανθεί όμως ότι υπάρχει διχογνωμία όσον αφορά τον ιδανικό ΔΜΣ. Σύμφωνα με μία μεγάλη μετανάλυση εξεταζόμενοι με ΔΜΣ 22.5-25 kg/m² παρουσίαζαν χαμηλή θνητότητα, ενώ μία άλλη μεγάλη μετανάλυση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε υπέρβαρα άτομα⁽³⁶⁵⁾. Επιπλέον, η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων αλλά και το προφίλ του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι συστάσεις απώλειας βάρους θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν και διατροφικές συμβουλές όπως και τακτική άσκηση^(366,367). Πολλές φορές τα προγράμματα απώλειας βάρους δεν είναι τόσο επιτυχημένα ενώ οι επιδράσεις τους στην ΑΠ μπορεί να υπερεκτιμηθούν. Επιπλέον, προγράμματα με βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα συχνά δεν διατηρούνται μακροπρόθεσμα. Η απώλεια βάρους μέσω χειρουργικής επέμβασης φαίνεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία⁽³⁶⁸⁾. Οι λεπτομέρειες είναι διαθέσιμες σε ένα πρόσφατο έγγραφο της Ευρωπαϊκής εταιρίας υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής εταιρίας για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας⁽³⁶⁸⁾.

5.1.5 Τακτική σωματική άσκηση

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η τακτική αερόβια σωματική άσκηση μπορεί να είναι επωφελής τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της υπέρτασης καθώς και στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η αεροβική προπόνηση αντοχής μειώνει συνολικά τη συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 3.0/2.4 mmHg, ενώ στους υπερτασικούς ασθενείς αυτή η μείωση μπορεί να φτάσει και τα 6.9/4.9 mmHg⁽³⁶⁹⁾. Επιπλέον, ακόμη και η τακτική σωματική δραστηριότητα χαμηλότερης έντασης και διάρκειας συνδέεται με μείωση 20% περίπου της θνησιμότητας⁽³⁷⁰⁻³⁷¹⁾. Στους υπερτασικούς ασθενείς θα πρέπει να συστήνονται τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης δυναμικής αερόβιας άσκησης (περπάτημα, τρέξιμο, ποδηλασία ή κολύμβηση) για 5-7 ημέρες την εβδομάδα⁽³⁷³⁾. Επιπλέον, και η αναερόβια προπόνηση με διαλλείματα μειώνει την ΑΠ⁽³⁷⁴⁾. Ο αντίκτυπος που έχουν άλλες μορφές άσκησης στην ΑΠ όπως ισομετρικές ασκήσεις αντίστασης (μυϊκή ανάπτυξη δύναμης χωρίς κίνηση) και δυναμική άσκηση αντοχής (ανάπτυξη δύναμης που συνδέεται με κίνηση) έχει αναθεωρηθεί πρόσφατα^(375,376).

Η δυναμική άσκηση αντοχής φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την ΑΠ ενώ βελτιώνει και διάφορες μεταβολικές παραμέτρους. Μπορεί να συστήνεται 2-3 φορές την εβδομάδα. Οι ισομετρικές ασκήσεις δεν συστήνονται ακόμα καθώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα.

5.1.6 Η διακοπή του καπνίσματος

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Αν και το ποσοστό των καπνιστών μειώνεται στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, (στις οποίες η απαγόρευση του καπνίσματος είναι αποτελεσματική) εξακολουθεί να είναι υψηλό σε πολλές περιοχές και ηλικιακές ομάδες, εν μέρει λόγω των ανισοτήτων των προγραμμάτων εκπαίδευσης διακοπής του καπνίσματος⁽³⁷⁷⁾. Και το παθητικό κάπνισμα επιβαρύνει την υγεία⁽³⁷⁸⁾.

Το κάπνισμα προκαλεί μια οξεία αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της ΑΠ, που διαρκεί για περισσότερο από 15 λεπτά μετά κάπνισμα ενός τσιγάρου⁽³⁴⁰⁾, καθώς διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα⁽³⁷⁹⁾. Επιπλέον μεταβάλλει και τα επίπεδα των κατεχολαμινών ενώ απομοιώνει τους τασεοϋποδοχείς⁽³⁷⁹⁻³⁸¹⁾. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, οι καπνιστές (υπερτασικοί χωρίς θεραπεία ή μη υπερτασικοί) παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα 24-ωρης καταγραφής από τους μη καπνιστές^(341,342,382). Δεν έχουν αναφερθεί χρόνιες επιπτώσεις του καπνίσματος στην ΑΠ ιατρείου⁽³⁸³⁾ καθώς δεν φαίνεται να μειώνεται με τη διακοπή του καπνίσματος.

Το κάπνισμα, αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου και η διακοπή του καπνίσματος είναι ίσως το πιο αποτελεσματικό μέτρο των υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων όπως ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική αγγειακή νόσο⁽³⁸⁴⁻³⁸⁶⁾. Είναι ξεκάθαρο ότι η διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να συστήνεται σε όλους τους ασθενείς ενώ το κάπνισμα και η χρήση θα πρέπει να καθορίζεται σε κάθε επίσκεψη στους ασθενείς. Παρόλα αυτά, ακόμα και σε ασθενείς που έχουν κίνητρο, η επιτυχία του προγράμματος διακοπής του καπνίσματος φτάνει (στο 1 έτος) μόνο το 20 - 30%⁽³⁸⁷⁾. Εφόσον κρίνεται αναγκαίο, μπορούν να συσταθούν φάρμακα διακοπής του καπνίσματος, όπως η θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης, η βουπροπιόνη και η βαρενικλίνη. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 36 μελετών που συνέκριναν τα ποσοστά μακροχρόνιας διακοπής του καπνίσματος με βουπροπιόνη έναντι της ομάδας ελέγχου, το ποσοστό επιτυχίας ήταν σχετικά μικρό 1.69 (1.53-1.85)⁽³⁸⁸⁾ ενώ τα στοιχεία για επιπρόσθετη επίδραση της βουπροπιόνης σε θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη ήταν ανεπαρκή⁽³⁸⁹⁾. Η θεραπεία με βαρενικλίνη έδειξε ένα μικρό πλεονέκτημα σε σχέση με τη θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης και τη βουπροπιόνη⁽³⁸⁸⁾ αλλά η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων & Φαρμάκων (FDA) εξέδωσε πρόσφατα μια προειδοποίηση σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της βαρενικλίνης (<http://www.fda.gov/ναρκωτικά/DrugSafety/ucm330367.htm>). Αν και αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά σε διάφορες κλινικές μελέτες, υποχρησιμοποιούνται κυρίως λόγω: ανεπιθύμητων ενεργειών, αντενδείξεων, χαμηλής γενικότερης αποδοχής, του υψηλού κόστους και μη αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά ταμεία. Η πρόληψη των υποτροπών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην καταπολέμηση της εξάρτησης από τη νικοτίνη, αλλά τα υπάρχοντα στοιχεία από διάφορες μελέτες είναι απογοητευτικά⁽³⁸⁸⁾.

Η διατήρηση της θεραπείας με βαρενικλίνη φαίνεται να μπορεί να αποτρέπει την υποτροπή, αλλά μελέτες που αφορούν την παρατεταμένη θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης δεν είναι διαθέσιμες⁽³⁹⁰⁾.

5.1.7 Σύνοψη των συστάσεων για την υιοθέτηση των υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών.

Οι παρακάτω υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές συστήνονται σε όλους τους ασθενείς με υπέρταση για τη μείωση της ΑΠ και / ή τον αριθμό των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^{β,γ}	Επίπεδο ^{δ,ε}	Βιβλιογραφία
Περιορισμό άλατος έως 5 - 6 g / ημέρα	I	A	B	339, 344-346, 351
Μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ σε 20-30 g αιθανόλης την ημέρα στους άνδρες και σε 10-20 g αιθανόλης την ημέρα στις γυναίκες.	I	A	B	339, 354, 355
Αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.	I	A	B	339, 356-358
Μείωση του σωματικού βάρους σε ΔΜΣ 25 kg/m ² και περίμετρο μέσης έως <102 cm στους άνδρες και <88 cm στις γυναίκες εκτός και εάν αντενδείκνυται.	I	A	B	339, 363-365
Τακτική άσκηση, τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας δυναμικής άσκησης, 5 έως 7 ημέρες την εβδομάδα.	I	A	B	339, 369, 373, 376
Σύσταση διακοπής του καπνίσματος και παροχής βοήθειας για την επίτευξη του.	I	A	B	384-386

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ^γ Με βάση την επίδραση στην ΑΠ και / ή στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ^δ βάση μελετών έκβασης.

5.2 Φαρμακευτική αγωγή

5.2.1 Επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων

Στις εκδόσεις των οδηγιών του 2003 και 2007^(1,2) αξιολογήθηκε ένας μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών αντιυπερτασικών φαρμάκων, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα κύρια οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχονται κυρίως από τη μείωση της ΑΠ αυτής καθεαυτής, και είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητες από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Υπάρχουν κάποιες μεταanalύσεις που παρουσιάζουν την ανωτερότητα κάποιων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων έναντι κάποιων άλλων⁽³⁹¹⁻³⁹³⁾ μεγάλες όμως μεταanalύσεις αποδεικνύουν ότι ουσιαστικά, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων αντιυπερτασικών κατηγοριών^(284,394,395).

Συνεπώς, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες επιβεβαιώνουν ότι τα διουρητικά (περιλαμβανόμενα οι θειαζίδες, χλωρθαλιδόνη και ινδαπαμίδη), οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης είναι όλα κατάλληλα για την έναρξη και τη διατήρηση της αντιυπερτασικής θεραπείας είτε ως μονοθεραπεία ή είτε σε συνδυασμό. Ορισμένα θεραπευτικά ζήτηματα που έχουν πρόσφατα προκύψει αναφέρονται εν συντομία παρακάτω.

5.2.1.1 Βήτα-αποκλειστές

Οι λόγοι για τους οποίους οι βήτα-αναστολείς διατηρήθηκαν ως πιθανή επιλογή για την αντιυπερτασική αγωγή συνοψίζονται στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ και αναλύονται περαιτέρω στην αναθεώρηση του 2009⁽¹⁴¹⁾. Σύμφωνα με μία μεταanάλυση του Cochrane^(396,397) (ουσιαστικά αναπαράγει τη μετα-anάλυση του 2006 από την ίδια ομάδα), οι β-αναστολείς υπολείπονται των ανταγωνιστών ασβεστίου (όσον αφορά την πρόληψη της ολικής θνητότητας και των καρδιαγγειακών συμβάντων) αλλά όχι των διουρητικών και των ανταγωνιστών ΣΡΑ. Συγκεκριμένα, υπολείπονται των ανταγωνιστών ασβεστίου και των ανταγωνιστών ΣΡΑ όσον αφορά τα ΑΕΕ, ενώ παρουσιάζονται ισάξια με τα διουρητικά, τους ανταγωνιστές ΣΡΑ, και τους ανταγωνιστές ασβεστίου στην πρόληψη της ΣΝ. Παρόλα αυτά, η μεγάλη μετα-anάλυση από τους Law και συν⁽²⁸⁴⁾ έδειξε ότι η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με βήτα-αποκλειστές i) είναι εξίσου αποτελεσματική στην πρόληψη των στεφανιαίων συμβάντων, με τις άλλες μεγάλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ii) επιπλέον, σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι βήτα-αναστολείς είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Σε μία άλλη μεταanάλυση, παρατηρήθηκε ότι οι β-αποκλειστές και/ή τα διουρητικά ή οι συνδυασμοί τους μειώνουν εξίσου τα καρδιαγγειακά συμβάντα με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων⁽³⁹⁴⁾. Η ελαφρώς χαμηλότερη αποτελεσματικότητα των β-αναστολέων στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου⁽²⁸⁴⁾ έχει αποδοθεί στη μικρότερη μείωση της κεντρικής ΣΑΠ και της της πίεσης σφυγμού^(398,399). Ωστόσο, χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάζουν και οι αΜΕΑ⁽²⁸⁴⁾ αν και αυτά τα φάρμακα, μειώνουν περισσότερο την κεντρική ΑΠ σε σχέση με τους βήτα-αναστολείς⁽³⁹⁸⁾.

Οι β-αποκλειστές, i) φαίνεται να έχουν περισσότερες παρενέργειες (αν και η διαφορά με τα άλλα φάρμακα είναι λιγότερο έντονη στις διπλές τυφλές μελέτες)⁽⁴⁰⁰⁾, ii) φαίνεται να υστερούν κάπως σε σχέση με τους αναστολείς του ΣΡΑ και τους ανταγωνιστές ασβεστίου στην υποχώρηση ή την καθυστέρηση των ΒΟΣ, όπως η ΥΑΚ, το ΙΜΤ, η αορτική σκληρία, και στην αναδιαμόρφωση των αρτηριδίων⁽¹⁴¹⁾. Επιπλέον, οι β-αποκλειστές παρουσιάζουν μια τάση αύξησης του σωματικού βάρους⁽⁴⁰¹⁾.

Επίσης, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διουρητικά, οι β-αποκλειστές διευκολύνουν την εμφάνιση διαβήτη σε ασθενείς με προδιάθεση^(401,402). Αυτό το φαινόμενο μπορεί να έχει υπερτονιστεί καθώς, όλες οι μελέτες με αυτή την κατηγορία φαρμάκων περιορίστηκαν σε ασθενείς χωρίς διαβήτη ή με γλυκόζη <7,0 mmol/L, αγνοώντας το γεγονός ότι σε ένα μη αμελητέο αριθμό ασθενών με διάγνωση ΣΔ κατά την έναρξη της μελέτης, αυτή η διάγνωση, δεν επιβεβαιώνεται στο τέλος της μελέτης, η οποία μειώνει προφανώς το βάρος του επαγόμενου από τη θεραπεία ΣΔ, και εγείρει αμφιβολίες ως προς την ακρίβεια του ορισμού του ΣΔ που χρησιμοποιείται στις παραπάνω αναλύσεις⁽⁴⁰³⁾. Τέλος, ορισμένοι από τους παραδοσιακούς περιορισμούς των βήτα-αποκλειστών, απουσιάζουν από τους νεότερους με αγγειοδιασταλτική δράση όπως η κελπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη, οι οποίοι χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα, και μειώνουν την κεντρική πίεση σφυγμού και την αορτική σκληρία περισσότερο από την ατενολόλη και τη μετοπροπόλη⁽⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶⁾ ενώ επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη λιγότερο από μετοπρολόλη^(407,408).

Επιπλέον η νεμπιβολόλη δεν επιδεινώνει την ανοχή στη γλυκόζη όταν χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη⁽⁴⁰⁹⁾. Η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη έχουν ξεταστεί περισσότερο σε μελέτες ΚΑ παρά σε μελέτες υπέρτασης⁽⁴¹⁰⁾. Τέλος φαίνεται ότι οι β-αποκλειστές σε ασθενείς με ΧΑΠ, όχι μόνο δεν αυξάνουν τις παροξύνσεις αλλά φαίνεται να τις μειώνουν, μειώνοντας και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽⁴¹¹⁾.

5.2.1.2 Διουρητικά

Τα διουρητικά παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιυπερτασικής θεραπείας από την πρώτη έκθεση του JNC (το 1977)⁽⁴¹²⁾ και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (το 1978)⁽⁴¹³⁾, ενώ το 2003 είχαν ταξινομηθεί ως το μόνο πρώτης επιλογής φάρμακο έναρξης θεραπείας της υπέρτασης, σύμφωνα τόσο με τις συστάσεις του JNC-7 και του WHO / ISH (Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης)^(55,264). Στη χρήση των θειαζιδικών διουρητικών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα της μελέτης ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)⁽⁴¹⁴⁾ στην οποία ο συνδυασμός θειαζιδικών διουρητικών με α ΜΕΑ ήταν λιγότερο αποτελεσματικός στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε σχέση με το συνδυασμό αΜΕΑ-ανταγωνιστή ασβεστίου. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης θα συζητηθούν στο τμήμα 5.2.2. Γιατί, δεν υπήρξε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη που να έδειξε σημαντική υπεροχή ενός ανταγωνιστή ασβεστίου σε σύγκριση με διουρητικά.

Κατά καιρούς αναφέρεται ότι σε έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με διουρητικό, θα πρέπει να προτιμάται η χλωροθαλιδόνη ή η ινδαπαμίδη έναντι των θειαζιδικών διουρητικών⁽²⁷¹⁾. Η δήλωση ότι “υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που να επιβεβαιώνουν

το όφελος της αρχικής θεραπείας στην κλινική έκβαση με χαμηλές δόσεις υδροχλωροθειαζιδης⁽²⁷¹⁾ δεν υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα στοιχεία^(332,415). Οι μεταanalύσεις που υποστηρίζουν ότι η υδροχλωροθειαζιδή έχει μικρότερη αντιυπερτασική δράση σε σχέση με τα άλλα διουρητικά^(416,417), εξέτασαν ένα περιορισμένο αριθμό μελετών, και δεν συμπεριέλαβαν μεγάλες μελέτες που να συγκρίνουν τη δράση των διαφόρων διουρητικών μεταξύ τους. Στην μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), όπου συνέκριναν τη χλωροθαλιδόνη με την υδροχλωροθειαζιδή, η σύγκριση δεν πραγματοποιήθηκε με τυχαίοποιημένη ανάθεση και οι δόσεις της χλωροθαλιδόνης ήταν υψηλότερες από αυτές της υδροχλωροθειαζιδης⁽⁴¹⁸⁾. Συνεπώς δεν μπορεί να υπάρχει ακόμα σύσταση προτίμησης ενός διουρητικού έναντι κάποιου άλλου.

Η σπιρονολακτόνη έχει ευεργετική δράση και χρησιμοποιείται στην ΚΑ⁽⁴¹⁹⁾. Αν και ποτέ δεν δοκιμάστηκε στην υπέρταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο τρίτης ή τέταρτης γραμμής (βλ. παράγραφο 6.14) ενώ χρησιμοποιείται και στην θεραπεία ανεντόπιστων περιπτώσεων πρωτοπαθή αλδοστερονισμού. Η επλερονόνη, έχει επίσης δείξει προστατευτική δράση στην ΚΑ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση της σπιρονολακτόνης⁽⁴²⁰⁾.

5.2.1.3 Οι ανταγωνιστές ασβεστίου

Αν και υπήρχε υποψία αύξησης των στεφανιαίων συμβάντων με τη χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου, οι ίδιοι συγγραφείς που είχαν θέσει το ζήτημα κατέληξαν ότι τελικά αυτό δεν ισχύει. Σύμφωνα με κάποιες μεταanalύσεις, αυτή η κατηγορία φαρμάκων φαίνεται να είναι ελαφρώς πιο αποτελεσματική στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου^(284,394,421). Δεν είναι σαφές όμως εάν αυτή η ευεργετική δράση μπορεί να αποδοθεί σε μια προστατευτική επίδραση του φαρμάκου στην κυκλοφορία του εγκεφάλου ή απλά, στον περισσότερο ομοιόμορφο έλεγχο της ΑΠ⁽⁴⁴¹⁾. Το ζήτημα όμως εάν αυτή η κατηγορία φάρμακου είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα διουρητικά, τους β-αποκλειστές και τους αΜΕΑ στην πρόληψη της εμφάνισης της ΚΑ παραμένει ακόμα ανοιχτό. Σύμφωνα με μία μεγάλη μετανάλυση⁽²⁸⁴⁾, οι ανταγωνιστές ασβεστίου μειώνουν την επίπτωση νέας εμφάνισης ΚΑ κατά περίπου 20% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Παρόλα αυτά, όταν συγκρίθηκαν με τους αΜΕΑ, τους β-αποκλειστές και τα διουρητικά ήταν κατώτεροι κατά περίπου 20% (το οποίο σημαίνει 19% αντί για 24% μείωση). Η κατώτερη αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών ασβεστίου όσον αφορά την εμφάνιση της ΚΑ μπορεί να οφείλεται και σε κακό σχεδιασμό των μελετών καθώς οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε ανταγωνιστές ασβεστίου έπρεπε να μη λάβουν ή να αποσύρουν φάρμακα ουσιώδη για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όπως τα διουρητικά, οι β-αποκλειστές και οι αΜΕΑ⁽⁴²²⁾. Σε όλες τις μελέτες στις οποίες ο σχεδιασμός επέτρεπε την ταυτόχρονη χρήση διουρητικών, β-αναστολέων ή αΜΕΑ^(269,299,301,423), οι ανταγωνιστές ασβεστίου δεν ήταν κατώτεροι συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες όσον αφορά την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τους β-αποκλειστές στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηρωμάτωσης των καρωτίδων και στη μείωση της ΥΑΚ σε διάφορες ελεγχόμενες μελέτες (βλέπε παραγράφους 6.11.4 και 6.12.1).

5.2.1.4 Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης

Και οι δύο κατηγορίες είναι μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιυπερτασική θεραπεία. Ορισμένες μετα-analύσεις έδειξαν ότι οι αΜΕΑ μπορεί να υπολείπονται των άλλων κατηγοριών στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου^(284,395,421) ενώ άλλες μεταanalύσεις υποστηρίζουν ότι οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης μπορεί να υπολείπονται των α-ΜΕΑ στην πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου⁽⁴²⁴⁾, ή στην ολική θνητότητα⁽³⁹³⁾. Οι υποθέσεις αυτές όμως αντικρούστηκαν από τα αποτελέσματα της ONTARGET που συνέκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας με αΜΕΑ (ραμιπρίλη) με αυτά της θεραπείας με τον αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (τελμισαρτάνη). (βλ. ενότητα 5.2.2.2). Στην μελέτη ONTARGET φάνηκε ότι η τελμισαρτάνη δεν ήταν στατιστικά κατώτερη από τη ραμιπρίλη όσον αφορά την εμφάνιση μειζόνων καρδιακών συμβάντων, ΑΕΕ και ολικής θνητότητας. Η μελέτη ONTARGET διέψευσε επίσης την υπόθεση της ενεργοποίησης του υποδοχέα PPAR από την τελμισαρτάνη που θα καθιστούσε αυτό το φάρμακο πιο αποτελεσματικό στην πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης του διαβήτη. Η συχνότητα εμφάνισης νέων διαβητικών δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της ραμιπρίλης και της τελμισαρτάνης. Πρόσφατα βάση μίας μετανάλυσης⁽⁴²⁵⁾ τέθηκε η πιθανότητα συσχέτισης των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης με την εμφάνιση καρκίνου παρόλα αυτά, μια μεγάλη μετανάλυση που συμπεριέλαβε όλες τις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που αφορούσαν τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης διεψεύσε αυτό το ενδεχόμενο^(426,427).

5.2.1.5 Οι αναστολείς της ρενίνης

Η αλισκιρένη είναι ένας άμεσος αναστολέας της ρενίνης, και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, η αλισκιρένη ως μονοθεραπεία μειώνει την ΑΠ σε νεότερους και ηλικιωμένους ασθενείς⁽⁴²⁸⁾. Παρουσιάζει μεγαλύτερη αντιυπερτασική δράση όταν συνδυάζεται με θειαζιδικά διουρητικά, με κάποιο άλλο φάρμακο του άξονα ή με ανταγωνιστή ασβεστίου^(429,430) ενώ η παρατεταμένη χορήγηση σε συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στις ΒΟΣ⁽⁴³¹⁾ και μειώνει τα επίπεδα του Β νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα⁽⁴³²⁾.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την επίδραση της Αλισκιρένης στην καρδιαγγειακή και νεφρική νοσηρότητα και θνητότητα. Στη μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints), η χορήγηση αλισκιρένης επιπλέον κάποιου αναστολέα του άξονα ΣΡΑ αποδείχθηκε επιβλαβής καθώς οι ασθενείς υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων του σκέλους της αλισκιρένης παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και νεφρικών επιπλοκών, (νεφρική νόσος τελικού σταδίου και νεφρικός θάνατος), υπερκαλιαιμία και υπότασης και η μελέτη σταμάτησε⁽⁴³³⁾.

