МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

UB
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"
№1483/21.1-24 від 12.06.2024
КЕП: Гусева Г. В. 12.06.2024 15:40
1105F807000000000000000000000000000000001
Сертифікат дійсний з 21.05.2024 16:35 до 20.05.2026 23:59

Зміст

Зміст 2
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови 9
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ 15
2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) 16
ВСТУП 16
ЩО ЗМІНИЛОСЯ Й ЩО З'ЯВИЛОСЯ НОВОГО В НАСТАНОВАХ ESH ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 2023 Р.? 17
1. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДОКАЗІВ 19
1.1 Методологія класифікації доказів 19
1.2 Рівень доказовості 19
2. ПРИНЦИПИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ 20
3. ВИЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ Й КЛАСИФІКАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ 22
3.1 Визначення артеріальної гіпертензії 22
3.2 Класифікація артеріальної гіпертензії 23
3.3 Поширеність артеріальної гіпертензії 24
3.4 Зв'язок АТ із ризиком виникнення церебральних, серцево-судинних і ниркових подій 24
3.5 Артеріальна гіпертензія та оцінювання загального серцево-судинного ризику 24
3.6 Скринінг і виявлення випадків для діагностики артеріальної гіпертензії 27
3.7 Підтвердження діагнозу «артеріальна гіпертензія» 28
4. ВИМІРЮВАННЯ Й МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ 28
4.1 Прилади для вимірювання артеріального тиску 28
4.1.1 Стандартні прилади з манжетою 28
4.1.2 Безманжетні прилади для вимірювання артеріального тиску 29
4.1.3 Валідація приладів для вимірювання артеріального тиску 30
4.2 Стандартне офісне вимірювання артеріального тиску 31
4.3 Офісне вимірювання артеріального тиску без нагляду 32
4.4 Артеріальний тиск під час фізичного навантаження 33
4.5 Вимірювання артеріального тиску в лікарні 33
4.6 Центральний артеріальний тиск 34
4.7 Домашнє моніторування артеріального тиску 35
4.8 Амбулаторне моніторування артеріального тиску 37
4.9 Клінічні показання для домашнього й амбулаторного моніторингу артеріального тиску 39
4.10 Варіабельність артеріального тиску 40
5. ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ 41
5.1 Анамнез життя та захворювання 42
5.2 Фізикальний огляд 42
5.3 Рутинні клінічні лабораторні дослідження 43
5.4 Інші дослідження в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 43

5.4.1 Електрокардіограма ... 43
5.4.2 Ультразвукове дослідження нирок ... 44
5.4.3 Обрані біомаркери й генетичні маркери ... 45
5.5 Оцінювання на предмет гіпертензивного ураження органів-мішеней ... 46
5.5.1 Гіпертензивне ураження серця ... 46
5.5.2 Гіпертензивне ураження артерій ... 48
5.5.3 Гіпертензивне ураження нирок ... 51
5.5.4 Гіпертензивне ураження головного мозку ... 52
5.5.5 Гіпертензивне ураження ока ... 53
5.6 Використання результатів оцінювання на ГУОМ для стратифікації ризиків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією ... 55
5.7 Коли пацієнта потрібно направляти для отримання спеціалізованої або стаціонарної допомоги ... 56
6. ВТОРИННА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ... 56
6.1. Генетичні причини вторинної артеріальної гіпертензії ... 59
7. ВТРУЧАННЯ ЗІ ЗМІНИ СПОСОБУ ЖИТТЯ ... 64
7.1 Важливість зміни способу життя ... 64
7.2 Зменшення ваги ... 65
7.3 Обмеження споживання натрію ... 66
7.4 Збільшення вмісту калію в раціоні ... 67
7.5 Збільшення рівнів щоденної фізичної активності й регулярне виконання фізичних вправ 67
7.6 Обмеження споживання алкоголю ... 68
7.7 Відмова від куріння ... 69
7.8 Інші харчові втручання ... 69
7.9 Покращення управління стресом ... 70
7.10 Вплив шуму й забруднення повітря ... 70
8. ПЕРЕВАГИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ... 71
9. ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ... 72
9.1 Чи має рішення щодо початку лікування залежати від загального ризику ССЗ? ... 72
9.2 Порогові значення офісного АТ, за яких рекомендовано починати медикаментозне лікування ... 73
9.3 Чи потрібно починати антигіпертензивне лікування в пацієнтів із рівнем офісного АТ < 140/90 мм рт. ст.? ... 75
9.4 Початок медикаментозного лікування в людей похилого віку ... 76
10. ЦІЛЬОВІ РІВНІ ОФІСНОГО АТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ... 78
10.1 Цільові рівні офісного АТ для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією ... 78
10.2 Цільові рівні офісного та домашнього й амбулаторного АТ ... 79
10.3 Час контролю АТ та час у терапевтичному діапазоні ... 80
10.4 Залишковий ризик ... 80
10.5 Виклики, пов’язані з доказовими даними щодо цільових рівнів АТ ... 81

11. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЛІКУВАННЯ ... 83
11.1 Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) ... 86
11.1.1 Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту ... 86
11.1.2 Блокатори рецепторів ангіотензину ... 86
11.1.3 Інгібітори реніну ... 86
11.1.4 Комбінація інгібіторів РАС ... 87
11.2 Блокатори кальцієвих каналів ... 87
11.2.1 Дигідропіридинові БКК ... 87
11.2.2 Недигідропіридинові БКК ... 87
11.3 Діуретики ... 87
11.3.1 Тіазидні/тіазидоподібні діуретики ... 87
11.3.2 Петльові діуретики ... 88
11.3.3 Калійзберігальні діуретики ... 88
11.4 Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ... 89
11.5 Бета-блокатори ... 89
11.6 Альфа-1-блокатори ... 91
11.7 Препарати із центральним механізмом дії ... 92
11.8 Вазодилататори ... 92
11.9 Інгібітор рецептора ангіотензину-неприлізину (ІРАН) ... 92
11.10 Комбінації антигіпертензивних препаратів ... 93
11.10.1 Вплив на стратегію медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії ... 93
11.10.2 Комбінації препаратів ... 94
11.10.3 Підґрунтя для призначення початкової подвійної комбінованої терапії ... 98
11.10.4 Підвищення інтенсивності лікування до потрійної комбінації ... 99
11.10.5 Підґрунтя для застосування комбінованої терапії у формі декількох лікарських засобів в одній таблетці ... 100
11.10.6 Концепція комбінації чотирьох лікарських засобів в одній таблетці ... 101
11.10.8 Вибір комбінацій препаратів для початку лікування ... 102
11.10.9 Переносимість і побічні ефекти препаратів ... 103
11.10.10 Призначення антигіпертензивних препаратів ... 104
11.10.11 Супутні препарати ... 106
12.1 Визначення, поширеність, патофізіологія та серцево-судинний ризик ... 108
12.2 Діагностичне обстеження ... 110
12.3 Оптимізація змін способу життя та поточної медикаментозної терапії ... 110
12.4 Четвертий і подальші ряди антигіпертензивної терапії ... 111
13. АПАРАТНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ... 117
13.1 Ниркова денервація (НДН) ... 117
13.1.1 Клінічні докази антигіпертензивного ефекту НДН ... 117
13.1.2 Дослідження, у яких не застосовували медикаментозне лікування ... 118
13.1.3 Дослідження, у яких застосовували медикаментозне лікування ... 118