Κατά συνέπεια, αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αντενδίδνεται σε αυτές τις ειδικές συνθήκες, κάτι που ισχύει όμως και για τον συνδυασμό αΜΕΑ και αναστολέων του υποδοχέα της αγγειοτασίνης όπως προκύπτει από τη μελέτη ONTARGET⁽³³¹⁾ (βλ. Ενότητα 5.2.2).

Η μελέτη APOLLO (A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People), στην οποία η αλισκιρένη χρησιμοποιήθηκε μόνη της ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά ή αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, επίσης διεκόπη παρά το γεγονός ότι δεν υπήρξαν στοιχεία ότι η αλισκιρένη ήταν επιβλαβής. Έως πρόσφατα, δεν έχει αποδειχτεί κάποιο όφελος από την προσθήκη της αλισκιρένης στην κλασική θεραπεία της ΚΑ⁽⁴³⁴⁾.

5.2.1.6 Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Κεντρικώς δρώντα φάρμακα αλλά και οι αναστολείς των α υποδοχέων είναι επίσης αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιούνται συχνά πλέον σε πολλαπλούς συνδυασμούς φαρμάκων. Η δοξαζοσίνη (αναστολέας των α υποδοχέων), χρησιμοποιήθηκε αρκετές φορές ως θεραπεία τρίτης γραμμής στην μελέτη ASCOT. Αυτά τα φάρμακα θα συζητηθούν περαιτέρω στην ενότητα της ανθεκτικής υπέρτασης (6.14).

5.2.1.7 Αντιυπερτασικά φάρμακα και μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης από επίσκεψη σε επίσκεψη

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε κάθε επίσκεψη σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αγωγή και η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (κυρίως ΑΕΕ) σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, εξετάζεται όλο και συχνότερα⁽⁴³⁵⁾. Σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΝ, η συνέπεια όσον αφορά τον έλεγχο της ΑΠ σε κάθε επίσκεψη, σχετίζεται με μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ανεξάρτητα από το μέσο επίπεδο της ΑΠ⁽⁴³⁶⁾. Ωστόσο, στη μελέτη ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) που εξέτασε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ήπια υπέρταση, η μέση τιμή της ΑΠ των ασθενών υπό αγωγή και όχι τόσο η μεταβολή της ΑΠ ανά επίσκεψη προέβλεπε, τόσο την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των καρωτίδων όσο και τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβάντων⁽⁴³⁷⁾. Η ανάλυση της μελέτης ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), πρότεινε ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ ανά επίσκεψη είναι χαμηλότερη στο συνδυασμό ανταγωνιστή ασβεστίου με αΜΕΑ σε σχέση με το συνδυασμό β-αποκλειστή και διουρητικού⁽⁴³⁸⁾.

Επιπλέον, σύμφωνα με διάφορες μεταanalύσεις, το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο σε ασθενείς υπό αγωγή με των β-αποκλειστές από ό, τι σε ασθενείς υπό αγωγή με άλλες κατηγορίες φαρμάκων⁽⁴³⁹⁻⁴⁴⁰⁾. Ωστόσο τα αληθινά αίτια της μεταβλητότητας αυτής δεν είναι ακόμα ξεκάθαρα (εάν είναι αποτέλεσμα της θεραπείας ή της συμμόρφωσης των ασθενών). Τα διαθέσιμα δεδομένα έως τώρα είναι λιγοστά και η χρήση της μεταβλητότητας της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη^(439,440) προς το παρόν, δεν δικαιολογείται καθώς υπάρχουν αποκλίσεις ακόμα και ανάμεσα σε δύο μετρήσεις^(441,442). Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αξιολογηθεί η κλινική σημασία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης ανά επίσκεψη.

5.2.1.8 Πρέπει να κατατάσσονται τα αντιυπερτασικά φάρμακα κατά σειρά επιλογής;

Είναι πλέον γνωστό ότι: 1) Τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής προέρχονται κυρίως από την πτώση της ΑΠ αυτής καθεαυτής 2) η μείωση των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων είναι παρόμοια σε όλες τις κύριες αντιυπερτασικές κατηγορίες

φαρμάκων 3) η έκβαση σε κάθε ασθενή είναι απρόβλεπτη 4) όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν θετικά και αρνητικά στοιχεία (Πίνακας 14)^(141,443). Είναι προφανές ότι μία κατάταξη για τη γενική χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν θα βασίζεται σε αποδείξεις. Αντί να υπάρχει μία κατάταξη για τη γενικότερη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, η ομάδα εργασίας αποφάσισε να επιβεβαιώσει (με μικρές αλλαγές) τον πίνακα που δημοσιεύθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 ESH / ESC⁽²⁾, με φάρμακα που πρέπει να εξετάζονται σε ειδικές συνθήκες, με βάση το γεγονός ότι ορισμένες κατηγορίες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες στις συγκεκριμένες αυτές συνθήκες ή έχουν δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένους τύπους ΒΟΣ (βλ. Mancía et al. για λεπτομερή στοιχεία)⁽²⁾ (Πίνακας 15). Επιπλέον δεν υπάρχουν στοιχεία που να καθορίζουν την απόφαση επιλογής φαρμάκου ανάλογα με το φύλο ή την ηλικία^(444,445) (εκτός από τη περίπτωση της εγκυμοσύνης). Σε κάθε περίπτωση, οι ιατροί θα πρέπει να προσέχουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς αυτές μειώνουν τη συμμόρφωση, και όταν είναι απαραίτητο, οι δόσεις ή τα φάρμακα θα πρέπει να αλλάζουν ώστε να συνδυαστεί η αποτελεσματικότητα με την ανοχή.

Πίνακας 14: Περιορισμοί και οι πιθανές αντενδείξεις για τη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Φάρμακο	Περιορισμοί	Πιθανές αντενδείξεις
Θειαζιδικά διουρητικά	Ουρική αρθρίτιδα	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη Εγκυμοσύνη Υπερασβεστιαμία Υποκαλιαιμία
Βήτα-αποκλειστές	Άσθμα Κ-κ αποκλεισμός (βαθμού 2 ή 3)	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη Αθλητές ΧΑΠ (Εκτός των αγγειοδιασταλτικών β αποκλειστών)
Ανταγωνιστές ασβεστίου (διϋδροπυριδίνες)		Ταχυαρρυθμίες Καρδιακή ανεπάρκεια
Ανταγωνιστές ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)	Κ-κ αποκλεισμός (βαθμού 2 ή 3) Σημαντική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας Καρδιακή ανεπάρκεια	
αΜΕΑ	Εγκυμοσύνη Αγγειοίδημα Υπερκαλιαιμία Αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας	Πιθανότητα εγκυμοσύνης
Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης	Εγκυμοσύνη Υπερκαλιαιμία Αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας	Πιθανότητα εγκυμοσύνης
Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλτοκορτικοειδών	Οξεία ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30ml/min) Υπερκαλιαιμία	

Κ-κ: Κολποκοιλιακός, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Πίνακας 15: Φάρμακα που προτιμώνται σε συγκεκριμένες νόσους-συνθήκες

Νόσοι - καταστάσεις	Φάρμακα
Ασυμπτωματική ΒΟΣ	
ΥΑΚ	αΜΕΑ, Α/Ασβεστίου, ΑΥΑ
Ασυμπτωματική αθηροσκλήρωση	αΜΕΑ, Α/Ασβεστίου
Μικρολευκωματινουρία	αΜΕΑ, ΑΥΑ
Νεφρική δυσλειτουργία	αΜΕΑ, ΑΥΑ
Κλινική Περίπτωση	
Προηγούμενο ΑΕΕ	Όλα τα φάρμακα
Προηγούμενο Έμφραγμα μυοκαρδίου	β-αναστολείς, αΜΕΑ, ΑΥΑ
Στηθάγχη	β-αναστολείς, Α/Ασβεστίου
Καρδιακή ανεπάρκεια	Διουρητικά, β-αναστολείς, αΜΕΑ, ΑΥΑ, Ανταγωνιστές αλδοστερόνης
Ανεύρυσμα αορτής	β-αναστολείς
Πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής	ΑΥΑ, αΜΕΑ, β-αναστολείς ή Ανταγωνιστές αλδοστερόνης
Κολπική μαρμαρυγή, έλεγχος κοιλιακής συχνότητας	β-αναστολείς, μη-διυδροπυριδίνες
ΤΣΝΝ / πρωτεϊνουρία	αΜΕΑ, ΑΥΑ
Περιφερική αρτηριοπάθεια	αΜΕΑ, Α/Ασβεστίου
Άλλες καταστάσεις	
ΜΣΥ (ηλικιωμένοι)	Διουρητικά, Α/Ασβεστίου
Μεταβολικό σύνδρομο	ΑΥΑ, αΜΕΑ, Α/Ασβεστίου
Σακχαρώδης διαβήτης	αΜΕΑ, ΑΥΑ
Εγκυμοσύνη	Μεθυλντόπα, β-αναστολείς, Α/Ασβεστίου
Μαύρη φυλή	Διουρητικά, Α/Ασβεστίου

ΥΑΚ: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ΒΟΣ: βλάβη οργάνων στόχων, ΤΣΝΝ: τελικού σταδίου νεφρική νόσος, ΜΣΥ: μεμονωμένη συστολική υπέρταση, ΑΥΑ: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, αΜΕΑ: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.

5.2.2 Μονοθεραπεία και συνδυασμένη θεραπεία

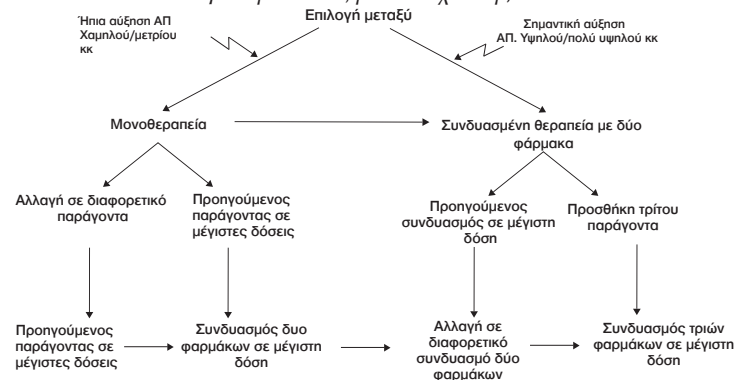
5.2.2.1 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δύο προσεγγίσεων

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2007, ανεξάρτητα από ποιο φάρμακο θα χρησιμοποιηθεί, η μονοθεραπεία μειώνει αποτελεσματικά την ΑΠ μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό υπερτασικών ασθενών, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών θα χρειαστεί τουλάχιστον δυο αντιυπερτασικά φάρμακα για να φτάσουν το στόχο της ΑΠ⁽²⁾.

Ως εκ τούτου, το ζήτημα δεν είναι αν η συνδυασμένη θεραπεία είναι χρήσιμη, αλλά εάν θα πρέπει να προηγείται η μονοθεραπεία, ή αν, και τότε, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να αποτελεί την αρχική προσέγγιση. Χορηγώντας ένα μόνο παράγοντα, μπορούμε να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς θα προκύψουν. Εάν όμως η θεραπεία είναι αναποτελεσματική ή αναζήτηση εναλλακτικής μονοθεραπείας μπορεί να είναι επίπονη και να αποθαρρύνουν τον ασθενή μειώνοντας τη συμμόρφωση. Σύμφωνα με μία μετανάλυση 40 μελετών, ο συνδυασμός δύο παραγόντων από οποιαδήποτε αντιυπερτασική κατηγορία μειώνει πολύ περισσότερο την ΑΠ σε σχέση με την αύξηση της δόσης ενός μόνο φαρμάκου⁽⁴⁴⁶⁾. Τα πλεονεκτήματα της έναρξης με συνδυασμένη αγωγή είναι η ταχύτερη μείωση της ΑΠ σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών (δυναμικά ευεργετικό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου), μεγαλύτερη πιθανότητα της επίτευξης του στόχου σε ασθενείς με υψηλές τιμές ΑΠ, και καλύτερη συμμόρφωση. Μάλιστα, μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό διακοπής της αγωγής σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία⁽⁴⁴⁷⁾.

Επιπλέον στη συνδυασμένη αγωγή τα φάρμακα δρουν συνεργικά, με μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ και λιγότερες παρενέργειες. Το μειονέκτημα της έναρξης συνδυασμένης αγωγής είναι ότι ένα από τα φάρμακα μπορεί να είναι αναποτελεσματικό. Σε γενικές γραμμές, επιβεβαιώνεται η πρόταση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2007⁽²⁾ ότι πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης συνδυασμένης αγωγής σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή σε ασθενείς με υψηλές τιμές ΑΠ. Κατά την έναρξη της αγωγής (μονοθεραπεία ή συνδυασμός) ανάλογα με την απόκριση της ΑΠ στη αγωγή και εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος η δόση του/των φαρμάκων μπορεί να αυξηθεί. Αν ο στόχος δεν επιτυγχάνεται με συνδυασμένη θεραπεία δύο φαρμάκων στη μέγιστη δόση, ο συνδυασμός αυτός μπορεί να αλλάξει ή να προστεθεί και τρίτος παράγοντας. Ωστόσο, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, η προσθήκη φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή στα αποτελέσματα, οποιοδήποτε φάρμακο αναποτελεσματικό ή ελάχιστα αποτελεσματικό θα πρέπει να αντικατασταθεί παρά να διατηρείται και να προστίθεται απλά ένα άλλο φάρμακο (Εικ 3).

Σχήμα 3. Μονοθεραπεία έναντι συνδυασμένης αγωγής για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ.



5.2.2.2 Προτιμώμενοι συνδυασμοί φαρμάκων

Μόνο έμμεσα διαθέσιμα στοιχεία υπάρχουν από τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων με τη συνδυασμένη θεραπεία. Από τις τυχαιοποιημένες μελέτες με σταθερό αντιυπερτασικό συνδυασμό, μόνο τρεις χρησιμοποίησαν συστηματικά ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δύο φαρμάκων σε τουλάχιστον ένα σκέλος: Στην μελέτη ADVANCE⁽²⁷⁶⁾ όπου τυχαιοποίησαν ασθενείς σε σταθερό συνδυασμό αΜΕΑ και διουρητικού και σε εικονικό φάρμακο, (στην κορυφή της προϋπάρχουσας αγωγής), στη μελέτη FEVER⁽²⁶⁹⁾ όπου συνέκριναν το σταθερό συνδυασμό Α/Ασβεστίου με διουρητικό έναντι διουρητικού και εικονικού φαρμάκου, και στη μελέτη ACCOMPLISH⁽⁴¹⁴⁾ όπου συνέκριναν το σταθερό συνδυασμό αΜΕΑ και διουρητικού έναντι του ίδιου αΜΕΑ σε συνδυασμό με Α/Ασβεστίου. Σε όλες τις άλλες μελέτες, η θεραπεία ξεκινούσε ως μονοθεραπεία και ακολουθούσε η προσθήκη κάποιου άλλου παράγοντα (και μερικές φορές περισσότερα από ένα φάρμακο). Σε κάποιες άλλες μελέτες την επιλογή του δεύτερου φαρμάκου την καθόριζε ο ερευνητής (πχ, ALLHAT⁽⁴⁴⁸⁾).

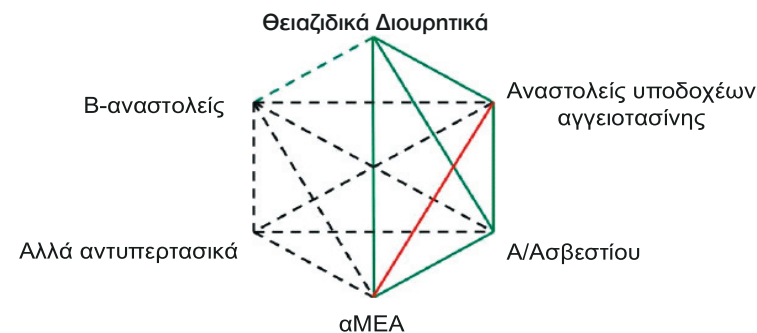
Στον πίνακα 16 βλέπουμε ότι με εξαίρεση ενός Α/Ασβεστίου και ενός αναστολέα της αγγειοτασίνης (δεν χρησιμοποιήθηκαν ποτέ συστηματικά σε μελέτη έκβασης), πρακτικά όλοι οι συνδυασμοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με εικονικό φάρμακο με σημαντικά οφέλη^(269,276,287,296,449-454). Σε μελέτες που συνέκριναν διαφορετικά σχήματα, δεν παρουσιάστηκαν ουσιαστικά μεγάλες διαφορές στα οφέλη^(186,445,448,455,456,458-461), με εξαίρεση δυο μελέτες στις οποίες ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών έλαβαν σταθερό συνδυασμό ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-διουρητικό⁽⁴²³⁾ ή ανταγωνιστή ασβεστίου-αΜΕΑ⁽⁴⁵⁷⁾ και φάνηκε ότι και οι δύο αυτοί συνδυασμοί ήταν ανώτεροι από το συνδυασμό βήτα-αναστολέα-διουρητικού όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Ένας συνδυασμός βήτα-αναστολέα-διουρητικού ήταν εξίσου αποτελεσματικός με άλλους συνδυασμούς σε πολλές άλλες μελέτες^(448,455,460,461), και πιο αποτελεσματικός από το εικονικό φάρμακο σε τρεις μελέτες^(449,453,454). Ωστόσο, ο συνδυασμός β-αναστολέα-διουρητικού προκάλεσε περισσότερες περιπτώσεις νέας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε ευπαθή άτομα σε σύγκριση με άλλους συνδυασμούς⁽⁴⁶²⁾.

Πίνακας 16 Συνδυασμοί ανυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες

Μελέτη	Σύγκριση	Τύπος των ασθενών	ΣΑΠ	Αποτελέσματα
αΜΕΑ/Διουρητικά				
PROGRESS ²⁹⁶ ADVANCE ²⁷⁶ HYVET ²⁸⁷ CAPP ⁴⁵⁵	Εικονικό Εικονικό Εικονικό BB+Δ	ΑΕΕ/ΠΙΕ ΣΔ ΑΥ > 80 έτη ΑΥ	-9 -5.6 -15 +3	-28% ΑΕΕ (P < 0.001) -9% μικρο μακρο συμβάντα (ρ=0.04) -34% κκ συμβάντα (P < 0.001) +5% κκ συμβάντα (NS)
ΑΥΑ/ Διουρητικά				
SCOPE ⁴⁵⁰ LIFE ⁴⁵⁷	Δ + Εικονικό BB+Δ	ΑΥ> 70 έτη ΑΥ+ΥΑΚ	-3.2 -1	-28% μη θανατηφόρα ΑΕΕ (P = 0.04) -26% ΑΕΕ (P < 0.001)
ΑΑ/Διουρητικό				
FEVER ²⁶⁹ ELSA ¹⁸⁶ CONVINCE ⁴⁵⁸ VALUE ⁴⁵⁶	Δ + Εικονικό BB+Δ BB+Δ ΑΥΑ+Δ	ΑΥ ΑΥ ΑΥ Υψηλού ΚΚ	-4 0 0 -2.2	-27% ΚΚ συμβάντα (P < 0.001) NS διαφορά NS διαφορά -3% κκ συμβάντα (P=NS)
αΜΕΑ/ΑΑ				
SystEur ⁴⁵¹ SystChina ⁴⁵² NORDIL ⁴⁶¹ INVEST ⁴⁵⁹ ASCOT ⁴²³ ACCOMPLISH ⁴¹⁴	Εικονικό Εικονικό BB+Δ BB+Δ BB+Δ αΜΕΑ+Δ	Ηλικιωμένοι ΜΣΥ Ηλικιωμένοι ΜΣΥ ΑΥ ΑΥ + ΣΝ ΑΥ + ΠΚ ΑΥ + ΠΚ	-10 -9 +3 0 -3 -1	-31% κκ συμβάντα -37% κκ συμβάντα (P<0.04) NS διαφορά NS διαφορά -16% κκ συμβάντα (P < 0.001) -21% κκ συμβάντα (P < 0.001)
BB/ Διουρητικό				
Coope & Warrender ⁴⁵³ SHEP ⁴⁴⁹ STOP ⁴⁵⁴ STOP 2 ⁴⁶⁰ CAPP ⁴⁵⁵ LIFE ⁴⁵⁷ ALLHAT ⁴⁴⁸ CONVINCE ⁴⁵⁸ INVEST ⁴⁵⁹ ASCOT ⁴²³	Εικονικό Εικονικό Εικονικό αΜΕΑ ή ΑΑ αΜΕΑ+Δ ΑΥΑ+Δ αΜΕΑ+BB ΑΑ+Δ αΜΕΑ αΜΕΑ	Ηλικιωμένοι ΑΥ Ηλικιωμένοι ΜΣΥ ΑΥ Ηλικιωμένοι ΑΥ ΑΥ ΑΥ + ΥΑΚ ΑΥ + ΠΚ ΑΥ + ΠΚ ΑΥ + ΣΝ ΑΥ + ΠΚ	-18 -13 -23 0 -3 +1 -2 0 0 +3	42% ΑΕΕ (P<0.03) 36% ΑΕΕ (P < 0.001) -40% κκ συμβάντα (P=0.03) NS διαφορά -5% κκ συμβάντα (P=NS) +26% ΑΕΕ (P < 0.001) NS διαφορά NS διαφορά NS διαφορά + 16% κκ συμβάντα (P < 0.001)
Συνδυασμοί δύο φαρμάκων του άξονα ONTARGET ⁴⁶³ ALTITUDE ⁴³³	αΜΕΑ ΑΥΑ αΜΕΑ ΑΥΑ	Υψηλού ΚΚ Υψηλού ΚΚ		Αύξηση νεφρικών συμβάντων

ΚΚ: καρδιαγγειακός κίνδυνος, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό, ΜΣΥ: μεμονωμένη συστολική υπέρταση, ΠΚ: παράγοντας κινδύνου, NS: μη στατιστικά σημαντικά, ΥΑΚ: Υπέρταση αριστερής κοιλίας, ΠΙΕ: Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου, ΑΥΑ: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, ΑΑ: Ανταγωνιστές Ασβεστίου, Δ: Διουρητικό, BB: β-αποκλειστές.

Η μόνη μελέτη που συνέκρινε δύο συνδυασμούς ήταν η μελέτη ACCOMPLISH⁽⁴¹⁴⁾ στην οποία φάνηκε υπεροχή του συνδυασμού αΜΕΑ/Α Ασβεστίου έναντι του συνδυασμού αΜΕΑ/διουρητικού. Αυτά τα αποτελέσματα όμως χρήζουν επιβεβαίωσης από άλλες μελέτες καθώς στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί έως τώρα δεν είχε φανεί στο παρελθόν υπεροχή των Α/ασβεστίου έναντι των διουρητικών. Παρόλα αυτά, θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και η πιθανότητα, η ανωτερότητα του συνδυασμού αΜΕΑ/Α ασβεστίου να οφείλεται σε μεγαλύτερη μείωση της κεντρικής ΑΠ^(398,399,464). Ο μόνος συνδυασμός που δεν συστήνεται είναι αυτός μεταξύ φαρμάκων του άξονα ΣΡΑ καθότι στη μελέτη ONTARGET^(331,463) φάνηκε ότι ο συνδυασμός α ΜΕΑ με αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση περιπτώσεων τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (ΤΣΝΝ), κάτι που επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης ALTITUDE σε διαβητικούς ασθενείς⁽⁴³³⁾. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα λόγω αύξησης των περιπτώσεων ΤΣΝΝ και ΑΕΕ στο σκέλος που προστέθηκε ο αναστολέας ρενίνης αλισκιρένη σε προϋπάρχουσα θεραπεία με α ΜΕΑ ή αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η ΑΠ δεν παρακολουθούταν στενά. Οι περισσότεροι σταθεροί συνδυασμοί που χρησιμοποιούνται αναφέρονται στο σχήμα 4.



Σχήμα 4. Πιθανοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων. Πράσινες συνεχείς γραμμές: Επιθυμητός συνδυασμός, Πράσινη διακεκομμένη γραμμή: χρήσιμος συνδυασμός (με κάποιους περιορισμούς), Μαύρες διακεκομμένες γραμμές: δυνατό, αλλά όχι καλά-δοκιμασμένος συνδυασμός, Κόκκινη συνεχής γραμμή: Δεν συστήνεται ο συνδυασμός. Μόνο διϋδροπυριδίνες μπορούν να συνδυαστούν με βήτα-αναστολείς.