13.1.4 Безпечність ... 119
13.1.5 Стійкість ефекту ... 119
13.1.6 Застосування ... 120
13.2 Стимуляція каротидних барорецепторів ... 121
13.3. Інші апаратні методи лікування ... 121
14.1 Стійка артеріальна гіпертензія та істинна нормотензія ... 122
14.2 Артеріальна гіпертензія білого халата ... 123
14.3 Маскована артеріальна гіпертензія ... 124
14.4 Неконтрольована артеріальна гіпертензія білого халата (НАГБХ) та маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія (МНАГ) ... 125
14.5 Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в молодих людей ... 126
14.6 Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в людей старшого віку ... 127
14.7 Ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія ... 129
14.8 Нічна артеріальна гіпертензія та нічне зниження АТ (диппінг) ... 130
14.9 Ортостатична артеріальна гіпертензія та гіпотензія ... 131
14.10 Порушення барорефлексу й еферентна вегетативна дисфункція ... 132
15. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В РІЗНИХ ДЕМОГРАФІЧНИХ СИТУАЦІЯХ ... 133
15.1 Артеріальний тиск у дітей, підлітків і в перехідний період ... 133
15.1.1 Вимірювання артеріального тиску в дітей і підлітків ... 133
15.1.2 Артеріальна гіпертензія в дітей і підлітків ... 134
15.1.3 Перехідний період до дорослості ... 134
15.2 Артеріальна гіпертензія в молодих дорослих людей ... 135
15.3 Артеріальна гіпертензія в людей похилого віку ... 136
15.3.1 Пацієнти віком 65–79 років ... 136
15.3.2 Пацієнти віком 80 років або старше ... 138
15.3.3 Оцінювання рівня старечої астенії/функціональності для кращої персоналізації стратегії терапії ... 139
15.4 Статеві та гендерні аспекти артеріальної гіпертензії ... 142
15.4.1 Епідеміологія та патофізіологія ... 142
15.4.2 Артеріальний тиск і серцево-судинний ризик ... 143
15.4.3 Відмінності в клінічних фенотипах ... 143
15.4.4 Статеві відмінності в наслідках артеріальної гіпертензії ... 144
15.4.5 Користь антигіпертензивного лікування та цільовий рівень артеріального тиску ... 144
15.4.6 Статеві відмінності у веденні випадків артеріальної гіпертензії ... 145
15.4.7 Лікування безпліддя й артеріальна гіпертензія в жінок ... 146
15.4.8 Оральні контрацептиви й артеріальна гіпертензія ... 146
15.4.9 Замісна гормональна терапія та артеріальна гіпертензія ... 147
15.4.10 Гормональна терапія для підтвердження гендерної ідентичності та артеріальна гіпертензія ... 147
15.5 Артеріальна гіпертензія й етнічна належність ... 147
15.5.1 Номенклатура й актуальність ... 147

15.5.2 Ведення випадків ... 148
16. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В КОНКРЕТНИХ УМОВАХ ... 149
16.1 Гіпертензивні розлади в період вагітності ... 149
16.1.1 Визначення та класифікація артеріальної гіпертензії в період вагітності ... 149
16.1.2 Вимірювання артеріального тиску в період вагітності ... 150
16.1.3 Лабораторні дослідження в період вагітності ... 151
16.1.4 Прогнозування та профілактика прееклампсії ... 151
16.1.5 Втручання зі зміни способу життя ... 152
16.1.6 Клінічне ведення випадків артеріальної гіпертензії в період вагітності ... 152
16.1.7 Артеріальний тиск у післяпологовий період ... 155
16.1.8 Післяпологова артеріальна гіпертензія та грудне вигодовування ... 156
16.1.9 Ризик рецидиву гіпертензивних розладів під час наступної вагітності ... 156
16.1.10 Довгострокові серцево-судинні наслідки гіпертензивних розладів у період вагітності ... 156
16.2 Невідкладні гіпертензивні стани з ураженням органів-мішеней або без нього ... 157
16.2.1 Визначення невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней або без нього ... 157
16.2.2 Обстеження в лікарні, лікування та подальше спостереження ... 158
16.3 Періопераційна артеріальна гіпертензія та її лікування ... 161
17. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАГНОСТОВАНИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ... 163
17.1 Ішемічна хвороба серця ... 163
17.1.1 Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС ... 164
17.2 Серцева недостатність ... 165
17.2.1 Профілактика серцевої недостатності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією ... 165
17.2.2 Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду ... 167
17.2.3 Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду ... 168
17.2.4 Загальне ведення випадків та класифікація серцевої недостатності ... 169
17.3 Артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь ... 170
17.3.1 Вимірювання артеріального тиску в пацієнтів із фібриляцією передсердь ... 170
17.3.2 Виявлення фібриляції передсердь ... 171
17.3.3 Профілактика та лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією ... 171
17.3.4 Пероральні антикоагулянти та контроль АТ ... 172
17.4 Вади клапанів серця ... 174
17.4.1 Аортальний стеноз ... 174
17.4.2. Аортальна регургітація ... 174
17.4.3 Мітральна регургітація ... 175
17.5 Цереброваскулярні захворювання та когнітивні функції ... 175
17.5.1 Ведення випадків підвищеного АТ у пацієнтів із гострим інсультом ... 175
17.5.2 Ведення випадків підвищеного АТ у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі ... 178
17.5.3 Ведення випадків пацієнтів із когнітивною дисфункцією та деменцією ... 178

17.6 Судинні захворювання ... 179
17.6.1 Захворювання артерій нижніх кінцівок ... 179
17.6.2 Дилатація, аневризма та розшарування аорти ... 180
18. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ... 181
18.1. Епідеміологія та класифікація ризиків ... 181
18.2 Користь зниження АТ ... 182
8.3 Антигіпертензивне медикаментозне лікування ... 183
19. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА НИРКИ ... 184
19.1 Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ХХН ... 184
19.1.1 Цільові рівні АТ для лікування ... 184
19.1.2 Антигіпертензивне медикаментозне лікування ... 187
19.1.3 Особливі виклики для терапії ... 188
19.1.4Застосування додаткових препаратів для захисту серцево-судинної системи та нирок у разі ХХН ... 190
19.2 Реноваскулярне захворювання ... 192
19.3 Артеріальна гіпертензія у пацієнтів після трансплантації нирок ... 193
20. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ІНШІ ОКРЕМІ СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ... 195
20.1 Ожиріння ... 195
20.1.1 Антигіпертензивна фармакотерапія в пацієнтів з ожирінням ... 195
20.1.2 Роль нефармакологічних утручань у зниженні ваги ... 196
20.1.3 Роль лікарських засобів у зниженні маси тіла ... 196
20.1.4 Роль баріатричної хірургії ... 197
20.2 Обструктивне апное сну ... 198
20.3 Бронхіальна астма ... 199
20.4 Обструктивне захворювання легень ... 199
20.5 Подагра та сечова кислота ... 200
20.6 Імуноопосередковані запальні захворювання ... 201
20.6.1 Ревматоїдний артрит ... 201
20.6.2 Псоріатичний артрит ... 201
20.6.3 Системний червоний вовчак ... 202
20.7 Глаукома в поєднанні з артеріальною гіпертензією ... 202
20.8 Артеріальна гіпертензія в поєднанні з онкологічними захворюваннями ... 203
20.8.1 Артеріальна гіпертензія та її зв'язок із раком ... 203
20.8.2 Артеріальна гіпертензія, спричинена протипухлинними препаратами ... 204
20.8.3 Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із раком ... 207
20.8.4 Подальше спостереження та лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів, які перенесли рак ... 210
20.9. COVID-19 та артеріальна гіпертензія ... 210
20.9.1 COVID-19 та інгібітори РАС ... 211
20.9.2 Локдаун, спричинений COVID-19, та лікування артеріальної гіпертензії ... 211
20.9.3 Вакцинація від SARS-CoV-2 й артеріальна гіпертензія ... 212

20.9.4 Довгострокові наслідки COVID-19 та артеріальна гіпертензія 212
21. ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ 212
21.1 Важливість подальшого спостереження 212
21.2 Прихильність до лікування 214
21.2.1 Терміни та означення 214
21.2.2 Поширеність неприхильності до лікування та пов’язаний із нею тягар 215
21.2.3 Методи виявлення неприхильності до антигіпертензивної терапії 215
21.2.4 Етіологія неприхильності до антигіпертензивної терапії 216
21.2.5 Коли та як проводити скринінг на наявність неприхильності до лікування 216
21.2.6 Подолання неприхильності до антигіпертензивної терапії 217
21.3 Клінічна інерція 218
21.4 Розширення можливостей пацієнтів 219
21.5 Подальше спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією із групи низького ризику; скорочення/припинення лікування 220
21.6 Використання технологій телемедицини 220
21.7 Виклики, які виникають під час довготривалого ПС 221
21.8 Роль лікарів загальної практики, аптек і командного підходу 221
21.9 Клініки з лікування артеріальної гіпертензії 222
21.10 Ризики для здоров’я на робочому місці 222
21.11 Організації пацієнтів 223
22. ПРОГАЛИНИ В ДОКАЗАХ І МАЙБУТНІ МОЖЛИВОСТІ 224
ПОДЯКИ 226
Конфлікт інтересів 227
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 227

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров’я України, голова робочої групи;
Коваленко Володимир Миколайович	віце-президент Національної академії медичних наук України, генеральний директор державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», керівник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», завідувач кафедрою терапії та ревматології Національної медичної академії імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров’я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Вакалюк Ігор Петрович	професор кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету;
Журба Світлана Василівна	директор комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради» (за згодою);
Коваль Сергій Миколайович	завідувач відділом артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Катеренчук Іван Петрович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету;
Коваленко Ольга Євгеніївна	завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика;
Кушніренко Стела Вікторівна	завідувачка кафедри нефрології і нирковозамісної терапії. Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

Міщенко Лариса Анатоліївна	завідувач відділом артеріальної гіпертензії та коморбідної патології державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Міщенко Владислав Миколайович	завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (за згодою);
Соколова Любов Костянтинівна	завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (https://www.dec.gov.ua/mtd/home/).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Колесник Тетяна Володимирівна	професор кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету, професор, д.м.н.;

Лашкул Дмитро Андрійович	завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, професор, д.м.н.;
Кравченко Анатолій Миколайович	завідувач наукового відділу внутрішньої медицини ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» ДУС, заслужений лікар України, доцент, д.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

АВ	атріовентрикулярний
АГБХ	артеріальна гіпертензія білого халата
АМАТ	амбулаторний моніторинг артеріального тиску
АМР	антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
АРВЗ	атеросклеротичне реноваскулярне захворювання
АР ГПП-1	антагоніст рецепторів ГПП-1
АРП	активність реніну в плазмі крові
АРС	альдостерон-ренінове співвідношення
АС	аортальний стеноз
АССЗ	атеросклеротичне серцево-судинне захворюванн
АТ	артеріальний тиск
АЧА	аневризма черевної аорти
ББ	бета-блокатор
БКК	блокатор кальцієвих каналів
БРА	блокатор рецепторів ангіотензину
ВВТ	внутрішньовенний тромболізис
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВТС	відносна товщина стінок
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГПД	глобальна поздовжня деформація
ГІП	глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1
ГРВ	гіпертензивні розлади в період вагітності
ГУОМ	гіпертензивне ураження органів-мішеней
ДДЛШ	діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ДМАТ	домашній моніторинг артеріального тиску
ДТЛШ	діастолічний тиск у лівому шлуночку
ЕБХ	ефект білого халата
ЗАНК	захворювання артерій нижніх кінцівок
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту
ІДАГ	ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія
ІКК	індекс коронарного кальцію
іНЗКТГ2	інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу
ІОЗХ	імуноопосередковані запальні захворювання
ІСАГ	ізольована систолічна артеріальна гіпертензія;
ІСАГМ	ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в молодих людей
ІРАН	інгібітор рецептора ангіотензину-неприлізину
ІРТК	інгібітори рецепторів тирозинкінази
ІХС	ішемічна хвороба серця
КАП	концентрація альдостерону в плазмі крові
КВБ	класифікація Кіта— Ваґенера— Баркера
КДР	кінцево-діастолічний розмір
КНСРД	країни з низьким і середнім рівнями доходу
КПІ	кісточково-плечовий індекс
КРП	концентрація реніну в плазмі крові
КС	креатинін у сироватці крові
кпШППХ	кісточково-плечова швидкість поширення пульсової хвилі
кфШППХ	каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі
МНП	мозковий натрійуретичний пептид

МРТ у режимі FLAIR	магнітно-резонансна томографія в режимі «інверсія - відновлення» з пригніченням сигналу від рідини
ЛП	ліве передсердя
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛШ	лівий шлуночок
МАГ	маскована артеріальна гіпертензія
МЛШ	маса лівого шлуночка
МНАГ	маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія
МРТС	магнітно-резонансна томографія серця
МТ	механічна тромбектомія
МТВН	медикаментозна терапія відповідно до настанов
НАГБХ	неконтрольована артеріальна гіпертензія білого халата
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит
НДН	ниркова денервація
НМК	недостатність мітрального клапана
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ОАК-неАВК	оральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К
ОАС	обструктивне апное сну
ОЛП	об’єм лівого передсердя
ОМАТ	офісний моніторинг артеріального тиску
ОНВ	однонуклеотидний варіант
ОФВ1	об’єм форсованого видиху за першу секунду
ПА	первинний альдостеронізм
ПАПД	пероральні антикоагулянти прямої дії
ПВКГ	первинна відкритокутова глаукома
ПД	повсякденна діяльність
ППТ	площа поверхні тіла
ПРЛЗ	побічна реакція на лікарський засіб
ПС	подальше спостереження
ПТСР	посттравматичний стресовий розлад
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС	ренін-ангіотензинова система
РБШ	регульоване бандажування шлунка
РВАГ	реноваскулярна артеріальна гіпертензія
РКВ	рандомізоване контрольоване випробування
РТН	реципієнти трансплантатів нирок
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САК	співвідношення альбумін/креатинін
САКС	співвідношення альбумін/креатинін у сечі
САС	середній аортальний синдром
СБКС	співвідношення білок/креатинін у сечі
СДЛШ	систолічна дисфункція лівого шлуночка
СН	серцева недостатність
СНАДГ	синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
СНС	симпатична нервова система
ССЗ	серцево-судинне захворювання
СТЛШ	систолічний тиск у лівому шлуночку
СЧВ	системний червоний вовчак
ТІА	транзиторна ішемічна атака
ТКІМ	товщина комплексу інтима-медіа
ТСНН	термінальна стадія ниркової недостатності
УБР	ураження білої речовини головного мозку

ФВ	фракція викиду
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФМД	фібром’язова дисплазія
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД1	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	цукровий діабет 2 типу
ЧТНА	черезшкірна транслюмінальна ниркова ангіопластика
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШППХ	швидкість поширення пульсової хвилі
CKD-EPI	рівняння Групи співробітництва з питань епідеміології хронічної хвороби нирок
CPAP	постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
DPP-4	дипептид-пептидаза типу 4
EPO	еритропоетин
ET-1	ендотелін-1
HbA1c	гемоглобін А1с
HELLP	синдром гемолізу, підвищеного рівня печінкових ферментів і низького рівня тромбоцитів
INOCA	ішемія без обструкції коронарних артерій
LGE	пізнє підсилення гадолінієм
MACE	серйозні несприятливі серцево-судинні події
MINOCA	інфаркт міокарда без обструкції коронарних артерій
MMSE	коротка шкала оцінювання психічного статусу
MoCA	Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій
NHANES	національне опитування, присвячене дослідженню здоров’я і харчування
NRI	індекс чистої рекласифікації
NT-proBNP	N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (В-типу)
RYGB	шунтування шлунка за Ру
VEGF	ендотеліальний фактор росту судин
VEGFI	інгібітор ендотеліального фактора росту судин

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (далі - КН) є адаптацією для системи охорони здоров'я України настанови **«ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH)» 2023,** що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Вона розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Артеріальна гіпертензія» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії та допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH)

ВСТУП

2023 р. знаменує 20-ту річницю опублікування настанов Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH) щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вперше були оприлюднені у 2003 р. за пропозицією професора Alberto Zanchetti (рис. 1). На думку професора Zanchetti, тоді вже настав час європейській спільноті виразити своє бачення різних аспектів діагностики й лікування цього надзвичайно важливого медичного стану, а не лише посилатися, як раніше, на настанови, видані ВООЗ, за підтримки Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ISH) чи наукових спільнот США або без неї. Йому належала важлива роль у розробці перших настанов [1]: за дорученням ESH він виконував обов'язки координатора редакційної колегії. Видані настанови мали значний успіх і стали п'ятою за частотою цитування публікацією у світі в усіх сферах досліджень та першою — у медичній сфері. ESH запропонувало поділитися цими настановами щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією з Європейським товариством кардіологів (ЄТК), які прийняли рукопис уже після його завершення та до опублікування його в журналі ЄТК. У результаті рівноправної співпраці ESH та ЄТК видали у 2007 [2], 2013 [3] та 2018 рр. [4] ще три успішні й широко цитовані документи з настановами. Їх було опубліковано в офіційних журналах обох товариств, за винятком перегляду настанов 2007 р., який вийшов у 2009 р. та був зумовлений появою нових доказових даних у сфері дослідження артеріальної гіпертензії. ESH підготувало його самостійно [5].

Ці настанови щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2023 р. ESH підготувало самотужки, оскільки ЄТК відмовилося співпрацювати надалі та розробити спільні настанови за рівної участі ESH та ЄТК. Утім, правила, яких дотримувалися під час створення цих настанов, значною мірою, хоча й не повністю, відповідають правилам, які застосовувалися під час розроблення попередніх настанов. Зокрема, у межах розроблення настанов 2023 р.: (i) ESH призначало членів робочої групи за умови наявності в них підтверджених наукових і клінічних експертних знань в одній чи в декількох зі сфер, охоплених цими настановами, та за умови задокументованої відсутності відповідних конфліктів інтересів; (ii) спершу обраних членів групи попросили написати один або декілька розділів настанов, які стосувалися основної сфери їхньої спеціалізації, після чого було сформовано керівний комітет, який мав звести й погодити між собою отримані матеріали; (iii) текст неодноразово переглядали в межах взаємодії між членами робочої групи, після чого відбувся остаточний колективний критичний аналіз тексту; та (iv) остаточну версію рукопису було відправлено зовнішнім рецензентам, після чого її переглянули ще раз з урахуванням отриманих пропозицій і зауважень. Особливу увагу приділили оцінюванню рівня рекомендацій щодо діагностики й лікування, яке відбувалося на основі критеріїв, що частково відрізнялися від тих, які використовували в попередніх настановах, зокрема було враховано дизайн дослідження та якість зібраних даних (див. розділ 1). Розбіжності стосовно рекомендацій щодо лікування не вдалося вирішити за допомогою голосування з огляду на сумнівну наукову цінність такого способу. Натомість ефективний результат було отримано в спосіб досягнення консенсусу щодо отриманого тексту. Розгляд суперечливих даних чи різних способів тлумачення даних відбувався у відкритий спосіб.