5.2.2.3 Σταθεροί συνδυασμοί

Όπως και στις προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές, συστήνεται η χρήση σταθερών συνδυασμών δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων, διότι η μείωση του αριθμού των χαπιών βελτιώνει τη συμμόρφωση η οποία είναι δυστυχώς χαμηλή στην υπέρταση και αυξάνει το ποσοστό ελέγχου της ΑΠ^(465, 466). Αυτή η προσέγγιση διευκολύνεται από την διαθεσιμότητα διαφόρων συνδυασμών σταθερών δόσεων επιτρέποντας να αυξηθεί η δόση του ενός φαρμάκου ανεξάρτητα από το άλλο. Επιπλέον ενδιαφέρον παρουσιάζει και το “πολύ-χάπι” (poly pill: σταθερής δόσης συνδυασμός πολλών αντιυπερτασικών φαρμάκων με στατίνη και χαμηλή δόση ασπιρίνης), με το σκεπτικό ότι

οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά και δυσλιπιδαιμία και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο^(12,13). Μία μελέτη έδειξε ότι συνδυάζοντας σε αυτό το χάπι διαφορετικούς παράγοντες, η δράση τους διατηρείται⁽⁴⁶⁷⁾. Η απλούστευση της θεραπείας σε ένα χάπι, θα μπορούσε να δικαιολογηθεί εάν κάθε παράγοντας που περιέχεται στο χάπι συστήνεται για τον συγκεκριμένο ασθενή⁽¹⁴¹⁾.

5.2.3 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με τις στρατηγικές θεραπείας και επιλογής φαρμάκων

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Διουρητικά (περιλαμβάνονται οι θειαζίδες, χλωρθαλιδόνη και ινδαπαμίδα), β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης είναι όλα κατάλληλα για την έναρξη και τη διατήρηση της αντιυπερτασικής αγωγής είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς μεταξύ τους.	I	A	284, 332
Ορισμένοι παράγοντες θα πρέπει να προτιμούνται σε συγκεκριμένες συνθήκες, καθώς χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες σε αυτές τις συνθήκες, ή διότι ήταν περισσότερο αποτελεσματικά σε συγκεκριμένους τύπους ΒΟΣ (βλ. Πίνακα 15)	IIa	C	-
Η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με συνδυασμένη αγωγή δύο φαρμάκων μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς υψηλού κκ ή με σημαντικά υψηλή ΑΠ.	IIb	C	-
Ο συνδυασμός δύο ανταγωνιστών του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης δεν συστήνεται και θα πρέπει να αποθαρρύνονται.	III	A	331, 433, 463
Όλοι οι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζονται, ωστόσο, οι συνδυασμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μελέτες προτιμούνται	IIa	C	-
Μπορεί να συσταθεί και ευνοείται η χρήση σταθερών συνδυασμών δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα μόνο δισκίο, διότι η μείωση του αριθμού των χαπιών βελτιώνει τη συμμόρφωση η οποία είναι χαμηλή σε ασθενείς με υπέρταση.	IIb	B	465

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΚΚ: καρδιαγγειακός κίνδυνος



6. Η θεραπευτική στρατηγική σε ειδικές καταστάσεις

6.1 Υπέρταση της λευκής μπλούζας

Αν θεωρηθεί ότι τα αποδεικτικά στοιχεία που ευνοούν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 είναι ελάχιστα (βλέπε τμήμα 4.2.3), τα αποδεικτικά στοιχεία που αφορούν ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας είναι ακόμα λιγότερα. Δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη μελέτη που να διερευνά την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στα καρδιαγγειακά συμβάντα σε εξεταζόμενους με υπέρταση της λευκής μπλούζας. Οι πληροφορίες που υπάρχουν προέρχονται από την υπανάλυση της μελέτης SYSTEUR (Systolic Hypertension in Europe) η οποία και κατέληξε στο ότι η αντιυπερτασική αγωγή μειώνει λιγότερο την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ αλλά και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας έναντι των υπερτασικών ασθενών που δεν παρουσιάζουν αυτό το φαινόμενο⁽⁴⁶⁸⁾.

Οι σκέψεις που ακολουθούν μπορούν να βοηθήσουν στον προσανατολισμό της θεραπευτικής απόφασης σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Τα άτομα με υπέρταση της λευκής μπλούζας παρουσιάζουν συχνά και άλλους παράγοντες κινδύνου όπως και ασυμπτωματική ΒΟΣ (βλ. Ενότητα 3.1.3), η παρουσία των οποίων αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στα άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υπέρταση της λευκής μπλούζας, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, επιπρόσθετα των υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών. Επιπλέον, τόσο οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές όσο και η φαρμακευτική αγωγή θα μπορούσε να εξεταστεί, όταν οι ικανοποιητικές τιμές 24-ωρης καταγραφής της ΑΠ συνοδεύονται από αυξημένες τιμές ΑΠ στο σπίτι (ή το αντίστροφο), καθώς αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται επίσης από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽¹⁰⁵⁾. Εάν απουσιάζουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαμε να περιοριστούμε μόνο στις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές υπό την προϋπόθεση της στενής παρακολούθησης των ασθενών αυτών (βλέπε ενότητα 3.1.3). Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι, λόγω του υψηλού επιπολασμού της (ιδίως σε ήπια και μέτρια υπέρταση), η υπέρταση της λευκής μπλούζας εκπροσωπείται στις διάφορες μελέτες αντιυπερτασικών φαρμάκων που καθιέρωσαν τη μείωση της ΑΠ ιατρείου, ως καθοδήγηση για τη θεραπεία. Οι συστάσεις σχετικά με τις στρατηγικές θεραπείας της υπέρτασης της λευκής μπλούζας αναφέρονται παρακάτω.

6.2 Συγκαλυμμένη υπέρταση

Η διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης δεν είναι συχνή καθώς ο ασθενής με ικανοποιητική πίεση στο Ιατρείο δύσκολα θα προχωρήσει σε μετρήσεις της ΑΠ εκτός Ιατρείου. Όταν όμως διαπιστωθεί αυτή η κατάσταση ο ασθενής θα πρέπει να προβεί σε υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και ενδεχομένως και σε έναρξη αγωγής (ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ και τους παράγοντες κινδύνου) καθώς και αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάλογο με αυτόν της υπέρτασης ιατρείου και εκτός ιατρείου^(109,112,117,469). Τόσο κατά τη στιγμή της απόφασης της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στους

μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και στις ΒΟΣ καθότι η επίπτωση τους είναι συχνή σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση. Η αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να διερευνηθεί με μετρήσεις της ΑΠ εκτός Ιατρείου (24-ωρη καταγραφή, μέτρηση ΑΠ στο σπίτι).

6.2.1 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό της συγκαλυμμένης υπέρτασης και της υπέρτασης της λευκής μπλούζας

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β
Σε ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να περιοριστεί στις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.	IIa	C
Σε ασθενείς με υπέρταση της λευκής μπλούζας και υψηλό κκ, λόγω μεταβολικών διαταραχών ή ασυμπτωματικής ΒΟΣ, εκτός από τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές θα μπορούσε να εξεταστεί και η φαρμακευτική αγωγή.	IIb	C
Σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών αλλά και η φαρμακευτική αγωγή καθώς αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό κκ κίνδυνο ανάλογο με αυτόν της υπέρτασης Ιατρείου και εκτός Ιατρείου.	IIa	C

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, κκ: καρδιαγγειακός κίνδυνος

6.3 Ηλικιωμένοι

Στις προηγούμενες παραγράφους (4.2.5 και 4.3.3), επισημάνθηκε ότι η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής στους ηλικιωμένους, περιορίζεται σε ασθενείς με αρχική ΣΑΠ >160 mmHg, με στόχο ΣΑΠ <150 mmHg. Η σύσταση μείωσης της ΣΑΠ σε επίπεδα <150mmHg σε ηλικιωμένα άτομα με συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg είναι τεκμηριωμένη. Παρόλα αυτά, σε ηλικιωμένα άτομα ηλικίας <80 έτη, θα μπορούσε να εξεταστεί η έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε τιμές ΣΑΠ >140 mmHg αποσκοπώντας επίπεδα ΣΑΠ <140 mmHg, εάν τα άτομα είναι σε καλή φυσική κατάσταση και η θεραπεία είναι καλά ανεκτή. Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να εξετάζουν τα αποτελέσματα της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς >80 ετών. Στη μελέτη HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial⁽²⁸⁷⁾), όπου συνέκριναν τη χορήγηση ινδαπαμίδης και όπου χρειαζόταν την προσθήκη περινδοπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου, τα καρδιαγγειακά συμβάντα και η ολική θνητότητα μειώθηκαν σημαντικά στο σκέλος της θεραπείας. Η αγωγή σε αυτήν την μελέτη ξεκινούσε εάν η ΣΑΠ ήταν >160 mmHg με στόχο ΣΑΠ <150 mmHg (μέση επιτευχθείσα ΣΑΠ 144mmHg). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι συμμετέχοντες στην μελέτη αυτή ήταν σε αρκετά καλή φυσική και διανοητική κατάσταση, ενώ αποκλείστηκαν από τη μελέτη ευπαθείς και σε κακή διανοητική κατάσταση ασθενείς, όπως επίσης και ασθενείς με ορθοστατική υπόταση. Αυτές όμως είναι καταστάσεις συχνές στους >80 ετών ασθενείς και θα πρέπει να το λάβουμε υπόψη.

Επιπλέον, η διάρκεια παρακολούθησης ήταν σχετικά μικρή (μέσος όρος 1,5 χρόνια), καθώς η μελέτη διακόπηκε πρόωρα. Στις διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες που εξέτασαν το αποτέλεσμα της αντιυπερτασικής αγωγής στους ηλικιωμένους, χρησιμοποίησαν πρακτικά όλες τις κύριες αντιυπερτασικές ομάδες τα διουρητικά^(287,449,454,470,471) τους β-αποκλειστές^(453,454), τους ανταγωνιστές ασβεστίου^(451,452,460), τους αΜΕΑ⁽⁴⁶⁰⁾, και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης⁽⁴⁵⁰⁾. Με σημαντικά οφέλη όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Μόνο τρεις μελέτες εξέτασαν τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους με μεμονωμένη συστολική υπέρταση χορηγώντας Α/Ασβεστίου^(451,452) ή διουρητικά⁽⁴⁴⁹⁾. Επιπλέον σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση, όλες οι κύριες αντιυπερτασικές ομάδες, αποδείχτηκαν ουσιαστικά ισάξιες στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στους νεότερους αλλά και στους ηλικιωμένους⁽⁴⁴⁴⁾.

6.3.1 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό των ηλικιωμένων με ΑΥ.

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Η σύσταση μείωσης της ΣΑΠ μεταξύ 140-150mmHg σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΑΠ ≥ 160mmHg είναι ισχυρά τεκμηριωμένη.	I	A	141, 265
Σε ηλικιωμένους <80 ετών, θα μπορούσε να εξεταστεί έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής με τιμές ΣΑΠ ≥ 140 mmHg, με στόχο ΣΑΠ < 140 mmHg, εάν οι ασθενείς είναι σε καλή φυσική κατάσταση και η θεραπεία είναι καλά ανεκτή.	IIb	C	-
Συνιστάται, έναρξη αγωγής σε υπερτασικούς >80 ετών εάν η ΣΑΠ ≥ 160 mmHg, με στόχο ΣΑΠ 150-140mmHg υπό την προϋπόθεση ότι είναι σε καλή σωματική και διανοητική κατάσταση.	I	B	287
Σε ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς η απόφαση της αντιυπερτασικής θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται στην παρακολούθηση των κλινικών αποτελεσμάτων της θεραπείας	I	C	-
Δεν θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η αντιυπερτασική αγωγή σε έναν ογδοντάχρονο εάν αυτή είναι καλά ανεκτή.	IIa	C	-
Στους ηλικιωμένους ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλες οι κύριες αντιυπερτασικές ομάδες ενώ σε αυτούς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση προτιμούνται οι Α/Ασβεστίου και τα διουρητικά.	I	A	444, 449, 451, 452

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης

6.4 Νέοι ενήλικες

Σε νέους ενήλικες με μέτρια αύξηση της ΑΠ είναι αρκετά δύσκολο να υπάρξουν συστάσεις που βασίζονται σε στοιχεία από μελέτες δεδομένου ότι τα αποτελέσματα καθυστερούν για μια περίοδο αρκετών ετών. Σύμφωνα με μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία και συμπεριέλαβε 1,2 εκατομμύρια άτομα μέσης ηλικίας 18.4 ετών, κατά τη διάρκεια της στρατιωτικής εξέτασης στην στράτευση και παρακολουθήθηκαν για περίπου 24 χρόνια⁽⁴⁷²⁾, η συσχέτιση της ΣΑΠ με την ολική θνητότητα παρουσίαζε σχήμα U με το ναδίρ να βρίσκεται περίπου στα 130 mmHg, ενώ η συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν συνεχής (όσο υψηλότερη η ΣΑΠ τόσο περισσότερα τα συμβάντα). Σε αυτούς τους εξεταζόμενους η συσχέτιση της ΔΑΠ με την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα ήταν ακόμα ισχυρότερη από τη ΣΑΠ (σε αυτές τις ηλικίες η σκληρότητα των αγγείων είναι χαμηλή) με εμφανές όριο περίπου τα 90 mmHg. Περίπου το 20% της συνολικής θνησιμότητας σε αυτούς τους νέους άνδρες θα μπορούσε να εξηγηθεί και από την υψηλή ΔΑΠ. Παρόλο που δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για τα οφέλη της αντυπερτασικής θεραπείας σε αυτές τις ηλικίες θεωρείται συνετή η έναρξη θεραπειάς με στόχο ΑΠ <140/90 mmHg. Η προσέγγιση μπορεί να είναι διαφορετική εάν μόνο η ΣΑΠ είναι αυξημένη και τα επίπεδα της ΔΑΠ είναι <90mmHg. Όπως αναφέρθηκε στις παραγράφους 3.1.6 και 4.2.4 τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μερικές φορές φυσιολογική κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και θα μπορούσαν να παρακολουθηθούν και να ακολουθήσουν μόνο υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές.

6.5 Γυναίκες

Στις τυχαίοποιημένες μελέτες περίπου το 44%⁽⁴⁷³⁾ είναι γυναίκες αλλά συγκεκριμένα αποτελέσματα σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάντα και το φύλο αναφέρονται μόνο στο 24% των μελετών^(474,475). Σε μία υπανάλυση βασισμένη στο φύλο που αφορούσε 31 τυχαίοποιημένες μελέτες, βρέθηκε παρόμοια μείωση της ΑΠ αλλά και οφέλη, και στα δυο φύλα σε όλες τις κύριες αντιυπερτασικές ομάδες⁽⁴⁴⁵⁾. Στις γόνιμες γυναίκες η αλσικιρένη θα πρέπει να αποφεύγεται όπως επίσης οι αΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, λόγω των πιθανών τερατογόνων δράσεων, αν και για την περίπτωση της αλσικιρένης, δεν έχει υπάρξει κάποιο περιστατικό έκθεσης αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

6.5.1 Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών συνδέεται με αύξηση της ΑΠ και της επίπτωσης της ΑΥ και αφορά περίπου το 5% των χρηστών^(476,477). Αυτές όμως οι μελέτες αφορούν κυρίως παλαιότερα αντισυλληπτικά υψηλότερης περιεκτικότητας οιστρογόνων σε σχέση με αυτά που χρησιμοποιούνται σήμερα, (που περιέχουν <50 mg οιστρογόνα και κυμαίνονται συνήθως στα 20-35 mg οιστραδιόλης και χαμηλή δόση δεύτερης ή τρίτης γενιάς προγεστίνες). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ μειώνεται όμως γρήγορα με τη διακοπή των αντισυλληπτικών, ενώ τα άτομα που έχουν λάβει στο παρελθόν αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν μόνο μια μικρή αύξηση της επίπτωσης της ΑΥ⁽²⁾. Στη μελέτη PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage

Disease⁽⁴⁷⁸⁾ στην οποία αξιολογήθηκαν ξεχωριστά αντισυλληπτικά 2ης και 3ης γενιάς, παρατηρήθηκε μία αρχική αύξηση της αλβουμινουρίας με την έναρξη των φαρμάκων αυτών η οποία όμως επανήλθε στα πρώιμα επίπεδα με τη διακοπή της αγωγής. Η δροσπιρενόνη, μια νεότερη προγεστίνη με αντιαλλτοκορτικοειδή διουρητική δράση, σε συνδυασμό με αιθινυλ οιστραδιόλη σε διάφορες δόσεις, φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα τη ΣΑΠ περίπου 1-4 mmHg⁽⁴⁷⁹⁾, αλλά σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής από ότι η λεβονοργεστρέλη (2ης γενιάς συνθετικής προγεσταγόνης⁽⁴⁸⁰⁾). Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της λήψης των αντισυλληπτικών με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παλαιότερες προοπτικές μελέτες έδειχναν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που ελάμβαναν αντισυλληπτικά και κυρίως στις καπνίστριες ή πρώην καπνίστριες⁽⁴⁸¹⁾. Επιπλέον δύο μελέτες με νεότερα αντισυλληπτικά (2ης και 3ης γενιάς) έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα^(482,483). Σε μια μεγάλης κλίμακας Σουηδική προοπτική μελέτη στην οποία το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ελάμβανε χαμηλές δόσεις οιστρογόνων ή 2ης και 3ης γενιάς προγεσταγόνα, δεν συσχετίστηκε η λήψη των φαρμάκων αυτών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου⁽⁴⁸⁴⁾. Επιπλέον σε μία άλλη μελέτη παρατήρησης, σε ασθενείς που χορηγήθηκαν προγεσταγόνα δεν αυξήθηκε η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου⁽⁴⁸⁵⁾. Τρεις διαφορετικές μεταanalύσεις που συνοψίζουν πάνω από 30 χρόνια μελετών έδειξαν ότι η λήψη αντισυλληπτικών διπλασιάζει τον κίνδυνο ΑΕΕ⁽⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸⁾, ενώ σε μία μελέτη από το Ισραήλ, η λήψη δροσπιπερόνης δεν συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΠΙΕ ή ΑΕΕ⁽⁴⁸⁹⁾. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα για τα όχι από του στόματος αντισυλληπτικά νεότερης γενιάς (ενέσιμα, τοπικά, και κολπικά). Παρόλα αυτά, τα διαδερμικά επιθέματα και οι κολπικοί δακτύλιοι φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης⁽⁴⁹⁰⁾. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και ΑΕΕ είναι χαμηλή στην ηλικιακή ομάδα των χρηστών, αυτών των φαρμάκων, αποτελεί μία σημαντική επιπλοκή καθώς, πλέον το 30-45% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία κάνει χρήση αυτών των φαρμάκων. Στις τρέχουσες συστάσεις αναφέρεται ότι θα πρέπει να λαμβάνονται υπ όψιν ο κίνδυνος και τα οφέλη αυτής της αγωγής σε κάθε ασθενή⁽⁴⁹¹⁾. Θα πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα της ΑΠ με σωστές μετρήσεις καθώς μια μέτρηση δεν είναι αρκετή για την διάγνωση της ΑΥ⁽⁴⁹²⁾, ενώ σε γυναίκες 35 ετών και άνω, θα πρέπει να αξιολογείται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Δεν συστήνεται η λήψη αντισυλληπτικών σε γυναίκες με αρρυθμιστη υπέρταση. Σε γυναίκες με υπέρταση, η διακοπή των αντισυλληπτικών μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα της ΑΠ⁽⁴⁹³⁾, ενώ στις καπνίστριες άνω των 35 ετών, τα αντισυλληπτικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή⁽⁴⁹⁴⁾.

6.5.2 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Η ορμονική θεραπεία και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου⁽⁴⁹⁵⁾. Στη θεραπεία των νεότερων περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με σοβαρά συμπτώματα εμμηνόπαυσης, θα πρέπει πάντα να σταθμίζονται τα οφέλη σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης^(490,496). Η πιθανότητα αύξησης της ΑΠ με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση σε υπερτασικές γυναίκες, είναι μικρή⁽⁴⁹⁷⁾.

6.5.3 Εγκυμοσύνη

Οι υπερτασικές διαταραχές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας αλλά και από άλλους οργανισμούς, σχετικά με τη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^(498,499). Καθότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες, οι συστάσεις προκύπτουν από τη συναίνεση των εμπειρογνομώνων. Ενώ υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη θεραπεία της σοβαρής υπέρτασης στην εγκυμοσύνη (ΣΑΠ >160 ή ΔΑΠ >110 mmHg), υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τα οφέλη της αντυπερτασικής αγωγής στην ήπια και μέτρια αύξηση της ΑΠ στην εγκυμοσύνη (<160/110 mmHg) ή στην προϋπάρχουσα υπέρταση εκτός από τον χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή υπέρταση⁽⁵⁰⁰⁾. Οι οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ συστήνουν έναρξη αγωγής σε εγκυμονούσα όταν η ΑΠ είναι σταθερά >150/95, κάτι που υποστηρίζεται και από τα πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ που δείχνουν μια αυξητική τάση στο ποσοστό των νοσηλείων με ΑΕΕ στο νοσοκομείο που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη από την περίοδο 1994 έως το 2007 αλλά και από μία ανάλυση των θυμάτων από ΑΕΕ με σοβαρή προεκλαμψία και εκλαμψία^(501,502).

Παρά την έλλειψη των αποδεικτικών στοιχείων, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 συστήνουν ότι η έναρξη αντυπερτασικής θεραπείας σε εγκυμονούσες με ΑΠ >140/90 mmHg θα μπορούσε να εξεταστεί σε:

- υπέρταση κύησης (με ή χωρίς πρωτεϊνουρία)
- προϋπάρχουσα υπέρταση και υπέρταση της κύησης
- υπέρταση με ασυμπτωματική βλάβη οργάνου στόχου, ή συμπτωμάτων σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα αντυπερτασικά φάρμακα που πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εγκυμονούσες με ΑΥ είναι: μεθυλτόπα, λαβεταλόλη και νιφεδιπίνη ως το μόνο ανταγωνιστή ασβεστίου που μελετήθηκε στην εγκυμοσύνη.

Οι β-αποκλειστές (ενδεχομένως να προκαλούν καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, αν δοθούν στην αρχή της εγκυμοσύνης) και τα διουρητικά (μειώνουν τον όγκο του πλάσματος) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όλες οι κατηγορίες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης (αΜΕΑ, ARBs, αναστολείς της ρενίνης) θα πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγονται. Σε επείγουσες περιπτώσεις (προεκλαμψία), η ενδοφλέβια χορήγηση λαβεταλόλης είναι το φάρμακο εκλογής, ενώ ακολουθούν το νιτροπρωσσικό και η νιτρογλυκερίνη σε ενδοφλέβια έγχυση.

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Παρά τα αποτελέσματα μεγάλης μετανάλυσης που έδειξαν μικρό όφελος της ασπιρίνης όσον αφορά την πρόληψη της προεκλαμψίας⁽⁵⁰³⁾, ακολούθησαν πρόσφατα δυο αναλύσεις με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην μελέτη των Rossi και Mullin⁽⁵⁰⁴⁾, στην οποία συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 5000 γυναίκες υψηλού και 5000 γυναίκες χαμηλού κινδύνου προεκλαμψίας, η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης δεν είχε κάποια επίδραση στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου. Σε μια άλλη μελέτη όμως των Bujold και συν⁽⁵⁰⁵⁾ στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από 11000 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε χαμηλή δόση ασπιρίνης, προέκυψε ότι η έναρξη χορήγησης χαμηλής δόσης αυτού του φαρμάκου <16 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας (σχετικός κίνδυνος 0,47) και σοβαρής προ-εκλαμψίας (σχετικός κίνδυνος 0,09) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ενόψει των αντιφατικών αυτών δεδομένων, θα μπορούσε να συσταθεί η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75 mg) από τη 12η εβδομάδα έως τη γέννηση του μωρού σε: γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας (υπέρταση σε μια προηγούμενη εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική νόσο, αυτοάνοση ασθένεια όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ή αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, ΣΔ τύπου 1 ή 2, χρόνια υπέρταση), ή σε εγκυμονούσες με περισσότερους από ένα μέτριο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας (πρώτη εγκυμοσύνη, ηλικία >40 έτη, δείκτης μάζας σώματος >35 kg/m² κατά την πρώτη επίσκεψη, διάστημα από την πρώτη εγκυμοσύνη >10 έτη, οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας και πολύδυμης κύησης) υπό την προϋπόθεση ότι παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο γαστρορραγίας.