Поточні та попередні настанови подібні й у тому, що вони спираються на аналогічні наукові принципи. Настанови 2023 р. було розроблено після проведення ретельного аналізу нових досліджень стосовно артеріальної гіпертензії і пов'язаних досліджень. Окрім того, рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), як і раніше, мають найвищу цінність, із зазначенням їхніх обмежень, якщо застосовно. Під час створення настанов були враховані всі інші джерела знань (від спостережних досліджень до клінічних випадків), до уваги бралися навіть механістичні дослідження, адже вони можуть бути релевантними під час ухвалення рішень щодо діагностики й лікування окремих пацієнтів. Особливу увагу було приділено

дослідженням в умовах реальної клінічної практики, які відіграють дедалі більшу роль у дослідженні артеріальної гіпертензії й дають змогу отримувати знання, яких не дають РКВ. Як і попередні версії, настанови 2023 р. (i) мають освітню цінність — саме тому текст містить посилання на дані, які обґрунтовують ті чи інші рекомендації, та (ii) акцентують увагу на тому, що наведені в настановах рекомендації не є обов'язковими для застосування у всіх пацієнтів, адже вони базуються на середньостатистичних даних і стосуються станів і захворювань загалом. Найбільш доцільні рішення щодо діагностики й лікування в конкретних пацієнтів можуть відрізнятися від тих, що запропоновані в цих настановах.

РИСУНОК 1. Alberto Zanchetti

Настанови 2023 р. містять: (i) декілька концептуальних елементів новизни, що є результатом дослідження, проведеного після опублікування настанов 2018 р.; (ii) більш глибинний аналіз тем, які лише побіжно розглядали в попередніх настановах; та (iii) інформацію щодо деяких нових станів, які не згадувалися в попередніх настановах, але які часто співіснують з артеріальною гіпертензією та породжують специфічні потреби в медичній допомозі. Настанови насамперед стосуються артеріальної гіпертензії в дорослих, але цього разу до них уперше було додано основні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дітей і підлітків і під час переходу від послуг для дітей та підлітків до послуг для дорослих; окрім того, (iv) у настановах є детальний зміст усіх розділів і підрозділів, присвячених конкретним темам, який підготували для полегшення користування документом і швидшого пошуку потрібної інформації. Варто також зазначити, що, хоч у тексті іноді трапляються посилання на неоднозначні дані досліджень у відповідній сфері, кожен розділ містить простий заключний перелік ключових положень і рекомендацій для застосування результатів досліджень на практиці. Сподіваємося, що завдяки такому покращенню структури настановами ESH будуть успішно користуватися не лише лікарі-практики, а й експерти з питань артеріальної гіпертензії та дослідники в цій сфері.

ЩО ЗМІНИЛОСЯ Й ЩО З'ЯВИЛОСЯ НОВОГО В НАСТАНОВАХ ESH ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 2023 Р.?

1. Модифіковані та спрощені критерії класифікації доказів.
2. Патофізіологія первинної артеріальної гіпертензії.
3. Клінічні вимірювання артеріального тиску (АТ) у різних умовах і за різних клінічних станів.
4. Детальний опис офісного, амбулаторного й домашнього вимірювання АТ, а також значень АТ в різних демографічних і клінічних умовах.
5. Оновлення інформації щодо позаофісного вимірювання АТ під час ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією.
6. Нові критерії оцінювання гіпертензивного ураження органів-мішеней (ГУОМ) і їхнє клінічне значення для обстеження людей з артеріальною гіпертензією.

7. Нові фактори серцево-судинного ризику й оновлена інформація щодо оцінювання серцево-судинних ризиків.

8. Оновлене й комплексне резюме щодо вторинних форм артеріальної гіпертензії.

9. Оновлення інформації щодо заходів модифікації способу життя.

10. Оновлені порогові значення і цілі антигіпертензивного медикаментозного лікування, зокрема їхні можливі розбіжності в різних демографічних і клінічних підгрупах пацієнтів.

11. Підтверджені дані щодо рекомендованого застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і тіазидних/тіазидоподібних діуретиків і різних комбінацій цих засобів із метою антигіпертензивного лікування. Додавання бета-блокаторів (ББ) до основних антигіпертензивних препаратів.

12. Оновлення інформації щодо наявних стратегій застосування комбінованої медикаментозної терапії, зокрема із застосуванням комбінованих таблеток із чотирьох препаратів і полікомпонентних таблеток.

13. Акцентування уваги й оновлення інформації щодо діагностики й лікування істинно резистентної артеріальної гіпертензії.

14. Оновлення інформації щодо використання і місця ниркової денервації в антигіпертензивному лікуванні.

15. Вплив артеріальної гіпертензії та її лікування на розвиток когнітивної дисфункції і деменції.

16. Надання допомоги людям похилого віку з артеріальною гіпертензією з огляду на старечу астенію та рівень функціональності.

17. Оновлені рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СН зі зниженою ФВ) та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СН зі збереженою ФВ).

18. Нові підходи до діагностики й лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП).

19. Оновлення рекомендацій щодо лікування хронічної хвороби нирок (ХХН), зокрема щодо трансплантації нирок.

20. Оновлені й нові підходи до лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

21. Епідеміологія, діагностика й лікування пацієнтів залежно від фенотипу АТ.

22. Діагностика, лікування артеріальної гіпертензії та подальше спостереження пацієнтів за демографічних та клінічних умов, які в попередніх настановах не розглядалися або ж розглядалися лише побіжно:

a. діти/підлітки та перехід до послуг для дорослих;
b. молоді пацієнти;
c. пов’язані зі статтю відмінності;
d. вагітність і післяпологовий період;
e. захворювання периферичних артерій;
f. аневризма аорти;
g. захворювання клапанів серця;
h. лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із гострими цереброваскулярними захворюваннями;
i. невідкладні гіпертензивні стани за наявності/відсутності ураження органів-мішеней;
j. періопераційна артеріальна гіпертензія;
k. ожиріння;
l. COVID-19;
m. хронічні запальні захворювання;
n. артеріальна гіпертензія в людей з онкологічними захворюваннями;
o. порушення барорефлексу й вегетативна дисфункція;
p. глаукома.

23. Детальні рекомендації щодо стратегій подальшого спостереження за пацієнтами, зокрема оцінювання і зведення до мінімуму випадків недотримання режиму лікування і клінічної інерції.

24. Інформація щодо нових потенційних підходів до лікування артеріальної гіпертензії та зниження робочого навантаження, пов'язаного з наданням допомоги у зв'язку з артеріальною гіпертензією (телемедицини, командного підходу до лікування, ролі фармацевтів).

1. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ДОКАЗІВ

1.1 Методологія класифікації доказів

Настанови ESH 2023 р. було створено з метою підсумувати найкращі наявні докази, що стосуються всіх аспектів ведення випадків артеріальної гіпертензії. Настанови розробила робоча група, до складу якої увійшли 59 експертів із європейських країн, які спеціалізуються у сферах внутрішньої медицини, кардіології, нефрології, ендокринології, загальної медицини, геріатрії, фармакології та епідеміології. Роботу над кожною темою доручали невеликій команді членів робочої групи, які відповідали за перегляд і підсумування наявних доказів, що стосуються відповідної теми. Комітет із класифікації доказів переглянув класи рекомендацій (КР) і рівні доказовості (РД) усіх рекомендацій і перевірив, чи вони відповідають попередньо визначеним критеріям, які викладені нижче. Проєкти рекомендацій переглянули члени керівного комітету, робочої групи та зовнішні рецензенти. Остаточну версію затвердили всі члени робочої групи.

Під час розробки попередніх версій настанов ESH було застосовано аналогічну систему класифікації КР та РД [3, 4]. КР вказує на те, наскільки сильною є рекомендація за шкалою від I до III, з огляду на можливі користь з одного боку та ризики й витрати з іншого. КР I та III містять чітке повідомлення — загальний консенсус щодо корисності (КР I) або некорисності чи навіть шкідливості (КР III) заходу. У разі відсутності загального консенсусу або наявності лише непевних доказів зазначають КР II, що вказує на те, що рекомендація не є обов'язковою до застосування. Робоча група виявила, що подальше розділення КР II ще на 2 підкласи (IIa та IIb), яке було в попередніх настановах [3, 4], не створює значної додаткової цінності, тому, для цілей спрощення, такі підкласи більше не використовують. РД вказує за шкалою від A до C (рис. 2) на рівень надійності доказів, на яких ґрунтується кожна з рекомендацій. Важливо зазначити, що КР та РД не є взаємозалежними. Це означає, що сильні рекомендації можуть спиратися на слабкі докази, якщо вважається, що ймовірна користь втручання чи діагностичної процедури значно переважає потенційні ризики.

1.2 Рівень доказовості

У настановах ESH 2023 р. використано ту ж термінологію, що й у настановах ЄКТ/ESH 2018 р., але оновлено критерії оцінювання РД. Такий перегляд був зумовлений, насамперед, рекомендаціями від робочої групи з питань системи класифікації, оцінювання, розробки й експертизи рекомендацій (GRADE) [6, 7], а також найновішими визначеннями доказів, які почали використовувати Американська асоціація серця (AHA) та Американський коледж кардіології (ACC) [7].

Головна відмінність від попередніх настанов полягає в пріоритизації уникнення таких важливих для пацієнтів серцево-судинних результатів, як інсульт, недостатність мітрального клапана (НМК), серцева недостатність (СН), термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН), а також серцево-судинна смертність або загальна смертність. Це свідчить про визнання того, що першочергова мета антигіпертензивного лікування полягає в зниженні ризиків негативних клінічних результатів, а не лише в зниженні АТ. Попри те, що зниження АТ тісно пов'язане зі зниженням ризику виникнення клінічних подій, втручання для зниження АТ можуть як позитивно, так і негативно впливати й на інші системи органів, і їхнє співвідношення користь/шкода неможливо встановити напевно без проведення клінічних випробувань із вивченням наслідків.

Клас рекомендації		Рівень доказовості	
	Визначення	Визначення	Тлумачення
	Докази або загальний консенсус щодо користі чи ефективності лікування/ тестування/процедури ТА явного переважання потенційної користі над потенційними ризиками	- РКВ або мета-аналіз РКВ з вивченням наслідків ССЗ - Одного дослідження достатньо, якщо воно надає достатньо доказів і не має суттєвих обмежень[a]	Високий рівень доказовості. Докази з високим рівнем якості. Малоймовірно, що оцінка щодо ефективності значно зміниться під час подальших досліджень.
I	Суперечливі дані чи думки щодо користі й ефективності лікування/тестування/ процедури АБО непевність щодо переважання користі над ризиками	- РКВ із використанням сурогатних показників (АТ, ГУОМ) - Спостережні дослідження з вивченням наслідків ССЗ і без значних обмежень[a] - Мета-аналізи із застосуванням вказаних вище типів досліджень	Середній рівень доказовості. Докази із середнім рівнем якості. Оцінка щодо ефективності, принаймні щодо її ступеня, може змінитися під час подальших досліджень.
II	Докази або загальний консенсус щодо відсутності користі чи ефективності від лікування/тестування/ процедури ТА переважання потенційних ризиків над потенційною користю	- Спостережні дослідження сурогатних показників - Рівень для дослідження будь-якого типу можна понизити до рівня С через наявні обмеження[a] - Висновок експертів (ВЕ)	Низький рівень доказовості. Докази з низьким рівнем якості. Оцінка щодо ефективності може значно змінитися під час подальших досліджень.

РИСУНОК 2 Клас рекомендації (КР) та рівень доказовості (РД). АТ — артеріальний тиск, ССЗ — серцево-судинне захворювання, ГУОМ — гіпертензивне ураження органів-мішеней, РКВ — рандомізоване контрольоване випробування. [a] До обмежень, що можуть впливати на РД, належать (серед інших) високий ризик упереджень, нездатність ураховувати важливі супутні фактори, що можуть викривлювати результати спостережних досліджень, сумнівна зовнішня валідність і неточні оцінки щодо впливу (довірчі інтервали, зокрема незначний вплив).

До того ж, під час визначення РД було враховано ризик упередження і точність статистичних даних. Отже, для рекомендацій, підтверджених у належний спосіб проведеними РКВ із вивченням наслідків ССЗ, було визначено РД А, а рекомендації, що спираються на результати випробувань з аналогічними дизайном і результатами, потрапили в категорію РД В або в категорію С у разі виявлення високого ризику упередження або неточності оцінок щодо впливу. Будь-який РД може бути покращений завдяки проведенню метааналізу, залежно від типу охоплених метааналізом досліджень і якості самого метааналізу [8].

Для оцінювання діагностичних тестів і процедур було схвалено стратегію, рекомендовану робочою групою з питань GRADE, що передбачає оцінювання доказів позитивного впливу на важливі для пацієнтів результати [9]. Багато діагностичних процедур спираються на дослідження їхньої точності, а не впливу на результати, тому рекомендації, що базуються на таких доказах, як правило, віднесені до нижчого класу через опосередкованість таких доказів, навіть якщо такі дослідження не мали суттєвих обмежень.

2. ПРИНЦИПИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Розрізняють первинну (раніше — «гіпертонічна хвороба», іноді така назва трапляється й досі) та вторинну форми артеріальної гіпертензії. Вторинна артеріальна гіпертензія розвивається через конкретні причини й може бути виявлена лише в незначної частки пацієнтів

з артеріальною гіпертензією (див. розділ 6). Решта істотної частки населення, що живе з артеріальною гіпертензією, має первинну артеріальну гіпертензію.

Коментар робочої групи

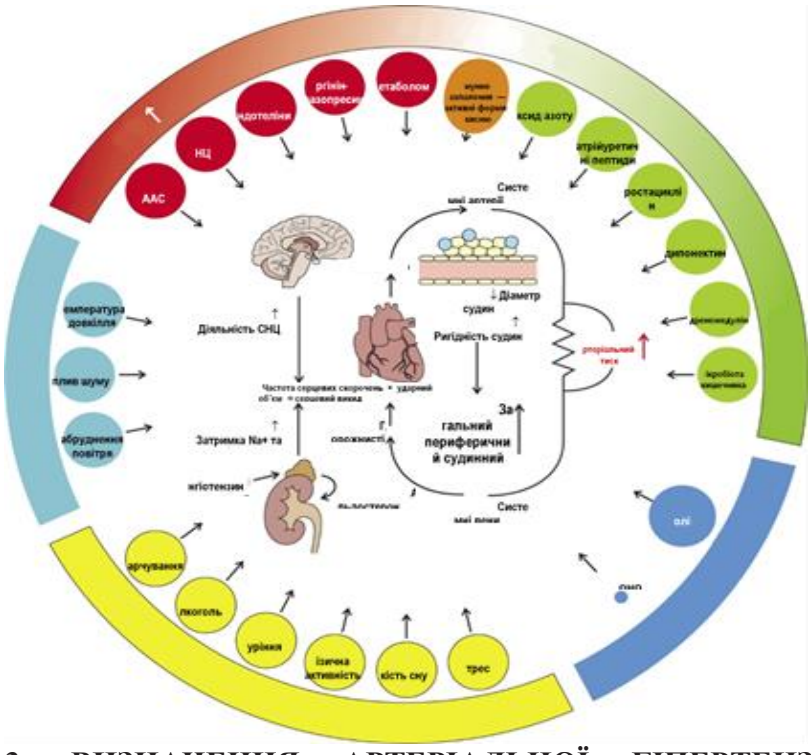
В Україні дотепер використовувався термін «гіпертонічна хвороба», який у оновленому протоколі замінений на термін «артеріальна гіпертензія».