6.5.4 Μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές συνέπειες στην υπέρταση κύησης

Λόγω του καρδιαγγειακού και μεταβολικού στρες που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορούμε να συλλέξουμε σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο της εγκυμονούσας. Η προεκλαμψία μπορεί να αποτελεί πρώιμη ένδειξη κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση, οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας παρουσιάζουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ΑΕΕ, και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο χρονικό διάστημα 5-15 ετών που έπεται της εγκυμοσύνης⁽⁵⁰⁶⁾ ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης είναι τετραπλάσιος⁽⁵⁰⁷⁾. Οι γυναίκες με πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας (τοκετός πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης), με θνησιγένεια, ή καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης θεωρείται ότι παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Οι παράγοντες κινδύνου πριν από την εγκυμοσύνη για την ανάπτυξη των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι: η μεγάλη ηλικία της μητέρας, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, και η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Οι υπερτασικές διαταραχές έχουν αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες⁽⁴⁹⁵⁾. Συνεπώς, μετά τον τοκετό συστήνονται υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και τακτικός έλεγχος της ΑΠ και των μεταβολικών παραγόντων για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων στο μέλλον.

6.5.5 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό της υπέρτασης στις γυναίκες

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Η ορμονική θεραπεία και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Στη θεραπεία των νεότερων περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με σοβαρά συμπτώματα εμμηνόπαυσης, θα πρέπει πάντα να σταθμίζονται τα οφέλη σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.	III	A	495, 496
Συστήνεται η θεραπεία της σοβαρής υπέρτασης στην εγκυμοσύνη (ΣΑΠ > 160 ή ΔΑΠ > 110 mmHg).	I	C	-
Η θεραπεία της υπέρτασης θα μπορούσε να σταθεθεί σε εγκυμονούσες με ΑΠ σταθερά $\geq 150/95$, και σε τιμές ΑΠ > 140/90 mmHg με υπέρταση της κύησης ή υποκλινικής ΒΟΣ ή συμπτώματα	IIb	C	-
Οι γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας, και χαμηλό κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας, θα μπορούσαν να λάβουν 75mg ασπιρίνης ημερησίως από τη 12 ^η εβδομάδα μέχρι τον τοκετό.	IIb	B	503, 504, 505
Σε γυναίκες που πιθανώς θα κωφορίσουν, οι αναστολείς του συστήματος ΣΡΑ δεν συστήνονται και θα πρέπει να αποφεύγονται.	III	C	-
Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που συστήνονται σε εγκυμονούσες με ΑΥ είναι: μεθυλντόπα, λαβεταλόλη και νιφεδιπίνη. Σε επείγουσες περιπτώσεις (προεκλαμψία), συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση λαβεταλόλης ή νιτροπρωσσικού.	IIa	B	498

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΒΟΣ: βλάβη οργάνου στόχου, ΣΡΑ: Σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση.

6.6 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης 1 και 2 παρουσιάζει υψηλή επίπτωση υπέρτασης και συγκαλυμμένης υπέρτασης⁽¹²¹⁾. Για αυτόν τον λόγο, η χρήση της 24-ωρης καταγραφής σε διαβητικούς ασθενείς με φαινομενικά φυσιολογική ΑΠ θα μπορούσε να ήταν χρήσιμη. Στις προηγούμενες ενότητες (4.2.6 και 4.3.4), αναφέρθηκε ότι δεν υπάρχει σαφής ένδειξη για τα οφέλη έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής όταν τα επίπεδα της ΑΠ είναι < 140mmHg (υψηλή-φυσιολογική ΑΠ), αλλά ούτε και ενδείξεις για πιθανά οφέλη μείωσης της ΑΠ < 130 mmHg σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον δεν είναι σαφές, εάν η παρουσία μικραγγειακής νόσου (νεφρική, οφθαλμική, ή νευρική), στο

ΣΔ απαιτούν φαρμακευτικά μέτρα μείωσης της ΑΠ. Είναι γνωστό ότι η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να καθυστερήσει ή να μειώσει την μικρολευκοματινουρία, παρόλα αυτά, οι διάφορες μελέτες σε διαβητικούς δεν κατάφεραν να αποδείξουν ότι αυτή η μείωση μεταφράζεται και σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων^(274,276,329) (βλ. επίσης Ενότητα 6.9). Επιπλέον, σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation)⁽⁵⁰⁸⁾ και της μελέτης DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials)⁽⁵⁰⁹⁾, έδειξαν ότι η αντιυπερτασική αγωγή δεν φάνηκε να την επηρεάζει. Τέλος, τα αντιυπερτασικά φάρμακα, δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την νευροπάθεια⁽⁵¹⁰⁾.

Ως εκ τούτου, συστήνεται (βάση τεκμηρίωσης) η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς με μέση ΣΑΠ > 160 mmHg, ή ακόμα και όταν η ΣΑΠ είναι > 140 mmHg, με στόχο ΑΠ < 140 mmHg, ενώ ο στόχος της ΔΑΠ είναι 80-85mmHg όπως υποστηρίζεται από τις μελέτες HOT⁽²⁹⁰⁾ και UKPDS⁽²⁹³⁾. Δεν είναι σαφές πόσο χαμηλότερα από το στόχο των 140 mmHg πρέπει να μειωθεί η ΑΠ σε διαβητικούς καθώς μόνο δύο μελέτες αναφέρουν μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων όταν η ΣΑΠ μειώθηκε σε μια μέση τιμή 139mmHg^(270,275). Συγκρίνοντας τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε διάφορες μελέτες, φαίνεται ότι η το όφελος από την εντατική μείωση της ΑΠ όταν η ΣΑΠ βρίσκεται μεταξύ 139-130 mmHg μειώνεται σταδιακά. Επιπλέον, στοιχεία που δεν ευνοούν τη μείωση της ΣΑΠ < 130mmHg προέρχονται από τη μελέτη ACCORD⁽²⁹⁵⁾. Επιπλέον, μία Σουηδική μελέτη παρατήρησης υποστηρίζει ότι τα οφέλη της μείωσης της ΣΑΠ σε επίπεδα κάτω από < 130 mmHg δεν αυξάνονται^(325,511,512). Η περίπτωση ΣΔ με συνοδό πρωτεϊνουρία θα εξεταστεί στην ενότητα 6.9.

Η επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων θα πρέπει να βασίζεται στην αποτελεσματικότητα και την ανοχή. Σύμφωνα με μια μετανάλυση, όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι χρήσιμες και στους ασθενείς με ΣΔ⁽³⁹⁴⁾. Η τελική επιλογή του φαρμάκου όμως θα ληφθεί ανάλογα με τις συνοσηρότητες του ασθενούς. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ θα χρειαστεί συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων⁽³²⁴⁾ καθώς η ρύθμιση της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζει δυσκολίες. Καθώς οι αναστολείς του ΣΡΑ μειώνουν περισσότερο την μικρολευκοματινουρία (βλ. Ενότητα 6.9)⁽⁵¹³⁾, θα ήταν λογικό στον συνδυασμό που θα επιλεγεί να είναι και ένα από αυτά τα φάρμακα. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση δύο αποκλειστών του συστήματος ΣΡΑ (συμπεριλαμβανομένου και του αναστολέα ρενίνης αλισικρένη) θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, λόγω του αυξημένου κινδύνου που αναφέρθηκαν στη μελέτη ONTARGET και ALTITUDE^(433,463). Τα θειαζιδικά διουρητικά και οι ανταγωνιστές ασβεστίου είναι χρήσιμα και συχνά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αναστολείς του συστήματος ΣΡΑ. Οι Βήτα αποκλειστές, αν και ενδεχομένως μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι χρήσιμοι για τον έλεγχο της ΑΠ σε θεραπεία συνδυασμού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.

6.6.1 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ και ΣΑΠ ≥ 160 mmHg είναι υποχρεωτική. Συστήνεται έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας και σε ασθενείς με ΣΔ και ΣΑΠ ≥ 140 mmHg.	I	A	275, 276, 290-293
Ο στόχος της ΣΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ θα πρέπει να είναι <140 mmHg.	I	A	270,275 276,295
Ο στόχος της ΔΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ θα πρέπει να είναι <85 mmHg.	I	A	290,293
Όλες οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων συστήνονται σε ασθενείς με ΣΔ. Οι αναστολείς του συστήματος ΣΡΑ θα πρέπει να προτιμώνται σε παρουσία πρωτεϊνουρίας ή μικρολευκοματινουρίας.	I	A	394,513
Η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν τις συνοσηρότητες.	I	C	-
Ταυτόχρονη χορήγηση δυο φαρμάκων του συστήματος ΣΡΑ δεν συστήνεται.	III	B	433

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης

6.7 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζει κάποιες διαφορές στον ορισμό του λόγω των διαφορετικών ορισμών της κεντρικής παχυσαρκίας, αν και παρουσιάστηκε ένας εναρμονισμένος ορισμός του το 2009⁽⁵¹⁴⁾. Υπάρχει διχογνωμία όσον αφορά την κλινική χρησιμότητα του μεταβολικού συνδρόμου καθώς δεν προσθέτει κάτι επιπλέον στην προβλεπτική αξία των διαφόρων παραγόντων κινδύνου^(515,516).

Συνήθως οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν υψηλή ή υψηλή φυσιολογική ΑΠ⁽⁵¹⁷⁾. Η υψηλή φυσιολογική ΑΠ καθώς και η υπέρταση της λευκής μπλουζας συχνά σχετίζονται με αύξηση της περιμέτρου μέσης καθώς και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά ασθενείς με αυτό το σύνδρομο μπορεί να παρουσιάζουν και φυσιολογικές τιμές ΑΠ. Η συνύπαρξη της υπέρτασης με διάφορους άλλους παράγοντες κινδύνου αυξάνει το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και συστήνεται η έναρξη (ενότητα 4.2.3.) αντιυπερτασικής αγωγής μετά από μία περίοδο υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών όταν η ΑΠ $>140/90$ mmHg. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλή φυσιολογική ΑΠ έχει ευεργετική δράση στα καρδιαγγειακά συμβάντα^(277,278). Καθώς το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να θεωρηθεί και ως προδιαβητική κατάσταση, προτιμούνται οι αναστολείς του ΣΡΑ και οι ανταγωνιστές ασβεστίου καθώς μπορούν να βελτιώσουν ή τουλάχιστον να μη χειροτερέψουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ οι β αναστολείς (με εξαίρεση τους αγγειοδιασταλτικούς) και τα διουρητικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν ως επιπλέον φάρμακα σε χαμηλές δόσεις⁽⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹⁾. Στην περίπτωση των διουρητικών, θα ήταν προτιμητέο να συνδυαστούν με κάλιο-συντηρητικά φάρμακα καθώς η υποκαλιαιμία επιδεινώνει την ανοχή στην γλυκόζη⁽⁵¹⁸⁾.

Οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές συστήνονται σε όλους τους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο καθώς δεν θα μειώσει μόνο τα επίπεδα της ΑΠ αλλά θα βελτιώσει και τις άλλες μεταβολικές παραμέτρους ενώ θα καθυστερήσει την εμφάνιση του διαβήτη^(369,519,520).

6.7.1 Σύνοψη των συστάσεων σχετικά με το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές, ειδικότερα, απώλεια βάρους και η σωματική άσκηση, συστήνονται σε όλους τους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο καθώς δεν θα μειώσει μόνο τα επίπεδα της ΑΠ αλλά θα βελτιώσει και τις άλλες μεταβολικές παραμέτρους ενώ θα καθυστερήσει την εμφάνιση του διαβήτη.	I	B	369,519 520
Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να θεωρηθεί και ως προδιαβητική κατάσταση, προτιμούνται οι αναστολείς του ΣΡΑ και οι ανταγωνιστές ασβεστίου καθώς μπορούν να βελτιώσουν ή τουλάχιστον να μην επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ οι β αναστολείς (με εξαίρεση τους αγγειοδιασταλτικούς) και τα διουρητικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν ως επιπλέον φάρμακα. Στην περίπτωση των διουρητικών, θα ήταν προτιμητέο να συνδυαστούν με κάλιο-συντηρητικά φάρμακα.	Ila	C	-
Συστήνεται η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής μετά από μία περίοδο υγιεινοδιαιτητικών αλλαγών όταν η ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg για τη διατήρηση της ΑΠ σε επίπεδα $<140/90$ mmHg.	I	B	141
Δεν συστήνεται έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και υψηλή φυσιολογική ΑΠ.	III	A	277, 278

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης

6.8 Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η σχέση μεταξύ αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (ΑΥΑ) και υπέρτασης είναι καλά τεκμηριωμένη, ιδίως όταν υπάρχει νυχτερινή υπέρταση. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου φαίνεται να είναι υπεύθυνη για ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων αύξησης της ΑΠ ή απουσίας νυχτερινής πτώσης. Παρά το γεγονός ότι λίγες προοπτικές μελέτες έχουν συνδέσει την ΑΥΑ με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και ολική θνητότητα, η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι περισσότερο σημαντική όσον αφορά το ΑΕΕ παρά στη στεφανιαία νόσο, ενώ είναι ασθενής σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΑΥΑ⁽⁵²¹⁾. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτη ύπνου για την διερεύνηση πιθανής ΑΥΑ ενώ δεν υπάρχει οικονομο-τεχνική μελέτη για την σχέση κόστους οφέλους αυτής της προσέγγισης. Η θεραπεία με αεραγωγό συνεχούς θετικής πίεσης αποτελεί μια επιτυχημένη προσέγγιση για τη μείωση των επεισοδίων υπνικής άπνοιας παρόλα αυτά, βάση τεσσάρων μεταanalύσεων, η επίδραση της θεραπείας αυτής στα επίπεδα της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής είναι μικρή (μείωση ΑΠ 1–2 mmHg)⁽⁵²²⁻⁵²⁵⁾. Αυτό όμως, μπορεί να οφείλεται σε κακή συμμόρφωση σε αυτή την πολύπλοκη διαδικασία ή σε περιορισμένη περίοδο παρακολούθησης.

Παρόλα αυτά, σε μια πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, η χρήση ή μη αεραγωγού συνεχούς θετικής πίεσης σε ασθενείς με ΑΥΑ, δεν επηρέασε τα επίπεδα της ΑΠ ή τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων⁽⁵²⁶⁾. Όπως υποστηρίζεται από δύο πρόσφατες προοπτικές μελέτες οι οποίες παρατήρησαν ότι: 1) Μετά από μία περίοδο παρακολούθησης 12 ετών, μη υπερτασικοί με ΑΥΑ, παρουσίασαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης⁽⁵²⁷⁾, 2) ο κίνδυνος νεοεμφανιζόμενης υπέρτασης ήταν μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αεραγωγό συνεχούς θετικής πίεσης⁽⁵²⁸⁾ (αν και τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να περιορίζονται σε ασθενείς που παρουσίαζαν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας)⁽⁵²⁷⁾. Παρά τις πιθανές επιπτώσεις του ΑΥΑ, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της επίπτωσης του ΑΥΑ στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, και κατά πόσο η υπάρχουσα θεραπευτική προσέγγιση μειώνει την ΑΠ και τα καρδιαγγειακά συμβάντα⁽⁵²⁹⁾.

6.9 Διαβητική και μη-διαβητική νεφροπάθεια

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες παρατήρησης η συσχέτιση της ΑΠ με την πρόοδο της ΧΝΝ και την επίπτωση της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (ΤΣΝΝ) είναι άμεση και προοδευτική⁽⁵³⁰⁾. Ακόμα και η υψηλή φυσιολογική ΑΠ σχετίζεται σύμφωνα με μία μελέτη από την Ιαπωνία, με αυξημένη επίπτωση ΧΝΝ⁽⁵³¹⁾. Παρομοίως, σε μία μετανάλυση ασθενών με μη διαβητική νεφροπάθεια, η πρόοδος της νεφρικής νόσου σχετίζεται με τα επίπεδα της ΑΠ ενώ, οι ασθενείς με τη μικρότερη πρόοδο ήταν εκείνοι που διατήρησαν τα επίπεδα της ΣΑΠ μεταξύ 110–119 mmHg⁽⁵³²⁾. Δυστυχώς (βλ. Ενότητα 4.3.4.3), τα αποτελέσματα αυτά δεν υποστηρίζονται από τρεις νεότερες μελέτες⁽³⁰⁴⁻³⁰⁶⁾, στις οποίες οι ασθενείς με ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το στόχο της ΑΠ: στο χαμηλό στόχο (<125–130 mmHg) ή στον υψηλό στόχο (<140 mmHg). Σε αυτές τις μελέτες δεν φάνηκε κάποια διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την νεφρική ανεπάρκεια ή το θάνατο. Μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε δύο από αυτές τις μελέτες, η ομάδα με το χαμηλότερο στόχο, παρουσίασε χαμηλότερη επίπτωση τελικού σταδίου νεφρικής νόσου και θανάτων σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία^(307,308,313). Σε ασθενείς με διαβητική ή μη διαβητική νεφροπάθεια, ο στόχος της ΣΑΠ είναι <140 mmHg, ενώ σε περίπτωση εμφανούς πρωτεϊνουρίας ΣΑΠ <130 mmHg θα μπορούσε να συσταθεί με την προϋπόθεση ότι το eGFR παρακολουθείται στενά. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση, σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, η μείωση της ΑΠ μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα τον καρδιαγγειακό θάνατο και την ολική θνητότητα⁽⁵³³⁾. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά την επίτευξη των τιμών της ΑΠ ενώ η μείωση της θνητότητας αφορούσε ασθενείς μόνο με καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να συσταθεί κάποιος στόχος της ΑΠ. Επιπλέον, η μείωση της πρωτεϊνουρίας θεωρείται θεραπευτικός στόχος καθώς διάφορες μελέτες παρατήρησης συσχετίζουν την πρωτεϊνουρία με τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα⁽⁵³⁴⁻⁵³⁶⁾. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να συγκρίνουν τα οφέλη όσον αφορά τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα της επιθετικής έναντι της μη επιθετικής προσπάθειας μείωσης της πρωτεϊνουρίας. Τα φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑ, είναι αποτελεσματικότερα όσον αφορά τη

μείωση αλλά και την πρόληψη της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με διαβητική ή μη νεφροπάθεια και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο^(329,513,537,538). Παρόλα αυτά, αυτές οι μελέτες δεν είναι στατιστικά ισχυρές για να αξιολογήσουν την επίδραση της μείωσης της μικρολευκωματινουρίας στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Στην προσπάθεια επίτευξης του στόχου, θα πρέπει να συνδυάζουμε έναν αναστολέα του ΣΡΑ με κάποια άλλη αντιυπερτασική ομάδα. Μια υποανάλυση της μελέτης ACCOMPLISH έδειξε ότι ο συνδυασμός αΜΕΑ με ανταγωνιστή αββεστίου υπερτερούσε του συνδυασμού α ΜΕΑ με διουρητικό στην πρόληψη της αύξησης (διπλασιασμού) των επιπέδων της κρεατινίνης και της επίπτωσης του τελικού σταδίου νεφρικής νόσου⁽⁵³⁹⁾. Όπως αναφέρεται και στο τμήμα 6.6, ο συνδυασμός των δύο αποκλειστών ΣΡΑ, αν και είναι ενδεχομένως πιο αποτελεσματικός στη μείωση της πρωτεϊνουρίας, δεν συνιστάται^(433,463). Οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών δεν συστήνονται σε ασθενείς με ΧΝΑ ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αναστολείς του ΣΡΑ καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και της υπερκαλιαιμίας⁽⁵⁴⁰⁾. Τα διουρητικά της αγκύλης θα πρέπει να αντικαθιστούν τα θειαζιδικά εάν τα επίπεδα της κρεατινίνης >1.5 mg/dL ή το GFR is <30 ml/min/1.73m².

6.9.1 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με νεφροπάθεια

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της ΣΑΠ <140 mmHg.	IIa	B	303, 313
Σε περίπτωση εμφανούς πρωτεϊνουρίας ΣΑΠ <130 mmHg θα μπορούσε να συσταθεί με την προϋπόθεση ότι το eGFR παρακολουθείται στενά.	IIb	B	307, 308, 313
Τα φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑ, είναι αποτελεσματικότερα στη μείωση της λευκωματινουρίας και συστήνονται σε υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ή εμφανή πρωτεϊνουρία.	I	A	513, 537
Για την επίτευξη του στόχου συνήθως χρειάζεται συνδυασμένη θεραπεία, συστήνεται ο αναστολέας του ΣΡΑ με κάποια άλλη αντιυπερτασική ομάδα.	I	A	446
Ο συνδυασμός των δύο αποκλειστών ΣΡΑ, αν και είναι ενδεχομένως πιο αποτελεσματικός στη μείωση της πρωτεϊνουρίας, δεν συνιστάται.	III	A	331, 433, 463
Οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών δεν συστήνονται σε ασθενείς με ΧΝΑ ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αναστολείς του ΣΡΑ καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και της υπερκαλιαιμίας.	III	C	-

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

6.9.2 Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 5 Δ

Η υπέρταση αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχει σημαντικές συνέπειες για την επιβίωση. Λεπτομερής συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση της υπέρτασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι διαθέσιμες στις κατευθυντήριες οδηγίες της νεφρολογικής εταιρίας, και μόνο κάποιες επισημάνσεις θα αναφερθούν σε αυτές τις οδηγίες. Πρώτον, η ακριβής μέτρηση της ΑΠ είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των ασθενών σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η ΑΠ προ της αιμοκάθαρσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει τη μέση ΑΠ του ασθενούς. Η μέτρηση της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή στο σπίτι είναι ανώτερη από τις μετρήσεις της ΑΠ προ της αιμοκάθαρσης. Δεύτερον, δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια η ΑΠ που πρέπει να επιδιώκεται με τη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του νατρίου αλλά και των υγρών, μεταβάλλουν και την ΑΠ ενώ ο βαθμός μείωσης της ΑΠ μπορεί να επηρεαστεί και από επιπλοκές όπως οι καρδιομυοπάθειες. Τρίτον, όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα, εκτός από τα διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, με δόσεις που καθορίζονται από την αιμοδυναμική αστάθεια και την ικανότητα διάλυσης του φαρμάκου. Φάρμακα που παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση και στην προσαρμογή του όγκου, θα πρέπει να αποφεύγονται για να μειωθεί η πιθανότητα υπότασης κατά τη διάρκεια της ταχείας και έντονης μείωσης του όγκου αίματος που συνδέεται με τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης.

Δεν υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Συχνότερη και μεγαλύτερης διάρκειας αιμοκάθαρση θα μπορούσε να λύσει τα αιμοδυναμικά προβλήματα που σχετίζονται με τον περιορισμό του άλατος και το μικρό χρόνο αιμοκάθαρσης⁽⁵⁴¹⁾.

6.10 Αγγειακή εγκεφαλική νόσος

6.10.1 Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο

Η διαχείριση της αρτηριακής πίεσης κατά τη οξεία φάση του ΑΕΕ είναι αντικείμενο πολλών συζητήσεων και διαφωνιών. Σύμφωνα με μια μικρή μελέτη (Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post stroke [CHHIPS]) η χορήγηση λισινοπρίλης ή ατενολόλης σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ΣΑΠ >160 mmHg παρουσιάζει οφέλη⁽⁵⁴²⁾. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil therapy in Stroke Survival)⁽⁵⁴³⁾ στην οποία χορηγήθηκε καντεσαρτάνη για 7 ημέρες μετά από οξύ ΑΕΕ. Επιπλέον η χορήγηση καντεσαρτάνης σε οξύ ΑΕΕ εξετάστηκε και στη μελέτη SCAS⁽⁵⁴⁴⁾ που συμπεριέλαβε περισσότερους από 2000 ασθενείς η οποία όμως δεν εντόπισε κάποιο σημαντικό όφελος όσον αφορά τα λειτουργικά και καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των υποτροπών ΑΕΕ, ενώ επιπλέον, δεν μπόρεσε να εντοπίσει οποιαδήποτε υποομάδα με σημαντικό όφελος. Μια πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ⁽⁵⁴⁵⁾.