Її розвиток пов'язаний із комплексною взаємодією генетичного фону, низки факторів довкілля [10–12] та процесу старіння. Генетичні фактори й фактори довкілля спричиняють зміни в системах, які регулюють серцево-судинну діяльність. Це призводить до системного судинного опору — типового порушення гемодинаміки, що є причиною підвищення рівня АТ майже у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією [13]. За останні декілька років з'явилися нові важливі доказові дані щодо генетичного фону артеріальної гіпертензії: було визначено понад 1000 генетичних факторів [11, 12], подекуди з біохімічними й патофізіологічними шляхами їхнього впливу [14]. До задокументованих у межах попередніх досліджень факторів довкілля було додано нові чинники (наприклад, забруднення повітря і шум) [15–17]. Окрім того, під час нових експериментальних і клінічних досліджень було підтверджено, що зміни в декількох основних системах, що контролюють серцево-судинну діяльність, можуть призводити до хронічного підвищення рівня АТ. Як показано на рисунку 3, первинна артеріальна гіпертензія може супроводжуватися змінами в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), центральних і периферичних вегетативних системах регулювання серцево-судинної діяльності, ендотеліновій системі та в інших системах, що контролюють функцію судин, зокрема в системах оксиду азоту та натрійуретичних пептидів [13, 18–22]. Нещодавно було також задокументовано пресогенну дію (підвищення чутливості до натрію) дисбіозу кишечника [23, 24]. Крім того, імунна система може відігравати патофізіологічну роль, причому наслідки можуть, насамперед, бути спричинені запаленням та охоплювати не лише регулювання АТ (і, як наслідок, розвиток артеріальної гіпертензії), але й появу та прогресування ГУОМ [25, 26]. Є обширна база експериментальних і клінічних доказів того, що артеріальна гіпертензія пов'язана із запаленням та активацією клітин імунної системи — процесами, які значною мірою спричиняє окислювальний стрес. Активація клітин імунної системи характеризується надмірним продукуванням активних форм кисню та змінами в окисно-відновному стані [26]. Було підтверджено, що на процес продукування активних форм кисню впливають фактори, задіяні в регулюванні АТ, як-от ангіотензин II, ендотелін-1 (ЕТ-1), альдостерон і сіль (натрій) [26]. До того ж, є докази на підтвердження того, що до змін в імунному запаленні призводять зазначені вище фактори, що сприяють розвитку гіпертензії, — генетична схильність, нейрогуморальна активація, сіль і мікробіота кишечника [10–13, 18–22, 27]. Попри те, що через такий складний взаємозв'язок неможливо визначити, чи є запалення однією з причин розвитку артеріальної гіпертензії, чи вторинним наслідком хронічного підвищення АТ, очевидним є той факт, що запалення і порушення в регулюванні імунної системи тісно пов'язані між собою, а імунне запалення, зі свого боку, пов'язане з артеріальною гіпертензією [25, 26]. Так, було висловлено припущення, що окислювальний стрес і надмірне продукування активних форм кисню становлять загальну молекулярну основу взаємозв'язку між імунним запаленням та артеріальною гіпертензією. На це також можуть впливати зміни в метаболічних шляхах, наприклад, у метаболізмі глюкози й ліпідів, що можна продемонструвати стимуляцією інсуліном симпатичної нервової системи [13, 28] та сприятливою дією стимуляції симпатичної нервової системи на інсулінорезистентність [29]. Незалежно від задіяних механізмів, відомо, що хронічне підвищення АТ призводить до змін у структурі серця (наприклад, до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ)), великих артерій (до збільшення рівня колагену й жорсткості стінок артерій) та малих артерій (до збільшення співвідношення товщини судинних стінок до просвіту судин), що на подальших стадіях артеріальної гіпертензії призводить до підвищення АТ на неспецифічному анатомічному підґрунті [13]. Це підтверджує і доповнює попередню мозаїчну теорію патогенезу первинної

артеріальної гіпертензії як багатофакторного фенотипу, сформульовану Page [30] на початкових стадіях дослідження артеріальної гіпертензії понад 70 років тому. Сучасні дослідження доповнили початкову теорію не лише новими механізмами, але й, як показано на рис. 3, вагомими доказами існування взаємного впливу між різними системами контролю серцево-судинних процесів, у результаті якого зміни в одній системі можуть сприяти або посилювати зміни в інших системах і навпаки [31].

На практиці така мультимеханістична інтерактивна патофізіологія свідчить про те, що діагностичні спроби визначення єдиного механізму, що відповідає за розвиток артеріальної гіпертензії, часто не лише будуть складними в реалізації з методологічної точки зору, але й не принесуть жодного результату. Це також пояснює те, чому підвищений АТ можна знизити за допомогою лікарських засобів із різними механізмами дії, а також те, чому комбінована терапія препаратами з різними механізмами дії набагато ефективніше знижує АТ, ніж монотерапія.

РИСУНОК 3 Задіяні в регулюванні АТ механізми та патофізіологія артеріальної гіпертензії



Підвищення АТ

Регулювання АТ

Зниження АТ

Генетичні фактори

Фактори, пов'язані зі способом життя

Фактори довкілля

3. ВИЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ Й КЛАСИФІКАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

3.1 Визначення артеріальної гіпертензії

Відповідно до попередніх європейських настанов 2018 р. й поточних міжнародних настанов [32–34], артеріальну гіпертензію визначають на підставі повторюваної реєстрації значень систолічного АТ (САТ) на рівні 140 мм рт. ст. та/або значень діастолічного АТ (ДАТ) на рівні 90 мм рт. ст за допомогою офісних вимірювань АТ. Утім, є послідовний зв'язок між АТ і серцево-судинними чи нирковими подіями, зокрема смертельними, які можуть виникати за офісних значень САТ > 115 мм рт. ст. та ДАТ > 75 мм рт. ст. [35]. Тому таке визначення є умовним і наведене тут переважно з прагматичною метою спрощення діагностики й ухвалення рішень щодо лікування артеріальної гіпертензії. У цьому контексті наведене вище порогове значення АТ становить той рівень АТ, за якого користь від втручань (заходів модифікації способу життя чи медикаментозного лікування) переважає користь від бездіяльності, як це продемонстрували орієнтовані на результати РКВ. На підставі наявних доказових даних [36] визначення артеріальної гіпертензії, яке було використане в попередніх настановах [4], залишилося незмінним.

3.2 Класифікація артеріальної гіпертензії

Класифікація офісного АТ та визначення ступенів артеріальної гіпертензії також залишилися незмінними з попередніх настанов (таблиця 1).

Окрім ступенів артеріальної гіпертензії, які залежать від значень АТ, розрізняють також такі стадії артеріальної гіпертензії:

Стадія 1: неускладнена артеріальна гіпертензія (тобто без ГУОМ чи діагностованого серцево-судинного захворювання (ССЗ), але можлива наявність 1-ї і 2-ї стадій ХХН).

Стадія 2: наявність ГУОМ або 3-ї стадії ХХН чи цукрового діабету.

Стадія 3: діагностовані ССЗ або ХХН стадії 4 чи 5.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація офісного АТ й визначення ступенів артеріальної гіпертензії

Категорія	Систолічний (мм рт. ст.)		Діастолічний (мм рт. ст.)
Оптимальний АТ	< 120	та	< 80
Нормальний АТ	120–129	та	80–84
Високий нормальний АТ	130–139	та/або	85–89
Артеріальна гіпертензія 1-го ступеня	140–159	та/або	90–99
Артеріальна гіпертензія 2-го ступеня	160–179	та/або	100–109
Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня	≥180	та/або	≥110
Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія[a]	≥140	та	< 90
Ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія[a]	< 140	та	≥90

Категорію АТ визначають на підставі найвищого рівня АТ — систолічного чи діастолічного.

[a] Відповідно до вказаних діапазонів значень САТ і ДАТ виокремлюють 1-й, 2-й і 3-й ступені ізольованої систолічної або діастолічної артеріальної гіпертензії. Таку ж класифікацію використовують і для підлітків віком 16 років (див. розділ 15.1).

Визначення категорій АТ, ступенів артеріальної гіпертензії на основі значень офісного АТ

Рекомендації і ключові положення	КР	РД
Рекомендовано класифікувати такі категорії АТ: оптимальний, нормальний і високий нормальний АТ або ж артеріальна гіпертензія 1-го, 2-го чи 3-го ступенів, що визначаються на основі офісного АТ.	**I**	**C**
Окрім ступенів артеріальної гіпертензії, які залежать від значень АТ, рекомендовано розрізняти 1-шу, 2-гу й 3-тю стадії артеріальної гіпертензії. Стадія 1: неускладнена артеріальна гіпертензія за відсутності ГУОМ, цукрового діабету, ССЗ та ХХН ≥ 3-ї стадії. Стадія 2: наявність ГУОМ, цукрового діабету або ХХН стадії 3. Стадія 3: наявність ССЗ або ХХН стадії 4 чи 5.	**I**	**C**

Коментар робочої групи

Діагноз АГ III стадії за наявності ССЗ (перелік представлено у табл. 2) слід встановлювати лише в тих випадках, коли ці серцево-судинні ускладнення виникають на фоні тривало існуючої АГ, що підтверджується наявністю об'єктивних ознак гіпертензивного ураження органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, тощо) та/або документальним підтвердженням наявності у пацієнта АГ до розвитку асоційованих станів.