6.10.2 Ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

Στις παραγράφους 4.2.6 και 4.3.4.2 αναφέρονται στοιχεία σχετικά με τρεις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ η ΠΙΕ^(279,296,297) οι οποίες όμως παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε υψηλά φυσιολογικά επίπεδα της ΑΠ ή επίτευξη στόχου <130mmHg προλαμβάνει την υποτροπή του ΑΕΕ. Όπως έχει παρατηρηθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, η πρόληψη του ΑΕΕ επιτυγχάνεται με τη ρύθμιση της ΑΠ στα επίπεδα στόχου που έχουν καθοριστεί, ενώ ουσιαστικά όλες οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων μπορούν να πετύχουν αυτό το αποτέλεσμα αρκεί να πετύχουν την πίεση στόχο⁽⁵⁴⁶⁾. Σύμφωνα με δυο μεταanalύσεις^(284,395,421), ελαφρώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρουσιάζουν οι ανταγωνιστές ασβεστίου στην πρόληψη του ΑΕΕ ενώ σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη έδειξαν και μελέτες με διουρητικά ή συνδυασμό διουρητικού με αΜΕΑ^(279,296). Υψηλή εγκεφαλοπροστατευτική δράση έχουν επίσης δείξει και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης^(547,548).

6.10.3 Γνωστική δυσλειτουργία και βλάβες της λευκής ουσίας

Μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης από την Ιαπωνία επιβεβαιώνει την σημασία της υπέρτασης στην πρόβλεψη της αγγειακής άνοιας⁽⁵⁴⁹⁾, παρόλα αυτά, τα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της μείωσης της ΑΠ στην άνοια είναι λιγοστά και συγκεχυμένα. Η μελέτη HYPVET, μας δίνει κάποια λιγοστά στοιχεία σχετικά με την αντιυπερτασική θεραπεία και την άνοια, όμως η παρακολούθηση αυτών των ασθενών είχε μικρή διάρκεια⁽⁵⁵⁰⁾. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αφορούν την πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας και την καθυστέρηση της άνοιας, όταν γνωστική δυσλειτουργία έχει αρχίσει. Αν και οι βλάβες της λευκής ουσίας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, γνωστική εξασθένηση και άνοια (βλέπε ενότητα 3.7.5), δεν υπάρχουν πληροφορίες για το αν η αντιυπερτασική θεραπεία, μπορεί να τροποποιήσει την εξέλιξή τους.

Μια μικρή υπανάληση της PROGRESS και μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης υποστηρίζουν ότι η πρόληψη της λευκοεγκεφαλοπάθειας μπορεί να επιτευχθεί με τη μείωση της ΑΠ^(551,552). Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να αξιολογηθεί η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στη γνωστική λειτουργία και την πρόληψη της άνοιας.

6.10.4 Περύληψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με αγγειακή εγκεφαλική νόσο

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Δεν συστήνεται παρέμβαση με αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από οξύ ΑΕΕ, ανεξάρτητα από το επίπεδο της ΑΠ, αν και η κλινική κρίση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των πολύ υψηλών τιμών ΣΑΠ.	III	B	544, 545
Συστήνεται στους υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ να λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, ακόμη και όταν η αρχική ΣΑΠ είναι μεταξύ 140-159 mmHg.	I	B	280, 296
Σε υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ, ως στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να θεωρείται η τιμή <140 mmHg.	IIa	B	280, 296,297
Σε υπερτασικούς ηλικιωμένους ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ, ο στόχος της ΣΑΠ μπορεί να είναι λίγο υψηλότερος	IIb	B	141, 265
Όλα τα θεραπευτικά σχήματα συστήνονται για την πρόληψη του ΑΕΕ, με την προϋπόθεση ότι μειώνουν την ΑΠ αποτελεσματικά.	I	A	284

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΙΕ: Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

6.11 Καρδιοπάθεια

6.11.1 Στεφανιαία νόσος

Αν και τα αίτια της στεφανιαίας νόσου είναι πολυπαραγοντικά, η υψηλή ΑΠ, και ειδικότερα τιμές ΣΑΠ > 140 mmHg θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Στη μελέτη INTERHEART (The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction) σε 52 χώρες κατελήξαν ότι ότι περίπου το 50% του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποδοθεί στα λιπίδια ενώ το 25% του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποδοθεί στην ΑΥ⁽⁵⁵³⁾. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα η ΣΑΠ και η ΔΑΠ, συνδέονται στενά με το δείκτη μάζας σώματος⁽⁵⁵⁴⁾. Στις παραγράφους 4.2.6 και 4.3.4.2 αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υψηλή φυσιολογική ΑΠ όπως επίσης και στοιχεία που να δικαιολογούν την προσπάθεια μείωσης της ΣΑΠ <130mmHg. Αντίθετα, υπάρχει πληθώρα μελετών που υποστηρίζουν ότι στους στεφανιαίους ασθενείς, η καμπύλη J και ο συσχετισμός της επιτευχθείσας ΑΠ με τα καρδιαγγειακά συμβάντα, αφορά ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών με στεφανιαία νόσο^(317,318,322,323). Η σύσταση μείωσης της ΣΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς <140 mmHg ενισχύεται έμμεσα και από τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης της INVEST (International Verapamil SR/T Trandolapril) που έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ <140 mmHg παρουσίασαν μειωμένα καρδιαγγειακά συμβάντα⁽⁴³⁶⁾. Όσον αφορά τα αντιυπερτασικά φάρμακα που προτιμούνται σε αυτούς τους ασθενείς, μετά από πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου υπάρχουν ενδείξεις ότι οι β-αναστολείς⁽²⁸⁴⁾

αλλά και οι αΜΕΑ παρουσιάζουν σημαντικά οφέλη^(555,556) ενώ αργότερα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρακτικά όλοι οι αντυπερτασικοί παράγοντες με τους β-αναστολείς και τους ανταγωνιστές ασβεστίου να προτιμούνται τουλάχιστον σε συμπτωματικούς ασθενείς σε περίπτωση στηθάγχης⁽²⁸⁴⁾.

6.11.2 Καρδιακή ανεπάρκεια

Η υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί επιπλοκή επαγόμενη από την υπέρταση τόσο συχνή όσο και το ΑΕΕ⁽⁵⁵⁷⁾, ενώ η ρύθμιση της ΑΠ μειώνει σημαντικά την επίπτωση της ΚΑ⁽³⁹⁵⁾ και στον υπερηλικία⁽²⁸⁷⁾. Η μείωση της επίπτωσης της ΚΑ παρατηρήθηκε ουσιαστικά με όλες τις κύριες αντιυπερτασικές ομάδες, με τους ανταγωνιστές ασβεστίου όμως, να δείχνουν λιγότερο αποτελεσματικοί σε συγκριτικές μελέτες, τουλάχιστον σε αυτές που αντικατέστησαν τα διουρητικά⁽³⁹⁵⁾. Στη μελέτη ALLHAT⁽⁴⁴⁸⁾ φάνηκε ότι οι αΜΕΑ δεν ήταν τόσο αποτελεσματικοί όσο τα διουρητικά (σε αυτήν τη μελέτη όμως έπρεπε να διακοπούν τα διουρητικά σε αυτό το σκέλος) και η μικρή αύξηση των επεισοδίων που σχετίζονται με την ΚΑ μπορεί να σχετίζεται με αυτό το γεγονός. Επιπλέον, στη μελέτη TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease⁵⁵⁸) και στη μελέτη PROFESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study²⁹⁷) η χορήγηση αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης δεν μείωσε την νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (σε αυτό το σκέλος όμως η φαρμακευτική θεραπεία αποτελούνταν από άλλα φάρμακα εκτός των αποκλειστών του ΣΠΑ) ενώ στη μελέτη ONTARGET⁽⁴⁶³⁾ η χορήγηση σαρτάνης ήταν ελαφρώς υποδεέστερη (χωρίς στατιστική σημαντικότητα) σε σχέση με τους αΜΕΑ.

Παρόλο που οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν συχνά ιστορικό υπέρτασης, εκείνοι που παρουσιάζουν έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας σπάνια παρουσιάζουν υψηλή ΑΠ. Σε αυτούς τους ασθενείς ουσιαστικά δεν υπάρχουν τυχοποιημένες μελέτες που να εξετάζουν τα οφέλη από την πτώση της ΑΠ με αντιυπερτασικά φάρμακα (στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς με ΚΑ αποκλείονται). Υπάρχουν όμως στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση αΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, με β-αναστολείς και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, από μελέτες που είχαν ως στόχο την μείωση της καρδιακής υπερδιέγερσης από το συμπαθητικό σύστημα (και για αυτό τον λόγο, στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες η επίπτωση αυτών των φαρμάκων στην ΑΠ δεν αναφέρθηκε⁽⁴¹¹⁾). Σε μία μετανάλυση 10 προοπτικών μελετών παρατήρησης ασθενών με ΚΑ, η υψηλή ΣΑΠ σχετίστηκε με καλύτερη πρόγνωση⁽⁵⁵⁹⁾.

Σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης η ΑΥ είναι αρκετά συχνή, παρατηρείται όμως ότι σε αυτούς τους ασθενείς τα ποσοστά ρύθμισης είναι αρκετά υψηλά πιθανόν γιατί λαμβάνουν συνήθως αρκετά φάρμακα με αντιυπερτασική δράση. Στη μελέτη I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function⁽⁵⁶⁰⁾) η χορήγηση Ιμπεσαρτάνης δεν μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα όταν συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (όμως σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε τυχοποιημένα αντιυπερτασική αγωγή συμπεριλαμβανομένων και των αΜΕΑ) και επιπλέον,

η αρχική ΑΠ ήταν μόνο 136/76 mmHg, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω το ζήτημα κατά πόσον η μείωση της ΣΑΠ αρκετά χαμηλότερα από 140 mmHg προσφέρει επιπλέον όφελος.

6.11.3 Κολπική μαρμαρυγή

Η επίπτωση της ΑΥ είναι αρκετά υψηλή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ)⁽⁵⁶¹⁾ ενώ η ύπαρξη υπέρτασης ή υψηλής φυσιολογικής ΑΠ σχετίζεται με την εμφάνιση της ΚΜ⁽⁵⁶²⁾ με την υπέρταση να αποτελεί πιθανός ένας αναστρέψιμο αιτιολογικό παράγοντα⁽¹⁵⁴⁾. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε από την ΕΕΥ ένα άρθρο που εξετάζει τη συσχέτιση της ΑΥ και της αντιυπερτασικής θεραπείας με την ΚΜ⁽⁵⁶³⁾. Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΚΜ, θα πρέπει να αξιολογούνται για τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σύμφωνα με το σκορ που αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας⁽⁵⁶¹⁾. Επί ενδείξεων, θα πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά για την πρόληψη του ΑΕΕ και άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων^(564,565). Η τρέχουσα θεραπεία βασίζεται σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, αλλά πλέον, νεότερα φάρμακα, όπως οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (dabigatran) ή οι αναστολείς του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban) έχουν αποδειχθεί ότι δεν είναι κατώτεροι, ενώ μερικές φορές είναι ανώτεροι από την βαρφαρίνη^(561,563). Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, ο έλεγχος της ΑΠ έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της μείωσης των αιμορραγικών επεισοδίων⁽⁵⁶⁶⁾. Συχνά αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη κοιλιακή συχνότητα επομένως η χρήση β-αποκλειστών ή μη-διυδροπυριδινών είναι συχνά απαραίτητη. Η ΚΜ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα καθώς αυξάνει την επίπτωση ΑΕΕ, ΚΑ ενώ επιπλέον αυξάνει και τις νοσηλείες επόμενος η πρόληψη ή η καθυστέρηση της ΚΜ είναι επιβεβλημένη⁽¹⁵⁴⁾. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες σε ασθενείς με υπέρταση και ΥΑΚ, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (λοσαρτανή, βαλσαρτάνη) είναι αποτελεσματικότεροι όσον αφορά την πρόληψη πρώτης εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής από το β-αποκλειστή (ατενολόλη) ή ανταγωνιστή ασβεστίου (αμλοδιπίνη), στοιχείο, που φάνηκε και σε άλλες παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με ΚΑ⁽⁵⁶⁷⁻⁵⁷¹⁾. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε πρόσφατες μελέτες με υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο όπως την TRANSCEND⁽⁵⁵⁸⁾ και την PROFESS⁽²⁹⁷⁾ ενώ στη μελέτη ACTIVE I (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events⁽⁵⁷²⁾) η χορήγηση Ιρμπεσαρτάνης δεν βελτίωσε την επιβίωση σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΜ. Επιπλέον, στις μελέτες CAPRAF (CAndesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation)⁽⁵⁷³⁾, GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Atrial Fibrillation)⁽⁵⁷⁴⁾ και ANTIPAF (ANGioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation) οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης δεν εμπόδισαν τις υποτροπές παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής.

Λόγω της ετερογένειας των διαθέσιμων στοιχείων, τα ευεργετικά αποτελέσματα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης φαίνεται ότι περιορίζονται στην πρόληψη του συμβάντος κολπικής μαρμαρυγής σε υπερτασικούς ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο, όπως υπερτροφία ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή σε

ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά χωρίς ιστορικό ΚΜ^(568,576). Σε ασθενείς με ΚΑ, η χρήση β-αναστολέων ή ανταγωνιστών της αλδοστερόνης μπορεί να αποτρέψει την κολπική μαρμαρυγή^(577,578). Επιπλέον, σε μια Βρετανική μελέτη που εξέτασε τα αρχεία περισσότερων από 5 εκατομμύρια ασθενών, φάνηκε ότι η χρήση αΜΕΑ και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, συγκρινόμενοι με ανταγωνιστές ασβεστίου, σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ⁽⁵⁷⁹⁾. Το ίδιο ισχύει και για τους β-αποκλειστές στην καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν ως τα προτιμώμενα αντιυπερτασικά φάρμακα σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή βλάβη οργάνου, για την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής.

6.11.4 Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας

Στην αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2009⁽¹⁴¹⁾ συνοψίζεται ο λόγος που η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) και κυρίως η συγκεντρική υπερτροφία σχετίζεται με υψηλό 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (>20%). Στη μελέτη LIFE⁽³³⁰⁾, φάνηκε ότι η μείωση της ΥΑΚ σχετίζεται με τη μείωση της ΑΠ. Για παρόμοια επίπεδα μείωσης της ΑΠ, οι αΜΕΑ, οι σαρτάνες και οι ανταγωνιστές ασβεστίου μειώνουν περισσότερο την ΥΑΚ σε σχέση με τους β-αναστολείς⁽⁵⁸⁰⁾. Στη μελέτη LIFE, όπου επιλέχθηκαν μόνο υπερτασικοί ασθενείς με ΥΑΚ, η θεραπευτική μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας συνοδεύτηκε και από μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων⁽²⁶¹⁾. Το θέμα αυτό, θα εξεταστεί περαιτέρω στην ενότητα 8.4.

6.11.5 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με καρδιακή νόσο

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή νόσο, ο στόχος της ΣΑΠ θα πρέπει να είναι <140 mmHg	Ila	B	141, 265
Σε υπερτασικούς ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου συστήνονται οι βήτα-αποκλειστές. Γενικότερα στη στεφανιαία νόσο, όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά οι βήτα-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές ασβεστίου θα πρέπει να προτιμώνται, σε ασθενείς με συμπτώματα (στηθάγχη).	I	A	284
Σε ασθενείς με ΚΑ ή σημαντική έκπτωση της αριστερής κοιλίας, συστήνεται η χορήγηση: Διουρητικών, β-αποκλειστών, ΜΕΑ, αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, και / ή ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών καθώς μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.	I	A	411
Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντιυπερτασική θεραπεία σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, είναι ευεργετική. Ωστόσο, φαίνεται λογικό να μειωθεί η ΣΑΠ περίπου στα 140mmHg. Η θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από την ανακούφιση των συμπτωμάτων (συμφόρηση με διουρητικά, υψηλή καρδιακή συχνότητα με β-αναστολείς, κ.λπ.).	Ila	C	-
Οι αΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (και β-αποκλειστές, εάν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια) μπορούν να χορηγηθούν ως αντιυπερτασικοί παράγοντες σε υπερτασικούς ασθενείς με κίνδυνο νέας ή υποτροπιάζουσας ΚΜ	Ila	C	-
Όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς με ΥΑΚ θα πρέπει να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα.	I	B	458
Σε υπερτασικούς ασθενείς με ΥΑΚ, έναρξη θεραπείας με έναν από τους παράγοντες που έχουν δείξει μεγαλύτερη δυνατότητα υποστροφής της ΥΑΚ θα πρέπει να εξετάζεται, π.χ. α ΜΕΑ, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές ασβεστίου.	Ila	B	580

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ΥΑΚ: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας,, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατραπεπτικού ενζύμου

6.12 Αθηροσκλήρωση, αρτηριοσκλήρωση και περιφερική αρτηριοπάθεια

6.12.1 Αθηρωμάτωση των καρωτίδων

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC του 2007⁽²⁾ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αθηρωμάτωση των καρωτίδων μπορεί να καθυστερήσει με τη μείωση της ΑΠ. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα διουρητικά και τους β-αναστολείς⁽¹⁸⁶⁾ ενώ οι αΜΕΑ είναι πιο αποτελεσματικοί από τα διουρητικά⁽⁵⁸¹⁾. Πολύ λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με το εάν οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν μεγαλύτερη επίδραση στο πάχος του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.

6.12.2 Αύξηση της αρτηριακής σκληρίας

Όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα μειώνουν την αρτηριακή σκληρία καθώς η μείωση της ΑΠ αποφορτίζει τις δύσκαμπτες συνιστώσες του αρτηριακού τοιχώματος οδηγώντας σε παθητική μείωση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος. Πρόσφατες μεταanalύσεις δείχνουν ότι οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης μειώνουν την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος^(582,583). Παρόλα αυτά, αυτές οι μελέτες δεν έχουν την ποιότητα και τη στατιστική δύναμη να εξετάσουν εάν αυτές οι κατηγορίες φαρμάκων είναι πιο αποτελεσματικές σε σχέση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στην μείωση της αρτηριακής σκληρίας. Η ικανότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης να μειώνουν την αρτηριακή σκληρία φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από τη μείωση της ΑΠ⁽⁵⁸²⁻⁵⁸⁵⁾. Στη μελέτη EXPLOR⁽³⁹⁹⁾, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης βαλασαρτάνης μείωσε εξίσου την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος με το συνδυασμό αμλοδιπίνης ατενολόλης κατά 0.95 m/s, μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης. Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη με ασθενείς ήπιας προς μέτριας υπέρτασης, η χορήγηση β αποκλειστή νεμπιβολόλης μείωσε την κεντρική ΑΠ περισσότερο από ότι η μετοπρολόλη μετά από ένα χρόνο αγωγής, παρόλα αυτά, δεν υπήρξε κάποια διαφορά στον δείκτη ενίσχυσης ή στην καρωτιδομυριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος⁽⁴⁰⁶⁾. Μακροπρόθεσμα, η αντιυπερτασική θεραπεία βελτιώνει την αρτηριακή σκληρία⁽⁵⁸⁵⁾. Συσχέτιση μεταξύ μείωσης της αρτηριακής σκληρίας και βελτίωσης των καρδιαγγειακών συμβάντων αναφέρεται μόνο από μία μελέτη με περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο⁽⁵⁸⁶⁾.

6.12.3 Περιφερική αρτηριοπάθεια

Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, η συχνότητα ακρωτηριασμού ή θανάτου σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη συνδέεται στενά και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της ΣΑΠ που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία^(315,587). Η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου είναι λιγότερο σημαντική από την επίτευξη της ΑΠ στόχου και σε αυτούς τους ασθενείς⁽¹⁹⁹⁾. Σε μία υπομελέτη της HOPE με περισσότερους από 4000 ασθενείς⁽⁵⁸⁸⁾, η χορήγηση αΜΕΑ ωφέλησε σημαντικά αυτούς τους ασθενείς (το σκέλος όμως που ελάμβανε αΜΕΑ μείωσε περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης). Αν και παραδοσιακά υπήρχε ανησυχία σχετικά με τη χορήγηση β-αναστολέων και την επιδείνωση των συμπτωμάτων της διαλείπουσας χωλότητας, δύο πρόσφατες μεταanalύσεις σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια και ήπια-μέτρια ισχαιμία κάτω άκρων έδειξαν ότι η χορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν επιδεινώνει τα συμπτώματα^(589,590). Οι ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια παρουσιάζουν συχνά και στένωση της νεφρικής αρτηρίας, κάτι που πρέπει να το λαμβάνουμε υπ' όψιν ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁽⁵⁸⁷⁾.

6.12.4 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό υπερτασικών ασθενών με αθηροσκλήρωση, αρτηριοσκλήρωση και περιφερική αρτηριοπάθεια

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου και αΜΕΑ, καθώς αυτοί οι παράγοντες έδειξαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από ότι τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές στην καθυστέρηση της αθηροσκλήρωσης.	Ila	B	186, 581
Σε υπερτασικούς ασθενείς με PWV >10 m/s μπορούν να χορηγηθούν όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα με στόχο ΑΠ <140/90 mmHg	Ila	B	138, 582, 586
Σε υπερτασικούς ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια συστήνεται αντιυπερτασική θεραπεία με στόχο ΑΠ <140/90 mmHg λόγω του υψηλού κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου.	I	A	284
Οι β αναστολείς μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΠΑ καθώς δεν φαίνεται ότι επιδεινώνουν τη διαλείπουσα χωλότητα	IIb	A	589, 590

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΠΑ: περιφερική αρτηριοπάθεια, PWV: Ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατραπετικού ενζύμου.

6.13 Σεξουαλική δυσλειτουργία

Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι πιο συχνή στους υπερτασικούς σε σχέση με τους νορμοτασικούς ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αφορούν κυρίως τους άνδρες. Η στυτική δυσλειτουργία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και πρώιμος δείκτης ασυμπτωματικής ή κλινικής βλάβης οργάνου στόχου⁽⁵⁹¹⁾. Ως εκ τούτου, στο πλήρες ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνεται και αυτή η λεπτομέρεια. Οι υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές μπορούν να βελτιώσουν τη στυτική δυσλειτουργία⁽⁵⁹²⁾. Σε σύγκριση με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, τα νεότερα (αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, α ΜΕΑ, ανταγωνιστές ασβεστίου, και οι αγγειοδιασταλτικοί β-αναστολείς) έχουν ουδέτερα ή ακόμα και ευεργετικά αποτελέσματα στη στυτική δυσλειτουργία⁽⁵⁹³⁾. Οι αναστολείς της φωσφο-διεστεράσης-5, μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε υπερτασικούς ασθενείς, ακόμη και όταν λαμβάνουν πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα (με την πιθανή εξαίρεση τους άλφα αποκλειστές)⁽⁵⁹⁴⁾ βελτιώνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών αυτών⁽⁵⁹⁵⁾. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν μελέτες που εξετάζουν την γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία⁽⁵⁹⁶⁾.

6.14 Ανθεκτική υπέρταση

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική όταν η θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει τις κατάλληλες υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και τη χρήση διουρητικού και δύο άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών σε επαρκείς δόσεις, (χωρίς απαραίτητα να συμπεριλαμβάνεται ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών), αποτυγχάνει να μειώσει την ΑΠ σε τιμές < 140/90 mmHg.

Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης κυμαίνεται στο 5-30% του συνολικού υπερτασικού πληθυσμού, με λιγότερο από το 10% να αντιπροσωπεύει πιθανώς την πραγματική επίπτωση. Η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων⁽⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰⁾. Η ανθεκτική υπέρταση μπορεί να είναι πραγματική, φαινομενική ή πλαστική. Συχνό αίτιο ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί η αποτυχία τήρησης της θεραπευτικής αγωγής από τον ασθενή, συνηθισμένο φαινόμενο υπεύθυνο για το χαμηλό ποσοστό ελέγχου της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς παγκοσμίως. Άλλα αίτια αποτελούν i) υπέρμετρη αντίδραση στη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ με αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο (αλλά όχι στις μετρήσεις εκτός ιατρείου), ii) η χρήση μικρής περιχειρίδας σε μεγάλους βραχιόνους με ανεπαρκή συμπίεση του αγγείου και iii) η ψευδουπέρταση, σκληρά μη συμπίεσιμα αγγεία που αποτρέπουν την απόφραξη της βραχιονίου αρτηρίας, κυρίως στους ηλικιωμένους. Τα αίτια της ανθεκτικής υπέρτασης περιλαμβάνουν: 1) Υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες όπως υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, παχυσαρκία, υψηλή πρόσληψη αλατιού, 2) χρόνια λήψη αγγειοσυσπαστικών και αλατοσυντηρητικών φαρμάκων, 3) σύνδρομο υπνικής άπνοιας⁽⁵²¹⁾, 4) Ανεπτόπιστα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης και 5) προχωρημένη και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου στόχου, κυρίως βλάβη που αφορά την νεφρική λειτουργία.

Η σωστή διαγνωστική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης απαιτεί τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τον ασθενή (συμπεριλαμβανομένων και των υγιεινοδιαιτητικών του συνηθειών), σχολαστική κλινική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση παραγόντων κινδύνου, αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ή ΒΟΣ γενικότερα, καθώς και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης. Θα πρέπει επιπλέον, να εξετάζεται πάντα και η πιθανότητα της δευτεροπαθούς υπέρτασης, με τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό να αποτελεί το πιο συχνό αίτιο⁽⁶⁰¹⁾ ενώ ακολουθούν η στένωση της νεφρικής αρτηρίας και η αθηρωμάτωση που απαντάται συχνά σε ηλικιωμένους. Τέλος σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η ανθεκτικότητα της πίεσης στα αντιυπερτασικά με τη χρήση της 24-ωρης καταγραφής η οποία επιπλέον θα ποσοτικοποιήσει το βαθμό αύξησης της ΑΠ καθώς και την επακόλουθη επίδραση των τροποποιήσεων της θεραπείας^(598,602). Θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι στην κλινική πράξη η αναγνώριση μη συμμόρφωσης από τον ασθενή μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες καθώς: 1) οι πληροφορίες του ασθενούς μπορεί να είναι παραπλανητικές, και 2) οι μέθοδοι για την αντικειμενική αξιολόγηση της συμμόρφωσης του ασθενούς δεν εφαρμόζονται ικανοποιητικά στην καθημέρα κλινική πράξη. Οι ιατροί μπορεί να χρειαστεί να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της τρέχουσας θεραπείας, και έναρξης μίας απλούστερης θεραπευτικής αγωγής υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Με αυτήν την προσέγγιση, μπορεί να αποφευχθεί και η χρήση αναποτελεσματικών φαρμάκων. Αν και η νοσηλεία λόγω υπέρτασης θεωρείται ανάρμοστη στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, λίγες ημέρες νοσηλείας θα επέτρεπαν τον έλεγχο και την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, υπό αυστηρό έλεγχο. Αν και στην ανθεκτική υπέρταση η περαιτέρω αύξηση του διουρητικού μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ (βλ. παρακάτω), συνήθως οι ασθενείς αυτοί θα χρειαστούν και την προσθήκη τέταρτου αντιυπερτασικού

φαρμάκου. Αναλύσεις υποομάδων μεγάλων μελετών παρατήρησης έδειξαν ότι όλες οι κατηγορίες φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (ακόμα και εν μέρει), μπορούν να προστεθούν στην υφιστάμενη θεραπευτική αγωγή των τριών φαρμάκων, και να μειώσουν τα επίπεδα της ΑΠ τουλάχιστον σε κάποιους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁽⁶⁰³⁾. Η προσθήκη ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις 25–50 mg/ημέρα ή επλερενόνης) α1 αδρενεργικών αναστολέων (δοξαζοσίνη), και περεταίρω αύξηση των διουρητικών⁽⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁸⁾ ή αντικατάσταση των θειαζιδικών διουρητικών ή της χλωρθαλιδόνης με διουρητικά της αγκύλης σε περίπτωση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της ΑΠ. Δεδομένου ότι ο ενδαγγειακός όγκος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁽⁶⁰⁹⁾, η προσθήκη αμιλοριδής μπορεί να δράσει επιπρόσθετα με το διουρητικό (αν και η χρήση της μπορεί να ευνοήσει την υπερκαλιαιμία και δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική μείωση του eGFR). Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα αλδοστερόνης μπορεί να είναι αυξημένα, όχι μόνο γιατί μπορεί να παρουσιάζουν υπεραλδοστερονισμό που απλά δεν διαγνώστηκε, αλλά και λόγω της πιθανής αδυναμίας των ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών να αναστείλουν πλήρως την έκκριση της αλδοστερόνης⁽⁶¹⁰⁾. Σε αντίθεση με μία προηγούμενη μελέτη⁽⁶¹¹⁾ οι ανταγωνιστές της ενδοθελίνης δεν φαίνεται να μειώνουν αποτελεσματικά την ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ενώ η χρήση τους συνδυάζεται και με ανεπιθύμητες ενέργειες⁽⁶¹²⁾. Νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως: δότες μονοξειδίου του αζώτου, ανταγωνιστές βασοπρεσίνης, ουδέτεροι αναστολείς της ενδοπεπτιδάσης, αναστολείς της σύνθεσης της αλδοστερόνης, ερευνώνται, παρόλα αυτά βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κάποια νέα φαρμακευτική προσέγγιση για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης.

6.14.1 Διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων

Η χρόνια διέγερση του καρωτιδικού κόλπου σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, συνοδεύεται από μείωση της ΑΠ που διατηρείται για αρκετούς μήνες (53 μήνες σύμφωνα με τις μελέτες⁽⁶¹⁴⁻⁶¹⁶⁾ ωστόσο τα μακροπρόθεσμα αυτά αποτελέσματα αφορούσαν μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Μέχρι στιγμής, έχουν αναφερθεί λίγες παρενέργειες από αυτήν την επεμβατική μέθοδο (μόλυση, βλάβες στα νεύρα, ο πόνος του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, κ.λπ.), παρόλα αυτά, χρειάζεται μεγαλύτερη βάση δεδομένων για να αποδειχτεί τελικώς η ασφάλεια αυτής της μεθόδου. Η μέθοδος αυτή συνεχίζει να εξελίσσεται με τεχνικές βελτιώσεις για να μειωθεί ο χρόνος χειρουργικής τοποθέτησης και να παραταθεί η διάρκεια της μπαταρίας.

6.14.2 Κατάλυση του νευρικού πλέγματος της νεφρικής αρτηρίας

Μια μη φαρμακευτική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι η αμφοτερόπλευρη καταστροφή των νεφρικών νεύρων κατά μήκος της νεφρικής αρτηρίας. Οι διάφοροι καθετήρες κατάλυσης, προωθούνται διαδερμικά, διαμέσου της μηριαίας αρτηρίας⁽⁶¹⁷⁻⁶²¹⁾.

Με την νεφρική απονεύρωση μειώνεται η δράση του συμπαθητικού στον νεφρό, που επηρεάζει τις αγγειακές αντιστάσεις, την απελευθέρωση της ρενίνης και την απορρόφηση του νατρίου. Σε υπερτασικούς ασθενείς, η δράση του συμπαθητικού στο

νεφρό και σε άλλα όργανα είναι αυξημένη⁽⁶²²⁻⁶²⁶⁾ και η υπερτασική επίδραση των προσαγωγών ινών στο νεφρό είναι τεκμηριωμένη από πειραματικά μοντέλα. Η μέθοδος αυτή μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της ΑΠ του Ιατρείου, μείωση που διατηρείται για ένα χρόνο, ενώ υπάρχουν μικρές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η μείωση αυτή διατηρείται ακόμα και τρία χρόνια.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε περιορισμένη μείωση και στην 24-ωρη καταγραφή αλλά και στον αριθμό και τη δόση των αντιυπερτασικών φαρμάκων⁽⁶²⁷⁾. Υπάρχουν ακόμα στοιχεία και για οφέλη αυτής της μεθόδου όσον αφορά την υποστροφή της ΥΑΚ, τη βελτίωση της σκληρότητας των αγγείων, της διαστολικής λειτουργίας, της ανοχής στην γλυκόζη ενώ φαίνεται να παρουσιάζει και νεφρική προστατευτική δράση⁽⁶²⁸⁻⁶³⁰⁾. Εκτός από κάποιες σπάνιες επιπλοκές που σχετίζονται με τη διαδικασία καθετηριασμού (τοπικό αιμάτωμα, διαχωρισμός του αγγείου, κ.λπ.) δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιπλοκές ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Επί του παρόντος, όσον αφορά τη νεφρική απονεύρωση χρειάζονται περαιτέρω στοιχεία με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, σε κατάλληλα σχεδιασμένες, μακροπρόθεσμες μελέτες σύγκρισης για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της. Για περισσότερες πληροφορίες έχει δημοσιευτεί από την ΕΕΥ ειδικό έγγραφο τοποθέτησης που αφορά τη χρήση αυτής της μεθόδου⁽⁶³¹⁾.

6.14.3 Άλλες επεμβατικές προσεγγίσεις

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα είναι σε εξέλιξη ενώ οι νέες επεμβατικές διαδικασίες είναι υπό μελέτη. Παραδείγματα είναι η δημιουργία αρτηριο-φλεβικού συρίγγιου και νευροαγγειακής αποσυμπίεσης μέσω χειρουργικής επέμβασης, η οποία φαίνεται να μειώνει την ΑΠ σε μερικές περιπτώσεις σοβαρής ανθεκτικής υπέρτασης (προφανώς μέσω της μείωσης της κεντρικής υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού). Ωστόσο τα αποτελέσματα της μείωσης της ΑΠ φαίνεται να εξασθενούν μετά από 2 χρόνια⁽⁶³²⁾.

Επιπλέον, είναι διαθέσιμοι νέοι καθετήρες νεφρικής απονεύρωσης (υπερήχων) που φαίνεται να συντομεύουν τη διαδικασία. Συνοψίζοντας, η νεφρική απονεύρωση και η διέγερση των καρωτιδικών τασεο-υποδοχέων θα πρέπει να περιορίζονται σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, αφού τεκμηριωθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων να πετύχουν την ΑΠ στόχο. Επιπλέον θα πρέπει να τεκμηριωθεί, εάν η μείωση της ΑΠ με αυτές τις μεθόδους, συνοδεύεται και από μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας καθώς σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (FEVER, VALUE^(633,634)), οι ασθενείς που ελάμβαναν πολλά φάρμακα, παρουσίαζαν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία, ενώ ο κίνδυνος αυτός δεν μειώθηκε με τη μείωση της ΑΠ^(633,634). Αυτό αυξάνει την πιθανότητα της μη αναστρεψιμότητας του κινδύνου, η οποία θα πρέπει να μελετηθεί σωστά.

6.14.4 Παρακολούθηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση

Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η ΑΠ στο Ιατρείο αλλά και οι μετρήσεις στο σπίτι θα πρέπει να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα ενώ θα πρέπει τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο να υποβάλλονται σε

μετρήσεις 24-ωρης καταγραφής και σε εξετάσεις αξιολόγησης οργάνων στόχων (κυρίως του νεφρού). Παρόλο που οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης σε χαμηλές δόσεις έχουν συσχετιστεί με σχετικά λίγες παρενέργειες, η χρήση τους θα πρέπει να συνοδεύεται από συχνή αξιολόγηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης ορού, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν οξεία ή χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα εάν χορηγείται ταυτόχρονα αποκλειστής του ΣΡΑ. Έως ότου υπάρξουν περισσότερα διαθέσιμα σχετικά με την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της νεφρικής απονεύρωσης και της διέγερσης των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, η εφαρμογή των επεμβατικών μεθόδων μείωσης της ΑΠ καθώς και διάγνωση αλλά και η παρακολούθηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης⁽⁶³¹⁾.

6.14.5 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση

Συστάσεις	Κατηγορία ^α	Επίπεδο ^β	Βιβλιογραφία
Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, οι ιατροί θα πρέπει να ελέγχουν εάν τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής έχουν ικανοποιητική αντιυπερτασική δράση, και να αποσύρουν αυτά που η αντιυπερτασική τους δράση είναι ανύπαρκτη ή μικρή	I	C	-
Εάν δεν αντενδείκνυται, θα πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη ανταγωνιστή αλατοκορτικοειδών, α1 αδρενεργικών αναστολέων (δοξασοζίνη) και αμιλοριδης	Ila	B	604, 606, 607,608
Σε περίπτωση αποτυχίας ρύθμισης της ΑΠ με την αγωγή, θα πρέπει να εξετάζονται οι επεμβατικές μέθοδοι μείωσης της ΑΠ (κατάλυση του νευρικού πλέγματος της νεφρικής αρτηρίας, διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων)	Ilb	C	
Η εφαρμογή των επεμβατικών μεθόδων μείωσης της ΑΠ καθώς και διάγνωση αλλά και η παρακολούθηση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης	I	C	-
Οι επεμβατικές αυτές μέθοδοι θα πρέπει να περιορίζονται σε ασθενείς με πραγματική ανθεκτική υπέρταση, ΣΑΠ ≥ 160 mmHg και/ή ΔΑΠ ≥ 110 mmHg, των οποίων η αύξηση της ΑΠ επιβεβαιώθηκε με 24-ωρη καταγραφή	I	C	-

^α Κατηγορία σύστασης, ^β Επίπεδο απόδειξης, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

6.15 Κακοήθης υπέρταση

Η κακοήθης υπέρταση αποτελεί μια επείγουσα κατάσταση που χαρακτηρίζεται κλινικά από την παρουσία πολύ υψηλής ΑΠ και ισχαιμικής βλάβης οργάνου (αμφιβληστροειδή, των νεφρών, της καρδιάς, του εγκεφάλου). Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα της είναι πολύ χαμηλή, ο απόλυτος αριθμός των νέων περιπτώσεων δεν έχει αλλάξει πολύ τα τελευταία 40 χρόνια. Το ποσοστό επιβίωσης στα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση της κακοήθους υπέρτασης έχει βελτιωθεί σημαντικά (ήταν κοντά στο μηδέν πριν από 50 χρόνια), πιθανώς λόγω της έγκαιρης διάγνωσης, της μείωσης του

στόχου της ΑΠ, και της διαθεσιμότητας νέων κατηγοριών αντιυπερτασικών παραγόντων⁽⁶³⁵⁾. Αν και οι ΒΟΣ μπορεί να υποχωρήσουν (έστω εν μέρει) με τη θεραπεία⁽⁶³⁶⁾, η πρόγνωση αυτών των ασθενών παραμένει πτωχή ειδικά όταν η νεφρική λειτουργία είναι σημαντικά μειωμένη⁽⁶³⁷⁾. Λόγω της χαμηλής της συχνότητας, δεν υπάρχουν ικανοποιητικές και επαρκείς μελέτες με τα νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Η τρέχουσα θεραπεία βασίζεται σε παράγοντες που μπορούν να χορηγηθούν και να τιτλοποιηθούν ενδοφλεβίως, δρώντας άμεσα αλλά και σταδιακά για να αποφευχθεί η υπόταση και ενδεχομένως, περαιτέρω ισχαιμική βλάβη των οργάνων. Τα ενδοφλέβια φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι: η λαβεταλόλη, το νιτροπρωσσικό νάτριο, η νικαρδιπίνη, τα νιτρώδη, και η φουροσεμίδα ενώ η θεραπεία, θα πρέπει να εξατομικεύεται από τον θεράποντα ιατρό. Όταν τα διουρητικά δεν επαρκούν για τη διόρθωση του όγκου, η θεραπεία υπερδιήθησης και η αιμοκάθαρση θα μπορούσαν να συσταθούν.

6.16 Υπερεπιούσες και επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις

Ως υπερεπιούσες υπερτασικές καταστάσεις ορίζονται οι μεγάλες αυξήσεις της ΑΠ (ΣΑΠ > 180 mmHg ή ΔΑΠ 120mmHg, αντίστοιχα) που συνοδεύονται από επικείμενη ή προοδευτική βλάβη των οργάνων, όπως νευρολογικές διαταραχές, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλικό έμφρακτο, ενδοκρανική αιμορραγία, οξεία δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οξύ πνευμονικό οίδημα, διαχωρισμός της αορτής, νεφρική ανεπάρκεια, ή εκλαμψία. Μεμονωμένες αυξήσεις της ΑΠ χωρίς οξεία βλάβη των οργάνων (επείγουσες υπερτασικές καταστάσεις), που συχνά συνδέονται με τη διακοπή ή τη μείωση της θεραπείας, και το άγχος, δεν πρέπει να θεωρούνται υπερεπιούσες υπερτασικές καταστάσεις, αλλά να αντιμετωπίζονται με την επανέναρξη ή την εντατικοποίηση της θεραπείας καθώς και με θεραπεία διαχείρισης του άγχους.

Η θεραπεία των υπερεπιούσων περιπτώσεων εξαρτάται από το όργανο στόχο που εμπλέκεται. Η θεραπεία μπορεί να μην περιλαμβάνει προσπάθεια μείωσης της ΑΠ μπορεί να περιλαμβάνει εξαιρετικά προσεκτική προσπάθεια μείωσης της ΑΠ (σε οξύ ΑΕΕ) (βλέπε παράγραφο 6.10) ή μπορεί να απαιτεί επιθετική μείωση της ΑΠ όπως στην περίπτωση του πνευμονικού οιδήματος και του διαχωρισμού της αορτής. Στις περισσότερες περιπτώσεις συστήνεται μείωση της ΑΠ περίπου 25% κατά τις πρώτες ώρες, και εν συνεχεία προοδευτική και προσεκτική μείωση. Αρχικά, συνήθως χρησιμοποιούνται ενδοφλέβια φάρμακα, ενώ ακολουθεί η από του στόματος αγωγή (βλ. Ενότητα 6.15). Λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών, οι προτάσεις που θα συσταθούν βασίζονται στην εμπειρία ενώ η απόφαση για τη διαχείριση των περιστατικών θα πρέπει να εξατομικεύεται.

6.17 Περιεγχειρητική διαχείριση της υπέρτασης

Η υπέρταση αποτελεί μία από τις κοινές αιτίες αναβολής του χειρουργείου, παρόλα αυτά, είναι αμφίβολο αν αυτό είναι απαραίτητο⁽⁶³⁸⁾, ενώ φαίνεται ότι η διαστολή του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου των υποψηφίων για χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι πιο σημαντική⁽⁶³⁹⁾. Υπάρχουν αμφιβολίες για το εάν θα πρέπει να διακοπεί η αντιυπερτασική θεραπεία λίγο πριν το χειρουργείο. Αιφνίδια διακοπή της κλονιδίνης ή των β-αναστολέων θα μπορούσε να προκαλέσει το

φαινόμενο της αναπήδησης (rebound) της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ. Και στα δυο αυτά φάρμακα, η χορήγηση τους μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και σε περίπτωση που οι ασθενείς αδυνατούν να τα λάβουν per os, οι β-αποκλειστές μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως και η κλονιδίνη διαδερμικά. Τα διουρητικά, οι αΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης θα πρέπει να αποφεύγονται την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης λόγω της ανακατανομής των υγρών που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ενώ μπορούν να επαναχορηγηθούν όταν επέλθει η αναπλήρωση των υγρών. Μετεγχειρητικές αυξήσεις της ΑΠ συνήθως συμβαίνουν λόγω του πόνου ή του άγχους του ασθενούς ενώ η ΑΠ συνήθως επιστρέφει σε χαμηλότερα επίπεδα όταν αυτοί οι παράγοντες αντιμετωπιστούν. Όλες αυτές οι προτάσεις βασίζονται μόνο σε εμπειρικές παρατηρήσεις (Κατηγορία IIb, Επίπεδο C).

6.18 Νεφραγγειακή υπέρταση

Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας λόγω αθηροσκλήρωσης είναι σχετικά συχνή κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς και σπάνια εξελίσσεται και προκαλεί υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια⁽⁶⁴⁰⁾. Υπάρχει έντονη συζήτηση για το εάν και πότε, οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια θα ωφεληθούν από μια πιθανή διάνοιξη της και ενδεχομένως διαδερμική τοποθέτηση ενδαυλικής πρόθεσης. Ενώ υπάρχουν διάφορες μελέτες που υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση σε νέους ασθενείς (κυρίως γυναίκες) με μη ελεγχόμενη υπέρταση και ινομυϊκή δυσπλασία (82–100% επιτυχία, επαναστένωση στο 10–11%)⁽⁶⁴¹⁾ (Κατηγορία IIa, Επίπεδο B), σε ασθενείς με αθηρωματική νεφραγγειακή νόσο αυτή η προσέγγιση είναι αρκετά αμφιλεγόμενη. Δυο αναδρομικές μελέτες⁽⁶⁴²⁾ ανέφεραν βελτίωση (όχι στην θνητότητα) σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής και επαναλαμβανόμενα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας. Στην πρόσφατη μελέτη ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) στην οποία συμμετείχαν 806 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή ή μόνο σε φαρμακευτική θεραπεία, δεν φάνηκε κάποιο σημαντικό κλινικά όφελος στο σκέλος της αγγειοπλαστικής όσον αφορά τα επίπεδα της ΑΠ, τη νεφρική λειτουργία και τα καρδιαγγειακά συμβάντα⁽⁶⁴³⁾.

Παρά το γεγονός ότι δεν μπορούν να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα καθώς οι ασθενείς με ισχυρή ένδειξη αγγειοπλαστικής εξαιρέθηκαν από τη μελέτη (επιπλέον δεν είχε στατιστική δύναμη σαν μελέτη), η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση πρόθεσης δεν συστήνεται εάν η νεφρική λειτουργία έχει παραμείνει σταθερή τους τελευταίους 6-12 μήνες και η ΑΥ μπορεί να ελεγχθεί με φάρμακα (Κατηγορία III, Επίπεδο B). Στη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να συμπεριληφθούν και οι αναστολείς ΣΡΑ αρκεί ο ασθενείς να μην παρουσιάζει αμφοτερόπλευρη στένωση ή σε μονόπλευρη στένωση της αρτηρίας με σημαντικές λειτουργικές ενδείξεις που προκύπτουν από υπέρηχο ή σπινθηρογράφημα.

6.19 Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός

Στον τεκμηριωμένο μονόπλευρο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, που προκαλείται είτε από αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη είτε από μονόπλευρη υπερπλασία του επινεφριδίου, η θεραπεία εκλογής είναι η μονόπλευρη λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή, ενώ η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών ενδείκνυται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο των επινεφριδίων (ιδιοπαθής υπερπλασία των επινεφριδίων και το αμφοτερόπλευρο αδένωμα). Ο υπεραλδοστερονισμός θεραπεύσιμος με γλυκοκορτικοειδή θεραπεύεται με χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών μακράς δράσης π.χ. δεξαμεθαζόνη.

Με τη χειρουργική θεραπεία των ασθενών με μονόπλευρο πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, μετεγχειρητικά, το κάλιο ορού βελτιώνεται περίπου στο 100% των ασθενών⁽⁶⁴⁴⁾ όταν η διάγνωση και η ένδειξη της επινεφριδεκτομής, βασίζεται σε φλεβική δειγματοληψία των επινεφριδίων. Η υπέρταση θεραπεύεται (ορίζεται ως ΑΠ < 140/90 mmHg χωρίς αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή) στο περίπου 50% (εύρος 35-60%) των ασθενών με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό μετά τη μονομερή επινεφριδεκτομή. Η ίαση συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι: έχουν το πολύ ένα συγγενή πρώτου βαθμού με υπέρταση, λαμβάνουν προεγχειρητικά έως δύο αντιυπερτασικά φάρμακα, είναι νεαρής ηλικίας, έχουν μικρή διάρκεια υπέρτασης, και καμία αγγειακή αναδιαμόρφωση^(645,646). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) ενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη νόσο των επινεφριδίων και σε εκείνους οι οποίοι, για διάφορους λόγους, δεν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για το μονόπλευρο πρωτογενή αλδοστερονισμό. Η δόση έναρξης της σπιρονολακτόνης θα πρέπει να είναι 12,5-25 mg ημερησίως σε μία δόση. Η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση θα πρέπει σταδιακά να αυξηθεί έως τη μέγιστη δόση των 100 mg / ημερησίως ή και περισσότερο. Η συχνότητα εμφάνισης γυναικομαστίας με τη σπιρονολακτόνη είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ η ακριβής συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της εμμήνου ρύσης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπιρονολακτόνη είναι άγνωστη. Μια μικρή δόση ενός θειαζιδικού διουρητικού, τριαμερένη ή αμιλοριδίνη, μπορούν να προστεθούν για να αποφευχθεί υψηλότερη δόση της σπιρονολακτόνης, η οποία μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες.

Η Επλερενόνη είναι ένας νεότερος εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών χωρίς δράση αντιανδρογόνο και αγωνιστή προγεστερόνης, με μικρό ποσοστό παρενεργειών. Έχει το 60% της ανταγωνιστικής δραστηριότητας σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη. Επιπλέον, λόγω της μικρότερης διάρκειας δράσης της, απαιτείται χορήγηση δυο φορές ημερησίως (με αρχική δόση 25mg δύο φορές ημερησίως). Σε μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων, συγκρίθηκε η αντιυπερτασική δράση της επλερενόνης (100-300mg άπαξ ημερησίως) και της σπιρονολακτόνης (75 έως 225mg άπαξ ημερησίως), και φάνηκε ότι η σπιρονολακτόνη ήταν σημαντικά ανώτερη από την επλερενόνη στην μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό⁽⁶⁴⁷⁾.



7. Θεραπεία των παραγόντων κινδύνου

7.1 Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Οι ασθενείς με υπέρταση, και ιδιαίτερα εκείνοι με ΣΔ τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο, έχουν συχνά αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα τριγλυκερίδια και LDL-χοληστερόλη, με χαμηλή HDL-χοληστερόλη^(12,13,648).

Η μελέτη ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm⁶⁴⁹) ουσιαστικά τεκμηρίωσε το όφελος της προσθήκης μιας στατίνης στην αντι-υπερτασική θεραπεία. Το γεγονός ότι η μελέτη ALLHAT δεν έδειξε κάποιο σημαντικό στατιστικό όφελος, μπορεί να αποδοθεί στην ανεπαρκή μείωση της ολικής χοληστερόλης (11% στην ALLHAT σε σχέση με το 20% στην ASCOT)⁽⁶⁵⁰⁾. Επιπλέον σε μία περαιτέρω ανάλυση της ASCOT, φάνηκε ότι η προσθήκη στατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη μειώνει περισσότερο τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με την προσθήκη στατίνης σε ατενολόλη⁽⁶⁵¹⁾. Η ευεργετική επίδραση της χορήγησης των στατινών σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων (με στόχο LDL <3,0 mmol / L, [115 mg / dL]) έχει ενισχυθεί από τα ευρήματα της μελέτης JUPITER⁽⁶⁵²⁾, που έδειξε ότι η μείωση της LDL κατά 50% σε ασθενείς με αρχικές τιμές <3.4 mmol / L (130 mg / dL), αλλά με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 44%. Αυτό δικαιολογεί τη χρήση των στατινών σε υπερτασικούς ασθενείς που έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σε ασθενείς με εμφανή στεφανιαία νόσο υπάρχουν σαφείς ενδείξεις χορήγησης των στατινών με στόχο LDL <1.8 mmol / L (70 mg / dL)^(653,654). Επιπλέον, στατίνη θα πρέπει να λαμβάνουν και οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, με στόχο τιμές σίγουρα <3,5 mmol / L (135 mg / dL)⁽⁶⁵⁵⁾. Εάν αυτοί οι ασθενείς θα ωφεληθούν με ακόμα χαμηλότερες τιμές LDL (<1,8 mmol / L (70 mg / dL)) είναι ανοιχτό για μελλοντική έρευνα. Το ίδιο ισχύει και για τους υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού- μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου⁽⁶⁵⁶⁾.

7.2 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σε μία μεγάλη μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2009⁽⁶⁵⁷⁾ φάνηκε ότι, στη δευτερογενή πρόληψη, η χορήγηση ασπιρίνης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα πολύ περισσότερο από ότι αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες. Στην πρωτογενή πρόληψη, ωστόσο, η σχέση μεταξύ του οφέλους και κινδύνου είναι διαφορετική, καθώς η μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων είναι μικρή και μόνο ελαφρώς υψηλότερη από τις μείζονες αιμορραγίες. Μια πιο ευνοϊκή ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνου όσον αφορά τη χορήγηση της ασπιρίνης έχει αναζητηθεί σε ειδικές ομάδες ασθενών πρωτοβάθμιας πρόληψης. Μέχρι στιγμής, μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ απέτυχαν να δείξουν κάποιο όφελος που να υπερτερούσε τον κίνδυνο αιμορραγίας που προκύπτει από τη χορήγηση της ασπιρίνης. Σε μία υπομελέτη της HOT στην οποία οι υπερτασικοί ασθενείς ταξινομήθηκαν βάσει του eGFR, η χορήγηση της ασπιρίνης συνδέθηκε με σημαντική τάση μείωσης των καρδιαγγειακών συμβάντων σε υπερτασικούς ασθενείς με eGFR <45 mL/min per 1.73 m². Σε αυτή την ομάδα των ασθενών, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν χαμηλός σε σύγκριση με το καρδιαγγειακό όφελος⁽⁶⁵⁸⁾. Η θεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να συστήνεται μόνο όταν η ΑΠ ελέγχεται επαρκώς.

Συμπερασματικά, επιβεβαιώνονται οι συστάσεις ESH/ESC του 2007⁽²⁾: Η χαμηλή δόση ασπιρίνης, θα πρέπει να συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ και ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων και θα μπορούσε να συσταθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ασπιρίνη δεν συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού ή μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου στους οποίους το απόλυτο όφελος και ο κίνδυνος είναι ισοδύναμα. Παρουσιάζει όμως ενδιαφέρον μια πρόσφατη μετανάλυση που αναφέρει ότι η χορήγηση ασπιρίνης αλλά όχι βαρφαρίνης στην πρωτογενή πρόληψη, συνδέεται με μικρότερη επίπτωση θνητότητας καρκίνου⁽⁶⁵⁹⁾. Σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί, θα αλλάξει και η ένδειξη χορήγησης της ασπιρίνης. Χαμηλή δόση ασπιρίνης στην πρόληψη της προεκλαμψίας συζητείται στην Ενότητα 6.5.3.

7.3 Θεραπεία της υπεργλυκαιμίας

Η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Study) έδειξε ότι η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη ήταν ανώτερη από την καθιερωμένη θεραπεία όσον αφορά την προστασία των αγγείων και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων^(660,661). Επιπλέον στο ΣΔ τύπου 2 υπήρξαν μελέτες που διερεύνησαν εάν ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, με βάση την από του στόματος αγωγή και/ή ινσουλίνη, είναι ανώτερος από το λιγότερο αυστηρό έλεγχο, όσον αφορά την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στην μελέτη UKPDS φάνηκε ότι ο αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος θα μπορούσε να αποτρέψει τη μικροαγγειακή αλλά όχι και τις μακροαγγειακές επιπλοκές⁽⁶⁶²⁾, εκτός από μία υποομάδα με παχύσαρκους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη⁽⁶⁶³⁾. Επιπλέον όσον αφορά την αξιολόγηση του κατάλληλου στόχου και το γλυκαιμικό έλεγχο πρόσφατα διενεργήθηκαν διάφορες μελέτες όπως η ADVANCE⁽⁶⁶⁴⁾ η ACCORD⁽⁶⁶⁵⁾ και η VADT⁽⁶⁶⁶⁾ οι οποίες τυχαιοποίησαν στο ένα σκέλος της θεραπείας ασθενείς με χαμηλό στόχο HbA1c (<6.5% or 6.0%). Καμία από αυτές τις επιμέρους μελέτες δεν έδειξαν σημαντική μείωση του σύνθετου τελικού καταληκτικού σημείου των συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά μια σειρά από μεταγενέστερες μετανalύσεις έδειξαν ότι η πιο έντονος γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να μειώνει περισσότερο τα μη-θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και τη νεφροπάθεια, χωρίς όμως να επηρεάζουν την επίπτωση του ΑΕΕ, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα⁽⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹⁾. Ωστόσο, ειδικά στην μελέτη ACCORD, το σκέλος των ασθενών με το χαμηλότερο στόχο HbA1c παρουσίασε περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια και υψηλότερη θνησιμότητα. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία και η Ευρωπαϊκή εταιρία μελέτης του διαβήτη⁽⁶⁷⁰⁾ συστήνουν στους ιατρούς να εξατομικεύουν τους θεραπευτικούς στόχους και να αποφεύγουν την εντατική προσπάθεια μείωσης της HbA1c στους εύθραυστους ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, περιορίζοντας τον αυστηρότερο έλεγχο της υπεργλυκαιμίας σε νεότερους ασθενείς με πρόσφατο διαβήτη, που δεν παρουσιάζουν ή παρουσιάζουν μικρές αγγειακές επιπλοκές, και έχουν σημαντικό προσδόκιμο επιβίωσης (HbA1c στόχο <7,0%), ενώ εξετάζει ένα λιγότερο αυστηρό στόχο HbA1c (7,5-8,0%) ή ακόμη υψηλότερο σε πιο

περίπλοκους και ευάλωτους ασθενείς^(670,671). Περισσότερες πληροφορίες αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EASD⁽⁶⁷²⁾.

7.4 Σύνοψη των συστάσεων για το θεραπευτικό χειρισμό των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την υπέρταση

Συστάσεις	Κατηγορία ^a	Επίπεδο ^b	Βιβλιογραφία
Συστήνεται η θεραπεία με στατίνες σε υπερτασικούς ασθενείς με μέτριο προς υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, με στόχο LDL <3,0mmol / L (115 mg/dL).	I	A	649, 652
Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συστήνεται η χορήγηση στατίνης, με στόχο LDL <1.8 mmol / L (70 mg/dL).	I	A	654
Χαμηλή δόση ασπιρίνης, συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων.	I	A	657
Αντισταθμιστική αγωγή και συγκεκριμένα χαμηλή δόση ασπιρίνης θα μπορούσε να συσταθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου εφόσον η ΑΠ είναι ελεγχόμενη.	IIa	B	658
Η ασπιρίνη δεν συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού ή μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου στους οποίους το απόλυτο όφελος και ο κίνδυνος είναι ισοδύναμα.	III	A	657
Σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ, η αντιδιαβητική θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει σε HbA1c <7,0%.	I	B	670
Σε πιο εύθραυστους ηλικιωμένους ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ, με περισσότερα συνοδά νοσήματα και υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, θα μπορούσε να συσταθεί θεραπεία με στόχο HbA1c <7.5–8.0%	IIa	C	-

^a Κατηγορία σύστασης, ^b Επίπεδο απόδειξης, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΣΔ:Σαχαρώδης διαβήτης



8. Παρακολούθηση των ασθενών

8.1 Παρακολούθηση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση

Μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής θα μπορούσαμε να παρακολουθούμε τον ασθενή ανά 2-4 εβδομάδες για να αξιολογήσουμε την επίδραση των φαρμάκων στην ΑΠ καθώς και την ύπαρξη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μερικά φάρμακα μπορούν να επιδράσουν στην ΑΠ ήδη από τις πρώτες ημέρες ή εβδομάδες, η ΑΠ όμως μπορεί να παρουσιάσει καθυστερημένη απόκριση στην αγωγή που μπορεί να διαρκέσει έως και 2 μήνες. Όταν επιτευχθεί ο στόχος, ο ασθενής μπορεί να παρακολουθείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3-6 μήνες) και να αξιολογείται η ΑΠ⁽⁶⁷³⁾. Για τους σταθερούς ασθενείς, οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι μπορούν να αποστέλλονται και μέσω ηλεκτρονικής επικοινωνίας με το γιατρό (SMS, e-mail)⁽⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁷⁾. Κρίνεται σκόπιμη η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και ΒΟΣ, τουλάχιστον κάθε 2 χρόνια.

8.2 Παρακολούθηση ατόμων με υψηλή-φυσιολογική αρτηριακή πίεση και υπέρταση της λευκής μπλούζας

Τα άτομα με υπέρταση της λευκής μπλούζας ή υψηλή φυσιολογική ΑΠ παρουσιάζουν συχνότερα επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, και ασυμπτωματική ΒΟΣ, ενώ παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν και ΑΥ^(285,351,678-681) (βλ. Ενότητα 3.1.3). Θα πρέπει ακόμα και εάν δεν χορηγηθεί κάποια αγωγή, να παρακολουθούνται στενά (τουλάχιστον κάθε χρόνο) για να πραγματοποιηθούν μετρήσεις της ΑΠ (ιατρείου και εκτός ιατρείου) και για να ελεγχθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Οι τακτικές ετήσιες επισκέψεις εξυπηρετούν επίσης το σκοπό της ενίσχυσης και επανάληψης των συστάσεων σχετικά με τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές, που αποτελούν την κατάλληλη θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις.

8.3 Αυξημένη αρτηριακή πίεση στις επισκέψεις ελέγχου

Συνήθως, στις τακτικές επισκέψεις οι ασθενείς αλλά και οι Ιατροί έχουν την τάση να υποβαθμίζουν την αύξηση της ΑΠ στο Ιατρείο και να την αποδίδουν σε άλλους παράγοντες. Αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται ενώ η διαπίστωση αυξημένης ΑΠ θα πρέπει να οδηγεί πάντα τους Ιατρούς στην αναζήτηση των πιθανών αιτιών, (κακή συμμόρφωση με το καθορισμένο θεραπευτικό σχήμα, επιμονή της υπέρτασης της λευκής μπλούζας, περιστασιακή ή τακτική κατανάλωση φαρμάκων ή ουσιών που αυξάνουν την ΑΠ). Σε περίπτωση που η αγωγή είναι αναποτελεσματική θα πρέπει να τροποποιείται^(682,683). Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν, ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου, ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ που επετεύχθησαν κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Η καρδιαγγειακή προστασία μπορεί να είναι υψηλότερη σε ασθενείς που παρουσιάζουν σταθερά ρυθμισμένη την ΑΠ στις επισκέψεις.

8.4 Συνεχής αναζήτηση ασυμπτωματικής βλάβης των οργάνων στόχων

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει στην υποχώρηση των ΒΟΣ προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το αν οι ασθενείς είναι περισσότερο ή λιγότερο προστατευμένοι από τη θεραπευτική στρατηγική που υιοθετήθηκε. Αυτό φάνηκε με την υποστοροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (ΗΚΓική ή ηχοκαρδιογραφική) μετά από αγωγή και τις ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις της μάζας της αριστερής κοιλίας και το μέγεθος του αριστερού κόλπου^(150,151,261,684-686).

Επιπλέον, η μείωση της πρωτεϊνουρίας (σε διαβητικούς και μη ασθενείς)^(227,262,535,536,687,688) και της μικρολευκοματινουρίας (αν και τα αποτελέσματα εδώ είναι αντικρουόμενα^(329,331)) με τη θεραπεία, συνοδεύτηκαν από μικρότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και πιο αργή εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Αυτό φάνηκε και σε μία πρόσφατη υπανάλυση της μελέτης ACCOMPLISH, όπου ο συνδυασμός αΜΕΑ με ανταγωνιστή ασβεστίου ήταν πιο αποτελεσματικός από τον συνδυασμό αΜΕΑ και διουρητικού, στην πρόληψη της αύξησης (διπλασιασμού) των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και στη τελικού σταδίου νεφρική νόσο, ενώ μείωσε την πρωτεϊνουρία σε μικρότερο βαθμό⁽⁵³⁹⁾. Από την άλλη μεριά, μια πρόσφατη ανάλυση της μελέτης ELSA, απέτυχε να τεκμηριώσει την προγνωστική αξία όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα, της μείωσης του πάχους εσω μέσου χιτώνα με τη θεραπεία (πιθανώς διότι οι αλλαγές ήταν μικρές, και οι επιπτώσεις τους καλύφθηκαν από τις μεγάλες διαφορές των ασθενών)⁽¹⁸⁸⁾. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται από διάφορες μεταanalύσεις⁽⁶⁸⁹⁻⁶⁹¹⁾ αν και μερικές από αυτές έχουν συζητηθεί⁽⁶⁹²⁾. Παρόλα αυτά, αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, δικαιολογούν την παρακολούθηση τουλάχιστον κάποιων ασυμπτωματικών ΒΟΣ, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς, αλλά και κατά την παρακολούθηση. Μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας στην οποία αξιολογούνται κατά την παρακολούθηση τα σημεία ΒΟΣ σε υπερτασικούς δεν έχει γίνει μέχρι στιγμής. Προς το παρόν φαίνεται λογική η παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας, καθώς είναι απλή και δεν κοστίζει, όπως επίσης και η παρακολούθηση της ΥΑΚ ηλεκτροκαρδιογραφικά αν και το ΗΚΓ δεν είναι τόσο ευαίσθητο στην ανίχνευση των αλλαγών της ΥΑΚ με τη θεραπεία. Οι αλλαγές της ΥΑΚ που παρατηρούνται και με το ηχοκαρδιογράφημα είναι επίσης αργές ενώ επιπλέον παρουσιάζει και το μειονέκτημα της μειωμένης διαθεσιμότητας, του υψηλού κόστους, του επιπλέον χρόνου και της ανάγκης κάποιου ειδικού για τη σωστή αξιολόγηση. Οι πληροφορίες σχετικά με την εκτίμηση των ΒΟΣ κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας συνοψίζονται στην Εικόνα 5. Θα πρέπει επίσης να προστεθεί στην παρακολούθηση και ο έλεγχος της κρεατινίνης ορού, της γλυκόζης, του καλίου και του λιπιδαιμικού προφίλ. Ανεξάρτητα από την ικανότητά τους να ανιχνεύσουν κάποια υποστοροφή της βλάβης με τη θεραπεία, οι εξετάσεις στα όργανα στόχους μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της υπέρτασης, καθώς και για την εμφάνιση συνθηκών που απαιτούν πρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως αρρυθμίες, ισχαιμία του μυοκαρδίου, στενωτικές πλάκες και καρδιακή ανεπάρκεια.

Σχήμα 5. Ευαισθησία διαφόρων δεικτών στην ανίχνευση μεταβολής των ΒΟΣ με τη θεραπεία, ο χρόνος που χρειάζεται για τη μεταβολή και η προγνωστική της αξία.

Δείκτης ΒΟΣ	Ευαισθησία αλλαγών	Χρόνος που απαιτείται να εμφανιστούν	Προγνωστική αξία των αλλαγών
ΥΑΚ/ΗΚΓ	Χαμηλή	Μέτρια (>6 μήνες)	ΝΑΙ
ΥΑΚ/echo	Μέτρια	Μέτρια (>6 μήνες)	ΝΑΙ
ΥΑΚ/MRI	Υψηλή	Μέτρια (>6 μήνες)	Δεν υπάρχουν δεδομένα
eGFR	Μέτρια	Πολύ αργή (χρόνια)	Δεν υπάρχουν δεδομένα
Πρωτεϊνουρία	Υψηλή	Γρήγορη (εβδομάδες/μήνες)	Μέτρια
IMT	Πολύ χαμηλή	Αργή (>12 μήνες)	ΟΧΙ
PWV	Υψηλή	Γρήγορη (εβδομάδες/μήνες)	Περιορισμένα δεδομένα
ΚΒΔ	Χαμηλή	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δεν υπάρχουν δεδομένα

ΥΑΚ: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, IMT: πάχυνση έσω μέσου χιτώνα, ΚΒΔ: κνημοβραχιόνιος δείκτης, MRI: μαγνητική τομογραφία, ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΡWV: Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

8.5 Μπορεί η αντιυπερτασική θεραπεία να μειωθεί ή να διακοπεί;

Σε ορισμένους ασθενείς, στους οποίους η αγωγή συνοδεύεται από τη ρύθμιση της ΑΠ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα εάν αυτός ο ασθενής έχει υιοθετήσει τις απαραίτητες υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές η αγωγή θα μπορούσε να μειωθεί. Η μείωση των φαρμάκων θα πρέπει να γίνει σταδιακά και ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται συχνά λόγω του κινδύνου επανεμφάνισης της αυξημένης ΑΠ.



9. Βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης

Παρά το γεγονός ότι η ΑΥ σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, σύμφωνα με διάφορες μελέτες⁽⁶⁸³⁾ 1) ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν το γνωρίζει, ή αν και γνωρίζει τους κινδύνους, δεν λαμβάνει αγωγή^(693,694), 2) ο στόχος της ΑΠ επιτυγχάνεται σπάνια^(695,696), 3) η αποτυχία μείωσης της ΑΠ στα επίπεδα στόχο αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα^(607,698) και 4) το ποσοστό ευαισθητοποίησης στην υπέρταση και στον έλεγχο της ΑΠ βελτιώνεται αργά, κάτι που αφορά και τη δευτερογενή πρόληψη^(699,700). Παρά το γεγονός ότι στις διάφορες μελέτες, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών πετυχαίνει την ΑΠ στόχο, στην πραγματικότητα, στην καθημερινή κλινική πράξη το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μικρότερο⁽⁷⁰¹⁾. Κατά συνέπεια, η υψηλή ΑΠ παραμένει η κύρια αιτία θανάτου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας στην Ευρώπη και παγκοσμίως⁽⁷⁰²⁾. Τα κυριότερα αίτια του χαμηλού ποσοστού ελέγχου της ΑΠ είναι η αδράνεια των Ιατρών⁽⁷⁰³⁾ η κακή συμμόρφωση των ασθενών^(704,705) και οι ελλείψεις των συστημάτων υγειονομικής περιθαλψης κυρίως όσον αφορά στην προσέγγισή τους στις χρόνιες παθήσεις. Η αδράνεια του Ιατρού (δηλαδή η μη θεραπευτική δράση, όταν η ΑΠ του ασθενούς είναι αυξημένη) προκαλείται από πολλούς παράγοντες όπως: ενδοιασμοί σχετικά με τους κινδύνους της υψηλής ΑΠ κυρίως στους ηλικιωμένους, φόβος της μειωμένης άρδευσης των ζωτικών οργάνων (καμπύλη J) και η ανησυχία των παρενεργειών των φαρμάκων.

Αρκετοί γιατροί διατηρούν επίσης μια σκεπτικιστική στάση απέναντι στις κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς προέρχονται συνήθως από πολλές διαφορετικές πηγές (διεθνείς και εθνικές επιστημονικές εταιρείες, κυβερνητικούς οργανισμούς, τοπικά νοσοκομεία, κ.λπ.), με συστάσεις που συνήθως θεωρούνται μη ρεαλιστικές για να εφαρμοστούν στο περιβάλλον του Ιατρού⁽⁷⁰⁶⁾. Η κακή συμμόρφωση στην αγωγή αφορά δυστυχώς ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με αρρυθμιστη ΑΠ, και συνοδεύεται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁽⁷⁰⁴⁻⁷¹⁰⁾. Πρόκειται για ασθενείς που δεν τηρούν γενικά κάποιο συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα στην λήψη των φαρμάκων. Συνήθως, μετά από το πρώτο εξάμηνο της θεραπείας, περίπου το 1/3 θα παρουσιάσει προβλήματα στη συμμόρφωση ενώ μετά από ένα χρόνο αγωγής, το ποσοστό αυτό μπορεί να ανέβει στο 50%. Επιπλέον, περίπου το 10% των ασθενών ξεχνά να λάβει την αγωγή καθημερινά^(704,705,709,711). Διάφορες προσεγγίσεις έχουν προταθεί για τη μείωση αδράνειας όσον αφορά τον Ιατρό και τη βελτίωση της συμμόρφωσης. Προγράμματα κατάρτισης των ιατρών θα μπορούσαν να βοηθήσουν⁽⁷¹²⁻⁷¹⁴⁾, επίσης, η ύπαρξη ενημερωτικού υλικού σε διάφορα σημεία που συχνάζουν ιατροί και ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν ευνοϊκή επίδραση όσον αφορά την πληροφόρηση και τα κίνητρα από τα ενδιαφερόμενα άτομα. (Τύπος, φαρμακεία, σχολεία και άλλους δημόσιους χώρους⁽⁷¹⁵⁾). Επιπλέον η απλοποίηση της μέτρησης της ΑΠ με τη χρήση αυτόματων συσκευών μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι ή χρήση τηλεμετρίας για τη διαβίβαση των καταγεγραμμένων τιμών της ΑΠ θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά^(66,98,99,716). Επιπλέον οι πάροχοι των υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να εκπαιδεύονται και να εφαρμόζουν τις κατευθυντήριες οδηγίες για να αυξήσουν τα ποσοστά επίτευξης της ΑΠ στόχου⁽⁷¹⁷⁻⁷¹⁹⁾.