3.3 Поширеність артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія — це найпоширеніший серцево-судинний розлад у світі, який, згідно з даними ВООЗ, вражає 1,28 млрд світового дорослого населення у віці 30–79 років. Із них дві третини живуть у країнах із низьким і середнім рівнями доходу. У 2019 р. стандартизований за віком середній показник поширеності артеріальної гіпертензії серед дорослих віком 30–79 років становив 34% у чоловіків і 32% у жінок [37]. У європейських країнах спостерігається аналогічний рівень поширеності з певними відмінностями між країнами, причому показники можуть бути нижчими за середні в деяких західноєвропейських країнах та вищими за середні — у деяких східноєвропейських [37]. У молодшому віці (< 50 років) поширеність артеріальної гіпертензії вища серед чоловіків, водночас у жінок спостерігається більш різке підвищення рівня САТ після 30 років (що посилюється ще більше після менопаузи), у зв'язку з чим у старших вікових групах (> 65 років) поширеність артеріальної гіпертензії є вищою серед жінок [38, 39]. Підвищення САТ прогресує з віком, а ДАТ зростає лише до 50–60 років, після чого настає короткий період без змін із подальшим незначним зниженням [40]. Це призводить до підвищення з віком пульсового тиску (різниці між САТ і ДАТ) [38].

Коментар робочої групи

За даними епідеміологічного дослідження STEPS в Україні у 2019 р. третина населення (34,8%) мала підвищений АТ або гіпертензію, що визначалася як рівні САТ ≥140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥90 мм. рт. ст. або прийом антигіпертензивних препаратів на момент обстеження. Частка населення з підвищеним АТ різко зростала з віком – ≥12,7% у віковій групі 18-29 років до 71,1% у віковій групі 60-69 років.

3.4 Зв'язок АТ із ризиком виникнення церебральних, серцево-судинних і ниркових подій

Підвищення рівня АТ нерозривно пов'язане з ризиком виникнення інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), СН і розвитку та прогресування ХХН. Це стосується всіх вікових та етнічних груп [41]. У 2002 р. група, що займається проведенням проспективних досліджень, — Prospective Studies Collaboration — встановила, що з підвищенням офісного САТ на кожні 20 мм рт. ст. або ж офісного ДАТ на кожні 10 мм рт. ст. ризик смерті від ІХС чи ризик інсульту зростають удвічі [35]. Після досягнення віку 50 років САТ є більш надійним предиктором розвитку подій, ніж ДАТ. Якщо попередні дослідження вказували на зростання ризику в молодих людей із підвищенням ДАТ [42], то результати більш пізніх досліджень свідчать про те, що ризик серцево-судинних подій у молодих людей зростає з підвищенням як САТ, так і ДАТ [43] (див. розділ 15.2). Оскільки підвищення пульсового тиску свідчить про збільшення ригідності артерій, було виявлено, що таке підвищення має негативний прогностичний вплив, який посилює негативні наслідки підвищення САТ у людей середнього й похилого віку [44, 45].

3.5 Артеріальна гіпертензія та оцінювання загального серцево-судинного ризику

Артеріальна гіпертензія часто може бути пов'язана з іншими факторами ризику, зокрема з дисліпідемією, порушеною толерантністю до глюкози та цукровим діабетом 2 типу, які ще більше посилюють серцево-судинний ризик [46, 47]. У таблиці 2 наведено широкий перелік факторів, які підвищують серцево-судинний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (факторів ризику, пов'язаних із довкіллям, способом життя, клінічних факторів серцево-судинного ризику, а також факторів ризику, пов'язаних із діагностованими ССЗ чи ХХН). Деякі фактори ризику стосуються виключно жінок, наприклад, наявність гіпертензивних розладів у період вагітності та рання менопауза [48, 49]. ГУОМ є важливим проміжним етапом між факторами серцево-судинного ризику та клінічними проявами ССЗ чи більш пізніх 4-ї і 5-ї стадій ХХН у континуумі ССЗ. ГУОМ — важлива детермінанта загального серцево-судинного ризику [1], який, як правило, є високим за наявності ГУОМ [4]. Цукровий діабет наведений (на рис. 4) як окремий стан, що впливає на серцево-судинний ризик, незалежно від

того, чи він супроводжується ГУОМ, ССЗ чи ХХН. До групи помірного ризику відносять лише тих пацієнтів із цукровим діабетом, захворювання яких є в належний спосіб контрольованим й нетривалим (із яким вони живуть менше ніж 10 років), за умови відсутності в них ознак ГУОМ та додаткових факторів серцево-судинного ризику [33].

Для кожного пацієнта з артеріальною гіпертензією рекомендовано проводити оцінювання загального серцево-судинного ризику, адже його результати важливо враховувати під час вибору лікування артеріальної гіпертензії. Було розроблено комп'ютеризовані методи оцінювання загального серцево-судинного ризику, які дають змогу визначати ймовірність виникнення серцево-судинної події, як правило, упродовж наступних 10 років. В основі багатьох систем стратифікації ризиків лежить Фремінгемське дослідження, присвячене оцінюванню 10-річного ризику фатальної і нефатальної ІХС на основі значень САТ і наявності інших факторів ризику [50]. Фремінгемська шкала ризику є застосовною до населення деяких країн Європи [51], проте вона потребує перекалібрування [52, 53] з огляду на різницю в інцидентності коронарних подій та інсульту серед населення Європи та США. У зв'язку з такими обмеженнями на основі масштабної європейської бази даних було розроблено метод систематичного оцінювання коронарного ризику SCORE [54]. Таблиці SCORE допомагають оцінювати ризик смерті від ССЗ узагалі (не лише від ІХС) упродовж 10 років у країнах Європи з високим і низьким рівнями ризику [54], а модифіковані таблиці можна використовувати для оцінювання ризику в окремих країнах. У документі 2021 European Guidelines on CVD prevention [Європейські настанови щодо профілактики ССЗ 2021 р.] було використано шкалу SCORE2 — оновлену версію оригінальної шкали SCORE, що допомагає оцінити індивідуальний 10-річний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у практично здорових людей віком 40–69 років із факторами ризику, у зв'язку з якими не проводилося лікування або які залишалися на стабільному рівні впродовж декількох років [55]. Для оцінювання ризику в людей похилого віку (70–89 років) є відповідний алгоритм SCORE2-OP [56]. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP відкалібровані для чотирьох кластерів країн (із низьким, середнім, високим і дуже високим серцево-судинними ризиками), які об'єднані в групи на основі оприлюднених ВООЗ національних показників смертності від ССЗ.

Коментар робочої групи

Україна відноситься до кластеру країн з дуже високим серцево-судинним ризиком, що передбачає використання відповідної таблиці при оцінці індивідуального 10-річного ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у практично здорових людей.

ТАБЛИЦЯ 2. Фактори, що впливають на серцево-судинний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Параметри стратифікації ризику, охоплювані шкалами SCORE2 та SCORE2-OP
Стать (чоловіки > жінки)
Вік
Рівень САТ[a]
Куріння — на поточному етапі життя або в анамнезі
Холестерин не-ЛПВЩ
Встановлені та запропоновані нові фактори
Ранній розвиток артеріальної гіпертензії в сімейному анамнезі чи в анамнезі батьків
Злоякісна артеріальна гіпертензія в особистому анамнезі
Передчасний розвиток ССЗ у сімейному анамнезі (у чоловіків — у віці < 55 років, у жінок — у віці < 65 років)
Частота серцевих скорочень (> 80 уд/хв у стані спокою)
Низька маса тіла при народженні
Малорухливий спосіб життя
Надмірна вага або ожиріння
Цукровий діабет
Сечова кислота
Ліпопротеїн (а)
Несприятливі наслідки вагітності (повторювані викидні, передчасні пологи, гіпертензивні розлади, гестаційний діабет)
Рання менопауза
Стареча астенія
Психологічні та соціально-економічні фактори

Міграція Вплив забруднення повітря чи шуму
Додаткові клінічні стани чи супутні захворювання Істинно резистентна артеріальна гіпертензія Розлади сну (зокрема ОАС), ХОЗЛ Подагра Хронічні запальні захворювання Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) Хронічні інфекції (зокрема тривалий перебіг COVID-19) Мігрень Депресивні синдроми Еректильна дисфункція
ГУОМ Підвищення ригідності великих артерій: Пульсовий тиск (у людей похилого віку) ≥ 60 мм рт. ст. Каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) > 10 м/с (за наявності даних) Виявлення під час візуалізаційних досліджень атероматозних бляшок (стенозу), які не мають гемодинамічної значущості Виявлення ГЛШ на електрокардіограмі (ЕКГ) (індекс Соколова — Лайона > 35 мм або R в aVL ≥ 11 мм; добуток вольтажу та тривалості Корнелла (+ 6 мм у жінок) > 2440 мм × мс або вольтажний індекс Корнелла > 28 мм у чоловіків або > 20 мм у жінок) ГЛШ на ЕКГ (індекс маси ЛШ: >50 г/м^{2,7} у чоловіків; >47 г/м^{2,7} у жінок (м = зріст у метрах); у пацієнтів із нормальною масою тіла можна використовувати індексацію з розрахунку на площу поверхні тіла (ППТ): > 115 г/м^2 у чоловіків і > 95/м^2 у жінок Помірне підвищення альбумінурії до 30–300 мг/добу або підвищення співвідношення альбумін/креатинін (САК) (бажано вимірювати в разовій порції ранкової сечі) до 30–300 мг/г 3-тя стадія ХХН із рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м^2 Кісточково-плечовий індекс < 0,9 Важка ретинопатія: крововиливи або ексудати, папілоедема
Діагностовані ССЗ та захворювання нирок Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив, транзиторна ішемічна атака (ТІА) ІХС: інфаркт міокарда, стенокардія, реваскуляризація міокарда Виявлення під час візуалізаційних досліджень гемодинамічно значущих атероматозних бляшок (стенозу) СН, зокрема СН зі збереженою фракцією викиду Захворювання периферичних артерій Фібриляція передсердь Тяжка альбумінурія: > 300 мг/добу або САК (бажано вимірювати в ранковій порції сечі) > 300 мг/г 4-та й 5-та стадії ХХН, рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2