Στον πίνακα 17 συνοψίζεται ένας κατάλογος παρεμβάσεων που σχετίζεται με τη βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία.

Πίνακας 17: Τρόποι βελτίωσης της συμμόρφωσης στις συστάσεις των Ιατρών.

Ασθενής
1) Πληροφόρηση του ασθενούς, σε συνδυασμό με στρατηγικές κινήτρων (βλέπε τμήμα 5.1.6. για τη διακοπή του καπνίσματος)
2) Ομαδικές συνεδρίες
3) Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης από τον ασθενή
Φάρμακα
4) Απλοποιημένο θεραπευτικό σχήμα
5) Συσκευασία υπενθύμισης
Σύστημα υγείας
6) Εντατική φροντίδα (στενή παρακολούθηση, τηλέφωνο παρακολούθησης, υπενθυμίσεις, κατ'οίκον επισκέψεις, κοινωνική υποστήριξη)
7) Παρεμβάσεις που αφορούν άμεσα τους φαρμακοποιούς



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
- 2 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
- 3 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual datafor one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
- 4 Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:1129–1134.
- 5 Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77:194–200.
- 6 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707–716.
- 7 Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338–341.
- 8 Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308– 315.
- 9 Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al., on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60:1117–1123.
- 10 Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410– 1415.
- 11 Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225–1229.
- 12 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S–10S.
- 13 Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256–1261.
- 14 Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52:570–583.

- 15 Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719–1742.
- 16 Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963–975.
- 17 Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolero A, Paccaud F, Pecoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:66–72.
- 18 Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817–1823.
- 19 Tugay Aytakin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytakin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002; 10:394–401.
- 20 Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006; 19:53–60.
- 21 Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005; 23:1661–1666.
- 22 Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1345–1352.
- 23 Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:623–629.
- 24 Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzias PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483–1489.
- 25 Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar- Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012; 60:898–905.
- 26 Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006; 24:1187–1192.
- 27 Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006; 24:293–299.
- 28 Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006; 24:2169–2176.
- 29 Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005; 23:1971–1977.
- 30 Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the ‘rule of halves’ in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:99–106.
- 31 Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18:557–562.
- 32 Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:571–579.
- 33 Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, et al. Age and gender specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the Sardi NIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:532–541.
- 34 Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552–1559.
- 35 Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53:480–486.
- 36 Erem C, Hacihasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009; 31:47–58.
- 37 Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008; 26:2303–2311.
- 38 Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007; 49:773–774.
- 39 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363–2369.
- 40 Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:1424–1431.

- 41 Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331.
- 42 D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–753.
- 43 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
- 44 Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93:172–176.
- 45 Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336:1475–1482.
- 46 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310–315.
- 47 Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118:2243–2251; 2244p following 2251.
- 48 Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611–619.
- 49 Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1209–1227.
- 50 Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
- 51 Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31:883–891.
- 52 Sehested T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928–1936.
- 53 Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056–1064.
- 54 Guidelines Sub committee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.
- 55 World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
- 56 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536.
- 57 Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:905–914.
- 58 Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31:85–91.
- 59 Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56:56–61.
- 60 Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991; 9:115–119.
- 61 Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55:195–200.
- 62 Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685–692.
- 63 Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:44–52.
- 64 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697–701.
- 65 O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.
- 66 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779–785.
- 67 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., European 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, Trazzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992; 10:1531–1535.
- 69 Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5:264–269.
- 70 Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2074–2082.
- 71 Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14:557–563.
- 72 Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, et al. Timeweighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010; 28:459–464.
- 73 Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16:733–738.
- 74 Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004; 13:214–224.
- 75 Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60:512–517.
- 76 Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401–1406.
- 77 Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010; 23:1074–1081.
- 78 White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 8):S39–S41.
- 79 Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 47:359–364.
- 80 Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012; 30:472–476.

- 81 Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Daynight dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
- 82 Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919–1927.
- 83 Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:1289–1299.
- 84 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539–546.
- 85 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al., Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
- 86 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156–161.
- 87 Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783.
- 88 Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1290–1299.
- 89 Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219–1229.
- 90 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55–61.
- 91 Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325–332.
- 92 Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:1090–1098.
- 93 de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012; 30:713–719.

94 Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3–10.

95 Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23:645–653.

96 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Longterm prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–1270.

97 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852–857.

98 Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;15:285–295.

99 Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011; 7:493–495.

100 Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.

101 Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011; 24:123–134.

102 Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55:1301–1303.

103 Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449–456.

104 Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801–807.

105 Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846–853.

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

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

108 Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049–1052.

109 Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193–2198.

110 Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S1–12.

111 Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9:307–309.

112 Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24:52–58.

113 Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a metaanalysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012; 59:564–571.

114 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385–1392.

115 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1672–1678.

116 Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54:226–232.

117 Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715–1725.

118 Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010; 12:349–355.

119 Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493–498.

120 Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797–805.

121 Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258–1264.

122 Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621.

- 123 Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancía G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. London, UK: Informa Healthcare; 2008. pp. 184–189.
- 124 Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:135–160.
- 125 Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hypert* 2009; 3:366–373.
- 126 Huot M, Arsenault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011; 58:1036–1042.
- 127 Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012; 30:587–591.
- 128 Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26:691–695.
- 129 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28:31–36.
- 130 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348.
- 131 Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011; 24:898–903.
- 132 Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009; 95:1072–1078.
- 133 Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007; 100:1609–1613.
- 134 Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:32–40.
- 135 Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011; 73:737–742.
- 136 Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010; 55:1026–1032.
- 137 Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles, Fifth Edition* Oxford: Oxford University Press; 2005; p. 624.
- 138 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
- 139 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738.
- 140 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31:1865–1871.
- 141 Mancía G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
- 142 O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
- 143 Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; 39:809–821.
- 144 Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17:387–402.
- 145 Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001; 37:350–356.
- 146 Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995; 26:919–924.
- 147 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545–556.
- 148 Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478:103–109.
- 149 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793.
- 150 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343–2349.
- 151 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes

in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:459–464.

- 152 Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009; 119:1883–1891.
- 153 Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30:2969–2977c.
- 154 Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106:1012–1019.
- 155 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398.
- 156 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
- 157 Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010; 28:2299–2308.
- 158 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314.
- 159 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79–108.
- 160 Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010; 56:91–98.
- 161 Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:837–848.
- 162 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352.
- 163 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871–878.

- 164 Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:731–738.
- 165 Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:317–327.
- 166 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042–1048.
- 167 Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105:1928–1933.
- 168 Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165–193.
- 169 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194–202.
- 170 De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E0) and the ratio of transmitral early peak velocity to E0 (E/E0). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020–1023.
- 171 Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E0ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31:747–752.
- 172 Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2357–2363.
- 173 Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:167–205.
- 174 Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1190–1198.
- 175 Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:137–146.

- 176 Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in nonischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:54.
- 177 Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1177–1183.
- 178 Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Noninvasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens* 2012; 25:1226–1235.
- 179 Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1987; 10:16–21.
- 180 Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.
- 181 Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453–460.
- 182 Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011; 97:1758–1765.
- 183 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437.
- 184 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340:14–22.
- 185 Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600–1607.
- 186 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422–2427.
- 187 Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:346–349.
- 188 Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but nontreatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
- 189 Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98:177–184.
- 190 Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869.
- 191 Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445–448.
- 192 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
- 193 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
- 194 Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15.
- 195 Mattace-Raso FU, vander Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
- 196 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505–511.
- 197 Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529–535.
- 198 Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–208.
- 199 De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50:238–263.
- 200 Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:921–930.
- 201 Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106:3037–3043.

- 202 Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–2235.
- 203 Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122: e584–e636.
- 204 Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijff JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1986–1993.
- 205 Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363–368.
- 206 Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 2):S314–321.
- 207 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483.
- 208 Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84–93.
- 209 Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941–1951.
- 210 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100.
- 211 Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- 212 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:237–246.
- 213 Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
- 214 Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996;335:1682–1683.
- 215 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967.
- 216 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
- 217 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903.
- 218 de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459–2464.
- 219 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169.
- 220 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
- 221 Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901–906.
- 222 Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:617–624.
- 223 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333.
- 224 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1):S16–S33.
- 225 Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Lowgrade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969–975.
- 226 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
- 227 Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
- 228 Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-

cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis *Lancet* 2010; 375:2073–2081.

- 229 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *HOT Study Group. J Hypertens* 2001; 19:1149–1159.
- 230 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
- 231 De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
- 232 Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639.
- 233 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172–180.
- 234 Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195:335–338.
- 235 Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year followup study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85:727–750.
- 236 Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351:2310–2317.
- 237 Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011; 124:2502–2511.
- 238 Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. nonmydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *SAfr Medj* 1990;78:248–250.
- 239 Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103–1106.
- 240 van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331:73.
- 241 McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1323–1332.

- 242 Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, Mac Gregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34:655–658.
- 243 Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99:1873–1879.
- 244 Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22:2095–2102.
- 245 Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999; 106:2269–2280.
- 246 Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2129–2134.
- 247 Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004; 111:1183–1190.
- 248 Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, et al. Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1784–1790.
- 249 Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24:1267–1273.
- 250 Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282.
- 251 de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125:765–772.
- 252 Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007; 6:611–619.
- 253 Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288:67–74.
- 254 Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009; 40:2327–2331.
- 255 Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40:1229–1236.

- 256 Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27:846–853.
- 257 Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; 54:233–240.
- 258 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145.
- 259 Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780–786.
- 260 Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298.
- 261 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–2356.
- 262 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention forendpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198–202.
- 263 Sytkowski PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in longterm sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996; 93:697–703.
- 264 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
- 265 Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.
- 266 Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97–104.
- 267 Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261–1267.
- 268 Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in ‘mild’ hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980.
- 269 Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
- 270 Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32:1500–1508.
- 271 National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- 272 Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27:1509–1520.
- 273 Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2037–2114.
- 274 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097.
- 275 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355:253–259.
- 276 ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
- 277 DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1007–1014.
- 278 The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Eng J Med* 2010; 362:1477–1490.
- 279 PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 710–717.
- 280 Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201–1208.
- 281 Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29:4–16.
- 282 Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a metaanalysis. *JAMA* 2011; 305:913–922.

- 283 Sipahi I, Swamiinathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43:432–440.
- 284 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
- 285 Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697.
- 286 Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, et al. The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–1496.
- 287 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
- 288 JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115–2127.
- 289 Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56:196–202.
- 290 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
- 291 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886–1892.
- 292 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–684.
- 293 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703–713.
- 294 Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253–1269.
- 295 The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575–1585.
- 296 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
- 297 Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225–1237.
- 298 The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
- 299 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.
- 300 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503–1510.
- 301 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849–857.
- 302 The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058–2068.
- 303 Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1086–1092.
- 304 Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
- 305 Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431.
- 306 Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946.
- 307 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142:342–351.

308 Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918–929.

309 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.

310 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.

311 The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639–1650.

312 Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004349.

313 Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541–548.

314 Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31:2837–2840.

315 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–419.

316 Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.

317 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.

318 Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360–1369.

319 Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012;30:802–810.

320 Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a metaanalysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438–448.

321 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. Ontreatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884–1891.

322 Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, La Rosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:A217.

323 Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122:2142–2151.

324 Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124:1727–1736.

325 Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306:2137–2144.

326 Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:74–83.

327 Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects metaanalyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799–2810.

328 Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual vs. tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial. *Lancet* 2009; 374:525–533.

329 Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al., ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–917.

330 Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684–690.

331 Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.

332 Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660–668.

333 Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60:1400–1406.

- 334 Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. ntihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA* 1997; 278:1065–1072.
- 335 Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:955–964.
- 336 Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007; 50:1019–1025.
- 337 Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495.
- 338 Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:3081– 3087.
- 339 Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24:215–233.
- 340 GropPELLI A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 5):S35–40.
- 341 GropPELLI A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10:495–499.
- 342 Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226–2228.
- 343 Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012; 59:614–620.
- 344 Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54:475–481.
- 345 Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. highsodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1–15.
- 346 He FJ, Mac Gregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–1099.
- 347 Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362:590–599.
- 348 He FJ, Mac Gregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378:380–382.
- 349 Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–853.
- 350 He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32:3073–3080.
- 351 Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885–888.
- 352 O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013; 34:1034–1040.
- 353 Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010; 96:1920–1925.
- 354 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651.
- 355 Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998; 158:1197–1207.
- 356 Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:659–669.
- 357 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherencetothe Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189– 1196.
- 358 Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MID, Corella D, et al., the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013; 368:1279–1290.
- 359 Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr, Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900–1902.
- 360 Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010; 170:126–135.
- 361 Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2245–2254.
- 362 Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007; 16:347–353.

- 363 Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878–884.
- 364 Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and causespecific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.
- 365 Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309:71–82.
- 366 Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003817.
- 367 Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005270.
- 368 Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:1047– 1055.
- 369 Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.
- 370 Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *ArchIntern Med* 2007; 167:2453–2460.
- 371 Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012;30:1277–1288.
- 372 Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012; 30:1310–1312.
- 373 Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 53:404–411.
- 374 Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:151–160.
- 375 Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impactofresistance trainingon blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis ofrandomized, controlled trials. *Hypertension* 2011; 58:950–958.
- 376 Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise inthe management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:1005–1033.
- 377 Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005; 40:756–764.
- 378 Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010; 15:251–256.
- 379 Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90:248–253.
- 380 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528–534.
- 381 Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997; 273:H1555–1560.
- 382 Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5:271– 274.
- 383 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193.
- 384 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911.
- 385 Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–1514.
- 386 Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416.
- 387 Lancaster T, Stead L. Physician advice forsoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000165.
- 388 Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006103.
- 389 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
- 390 Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003999.
- 391 Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. *JAMA* 2003; 289:2534–2544.
- 392 Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136– 1151.

- 393 van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a metaanalysis 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 randomized trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.
- 396 Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Nov 14,11:CD002003.doi.
- 397 Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006; 24:2131–2141.
- 398 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213–1225.
- 399 Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55:1314–1322.
- 400 Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is related to patient knowledge of side- effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24:1928–1932.
- 401 Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250–254.
- 402 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207.
- 403 Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25:2463–2470.
- 404 Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101:2601–2606.
- 405 Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351–356.
- 406 Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57:1122–1128.
- 407 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227–2236.
- 408 Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24:591–596.
- 409 Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59:934–942.
- 410 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
- 411 Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170:880–887.
- 412 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977; 237:255–261.
- 413 Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7–56.
- 414 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
- 415 Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011; 14:249–251.
- 416 Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590–600.
- 417 Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59:1110–1117.
- 418 Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57:689–694.

419 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.

420 Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.

421 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.

422 Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier; 2012; chapt 22:204–218.

423 Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.

424 Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006; 114:838–854.

425 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensinreceptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010; 11:627–636.

426 ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29:623–635.

427 Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011; 32:19–22.

428 Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012–1018.

429 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276–284.

430 Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:951–959.

431 Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433–2446.

432 Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, Mac Fadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1120–1127.

433 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204–2213.

434 Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al., for the ASTRONAUT Investigators and Co-ordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013; 309:1125–1135.

435 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.

436 Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SRTrandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299–305.

437 Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126:569–578.

438 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9:469–480.

439 Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive- drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906–915.

440 Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; 42:2860–2865.

441 Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012; 30:1241–1251.

442 Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011; 42:2722–2724.

443 Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26:164–168.

444 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.

- 445 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29:2669–2680.
- 446 Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
- 447 Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28:1584–1590.
- 448 ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering.
- 449 SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
- 450 Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–886.
- 451 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
- 452 Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829.
- 453 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293:1145–1151.
- 454 Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOPHypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285.
- 455 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611–616.
- 456 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022– 2031.
- 457 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995– 1003.
- 458 Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al., CONVINCe Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082.
- 459 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al., INVEST investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
- 460 Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756.
- 461 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–365.
- 462 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
- 463 ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- 464 Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54:716–723.
- 465 Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
- 466 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between doseregimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296–1310.
- 467 Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1341–1351.
- 468 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 102:1139–1144.
- 469 Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297–1302.
- 470 Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349– 1354.

- 471 Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405–412.
- 472 Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342:d643.473.
- 473 Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010; 3:135–142.
- 474 Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:166–170.
- 475 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A metaanalysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997; 126:761–767.
- 476 Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997;15:1063–1068.
- 477 Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483–489.
- 478 Atthobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:224–231.
- 479 Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 3):19–27.
- 480 Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and metaanalysis. *Eur J Contracept Reprod Healthcare* 2012; 17:7–29.
- 481 Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319:267–273.
- 482 Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, Mac Donald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318:1579–1583.
- 483 Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–1793.
- 484 Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007; 88:310–316.
- 485 Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1169–1174.
- 486 Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:72–78.
- 487 Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741–747.
- 488 Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863–3870.
- 489 Gronich N, Lavi I, Rennett G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011; 183:e1319–e1325.
- 489 Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of nonoral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990; doi:10.1136/BMJ.
- 490 Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:221–231.
- 491 World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd ed Geneva: World Health Organization; 2004.
- 492 Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19:451–455.
- 494 ACOG Committee on practice bulletin - Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453–1472.
- 495 Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404–1423.
- 496 Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28:2028–2040.
- 497 Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49:189–203.
- 498 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147–3197.
- 499 Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.

- 500 Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002252.
- 501 Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy 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, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246–254.
- 503 Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322:329–333.
- 504 Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158:9–16.
- 505 Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:402–414.
- 506 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:974.
- 507 McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156:918–930.
- 508 Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, 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, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394–1402.
- 510 Watkins PJ, Edmonds ME. *Diabetic autonomic failure*. Oxford: University Press; 1999.
- 511 Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens* 2012; 30:2020–2030.
- 512 Cooper-De Hoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among 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, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.
- 515 Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:188–191.
- 516 Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007; 24:464–472.
- 517 Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–47.
- 518 Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008; 52:1022–1029.
- 519 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
- 520 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
- 521 Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30:633–646.
- 522 Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417–423.
- 523 Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185:67–72.
- 524 Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007; 87:1177–1180.
- 525 Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:757–764.

- 526 Kasiakogias A, Tsooufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year followup. *J Hypertens* 2013; 31:352–360.
- 527 Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:2161–2168.
- 528 Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307:2169–2176.
- 529 Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens* 2012; 30:669–670.
- 530 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293–1298.
- 531 Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2012; 81:293–299.
- 532 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
- 533 Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
- 534 Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165:947–953.
- 535 de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, 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, Gao P, Mancina G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1353–1364.
- 537 Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
- 538 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–216.
- 539 Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
- 540 Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26:502–506.
- 541 Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77:273–284.
- 542 Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, Jame M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009; 8:48–56.
- 543 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703.
- 544 Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377:741–750.
- 545 Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3:163–171.
- 546 Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28:2557–2562.
- 547 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al., MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218–1226.
- 548 Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282–1289.
- 549 Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58:22–28.
- 550 Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7:683–689.

551 Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio- Mazoyer N, et al. Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009; 40:2219–2221.

552 Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)- Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011; 123:266–273.

553 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952.

554 Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.

555 Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999; 12:665–672.

556 Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J* 1998; 4:588–594.

557 Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008; 26:1477–1486.

558 Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183.

559 Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95:56–62.

560 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.

561 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369–2429.

562 Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59:198–204.

563 Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:239–252.

564 Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.

565 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719– 3274.

566 Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, Mac Mahon S, Mancia G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43:1675–1677.

567 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.

568 Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26:403– 411.

569 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675.

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

571 Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86–92.

572 The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:928–938.

573 Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120:85–91.

574 The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606–1617.

575 Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2012; 5:43– 51.

576 Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2299–2307.

577 Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457–462.

578 Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al., EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASISHF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Surv Ival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598–1603.

579 Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152:78–84.

580 Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084–1091.

581 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35:2807–2812.

582 Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1034–1042.

583 Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221:18–33.

584 Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51:1617–1623.

585 Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010; 28:2336–2340.

586 Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987–992.

587 Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:701–708.

588 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.

589 Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:66–70.

590 Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151:1769–1776.

591 Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1378–1385.

592 Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2011; 171:1797–1803.

593 Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the ‘prima ballerina’ of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008;26:2074–2084.

594 Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:1135–1142.

595 Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100:459–463.

596 Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:210–216.

597 Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254–261.

598 De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:171–174.

599 Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–1642.

600 Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–1080.

601 Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:171–174.

602 Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31:712–718.

603 Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151:1786–1792.

604 Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:747–750.

605 Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25:891–894.

606 Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57:1069–1075.

607 Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118:42–48.

608 Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012;30:1656–1664.

609 Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168:1159–1164.

610 Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982; 49:1561–1563.

611 Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.

612 Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56:824–830.

613 Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012; 380:591–600.

614 Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:765–773.

615 Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:152–158.

616 Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:270–276.

617 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.

618 Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911–917.

619 Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903–1909.

620 Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (13s1):E1704–E1704; doi:10.1016/S0735-1097(12)61705-7.

621 Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1271–1277.

622 Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11 (Suppl 1):75–89.

623 Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31:68–72.

624 Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36:538–542.

625 Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71:659–682.

626 Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75–197.

627 Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension* 2012;30:874–876.

628 Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:901–909.

629 Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940–1946.

630 Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:419–424.

- 631 Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:837–841.
- 632 Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009; 40:47–51.
- 633 Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens* 2012; 30:2202–2212.
- 634 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single agent therapy with combination therapy. *J Hypertens* 2012; 30:2213–2222.
- 635 Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009; 22:1199–1204.
- 636 Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011; 29:798–802.
- 637 Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3266–3272.
- 638 Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 2005; 23:19–22.
- 639 Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2010; 11:2.
- 640 Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. *J Vasc Surg* 2006; 44:955–962.
- 641 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431–442.
- 642 Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002; 7:275–279.
- 643 Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953–1962.
- 644 Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266–3281.
- 645 Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:258–261.

- 646 Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51:1366–1371.
- 647 Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, et al. 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, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al., and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
- 649 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–1158.
- 650 ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007.
- 651 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27:947–954.
- 652 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.
- 653 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–1818.
- 654 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–1681.
- 655 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559.
- 656 Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004816.

657 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.

658 Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a posthoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:956–965.

659 Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1602–1612.

660 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.

661 Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O’Leary DH, Lachin JM, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011; 60:607–613.

662 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive 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, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818–828.

666 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.

667 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765–1772.

668 Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288–2298.

669 Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343:d6898.

670 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patientcentred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55:1577–1596.

671 Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012; 8:495–502.

672 ESC/EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh1108.

673 Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, Mac Donald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328:204.

674 Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3995.

675 Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn- Home study. *Hypertension* 2010; 55:1346–1351.

676 Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010; 42:371–386.

677 McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:163–172.

678 Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010; 33:905–910.

679 Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:913–922.

680 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10.

681 Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Family Med* 2011; 24:117–118.

682 Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009; 3:267–276.

- 683 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19.
- 684 Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49:1077–1083.
- 685 Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:384–391.
- 686 Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311–316.
- 687 Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781.
- 688 Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281–287.
- 689 Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2006–2020.
- 690 Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160:701–714.
- 691 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, Das Mahapatra P, Gao L, Wiegandbauer K, Bots ML, Thompson SG. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;379:2053–2062.
- 692 Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, et al. Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* 2012; 30:1690–1696.
- 693 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69.
- 694 Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213:598–603.
- 695 Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199–1205.
- 696 Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the For Life study. *J Hypertens* 2005; 23:1575–1581.
- 697 Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21:1635–1640.
- 698 Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterra JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREVICTUS) study. *Hypertension* 2007;49:799–805.
- 699 Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373:929–940.
- 700 Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295:180–189.
- 701 Cooper-De Hoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SRTrandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1329–1340.
- 702 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360.
- 703 Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338–1344.
- 704 Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26:819–824.
- 705 Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:2563–2571.
- 706 Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2011; 12:59.
- 707 Shanti M, Maribel S. Hypertension World Health Organization; 2003. p. 98–104.



- 708 Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011; 58:804–810.
- 709 Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancina G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29:610–618.
- 710 Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120:1598–1605.
- 711 Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336:1114–1117.
- 712 Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010; 28:1770–1777.
- 713 Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:271–279.
- 714 De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12:335–344.
- 715 Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007; 335:542–544.
- 716 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296–1310.
- 717 Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008; 337:a2030.
- 718 Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.
- 719 Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009; 361:368–378. R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care* 2006; 44:646–657.



Με την ευγενική χορηγία της



SANOFI