ХХН — хронічна хвороба нирок; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛШ — лівий шлуночок; ОАС — обструктивне апное сну.
[a] Інструменти SCORE2/SCORE2-OP для оцінювання серцево-судинного ризику не охоплюють показники ДАТ.

Для оцінювання індивідуального 10-річного серцево-судинного ризику за допомогою шкал SCORE2 та SCORE2-OP потрібно спершу обрати потрібну групу країн та відповідну таблицю зі стратифікацією ризику [33]. В обраній таблиці ризик оцінюють на основі статі, віку, рівня САТ, статусу куріння та рівня холестерину, який не є ліпопротеїном високої щільності (не-ЛПВЩ) (загальний холестерин – холестерин ЛПВЩ, таблиця 2). Недоліком інструментів SCORE2/SCORE2-OP є неврахування в них ДАТ. Загальний ризик потрібно стратифікувати для всіх пацієнтів, як це показано на рис. 4. Стратифікацію ризику особливо важливо проводити для людей із високим нормальним АТ або з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня, адже від отриманого результату залежатиме те, чи потрібно їм починати антигіпертензивне медикаментозне лікування або ж як скоро його потрібно починати. Пацієнтам із артеріальною гіпертензією 2-го й 3-го ступенів потрібно призначати медикаментозне лікування незалежно від рівня серцево-судинного ризику, але при цьому стратифікація ризиків усе одно матиме важливе значення, адже від її результатів залежатимуть деякі аспекти лікування і стратегії подальшого спостереження.

Стадії артеріальної гіпертензії	Інші фактори ризику, ГУОМ, ССЗ або ХХН	Класифікація за рівнем АТ (мм рт. ст.)			
		Високий нормальний АТ САТ 130–139 ДАТ 85–89	Ступінь 1 САТ 140–159 ДАТ 90–99	Ступінь 2 САТ 160–179 ДАТ 100–109	Ступінь 3 САТ > 180 ДАТ ≥ 110
1-ша стадія	Немає інших факторів ризику[a]	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1 або 2 фактори ризику	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний або високий ризик	Високий ризик
	≥ 3 факторів ризику	Низький або помірний ризик	Помірний або високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
2-га стадія	ГУОМ, ХХН стадії 3 або цукровий діабет	Помірний або високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
3-тя стадія	Діагностовані ССЗ або ХХН стадії > 4	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

< 50 років	**60–69 років**	**> 70 років**	
< 2,5%	< 5%	< 7,5%	
від 2,5 до < 7,5%	від 5 до < 10%	від 7,5 до < 15%	Додаткове оцінювання ризику на стадії 1 артеріальної гіпертензії з використанням шкал SCORE2/SCORE2-OP
≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%	

РИСУНОК 4. Рівні серцево-судинного ризику артеріальної гіпертензії різних ступенів і стадій

Недолік цього та інших підходів до оцінювання серцево-судинного ризику полягає в тому, що ризик зазвичай оцінюють як низький у молодих дорослих людей, особливо в молодих жінок, яких можуть відносити до категорії низького ризику навіть попри те, що вони мають понад один фактор ризику. Так, у шкалі SCORE2 навіть не передбачено можливості для оцінювання ризику в дорослих жінок і чоловіків віком до 40 років. Натомість чоловіків старшого віку здебільшого вважають такими, що належать до групи високого ризику, попри те, що їхній ризик лише незначною мірою вищий за ризик інших людей, що належать до цієї групи. У випадку молодих дорослих людей більш доцільним може бути оцінювання життєвого ризику ССЗ та потенційної кількості років без ССЗ, яку можна забезпечити за допомогою усунення факторів ризику [57]. Крім того, у межах методів стратифікації загального серцево-судинного ризику першочергове значення безсимптомного ГУОМ в обчисленні серцево-судинного ризику, як правило, недооцінене. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією ГУОМ, як правило, свідчить про високий рівень ризику, незалежно від того, де розташований уражений орган, тому оцінювання такого ураження має важливе значення для вибору лікування, особливо в пацієнтів, які, з огляду на вік і загальну стратифікацію ризику, явно належать до групи низького ризику [1] (див. розділ 5).

Оцінювання ризику артеріальної гіпертензії з використанням шкал SCORE2 та SCORE2-OP

Рекомендації і ключові положення	КР	РД
Для оцінювання серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які ще не входять до групи високого чи дуже високого ризику з огляду на діагностовані ССЗ чи ХХН, тривалий чи ускладнений цукровий діабет, тяжке ГУОМ (наприклад, ГЛШ) чи значно підвищений рівень одного фактора ризику (наприклад, холестерину чи альбумінурії), рекомендовано використовувати системи SCORE2 та SCOR2-OP.	**I**	**B**

3.6 Скринінг і виявлення випадків для діагностики артеріальної гіпертензії

Оскільки артеріальна гіпертензія характеризується високим рівнем превалентності серед загального населення та є однією з найпоширеніших причин смертей і розвитку інших захворювань, її виявлення має надзвичайно важливе значення для громадського здоров'я. Майже всі проведені в різних країнах дослідження продемонстрували, що значна частка людей з артеріальною гіпертензією не знає про наявність у них цього стану, що негативно впливає на

кількість пацієнтів, які отримують лікування й досягають контролю АТ [37]. Є докази того, що застосування відповідних політик скринінгу може посприяти суттєвому підвищенню кількості виявлених випадків; утім, бракує даних щодо користі та шкоди стосовно наслідків від проведення РКВ чи спостережних досліджень із низьким ризиком упередження [58]. При цьому рівень участі деяких категорій (наприклад, чоловіків, молодших людей, людей із нижчим соціально-економічним статусом) у процедурах скринінгу може бути нижчим порівняно з іншими категоріями [59]. Робоча група з питань профілактичних послуг США пропонує проводити скринінг на артеріальну гіпертензію в дорослих віком від 18 років [60]. Попри наявність обмеженої кількості доказів щодо оптимальної частоти скринінгу, робоча група рекомендує проводити щорічний скринінг для дорослих віком від 40 років і для людей із підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, наприклад, для чорношкірих людей, людей із високим нормальним АТ та людей із надмірною вагою чи ожирінням [60]. У деяких країнах заохочують проводити опортуністичні вимірювання АТ [59]. Таку ідею нещодавно підтримали і в США з огляду на збільшення кількості випадків виявлення, лікування й контролю артеріальної гіпертензії завдяки вимірюванню АТ у перукарнях чи аптеках [61]. З огляду на наявні докази, опортуністичний скринінг на артеріальну гіпертензію рекомендовано проводити у всіх дорослих людей (віком від 18 років). Дорослим віком від 40 років і дорослим із підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (представникам конкретних етнічних груп, людям із високим нормальним АТ, надмірною вагою чи ожирінням) особливо важливо регулярно вимірювати АТ. Особливу увагу потрібно приділяти жінкам у постменопаузальному періоді й жінкам, у яких в анамнезі є гестаційна артеріальна гіпертензія і прееклампсія, тобто гіпертензивні розлади в період вагітності (ГРВ).

Скринінг на артеріальну гіпертензію

Рекомендації і ключові положення	**КР**	**РД**
Виявлення випадків або опортуністичний скринінг рекомендовано проводити у всіх дорослих людей.	**I**	**C**
Дорослим віком від 40 років і молодшим пацієнтам із високим ризиком рекомендовано проводити регулярні вимірювання АТ.	**I**	**C**
Інтервали між вимірюванням АТ у людей, які не мають артеріальної гіпертензії, потрібно визначати з огляду на рівень АТ, ризик розвитку артеріальної гіпертензії та серцево-судинний ризик. У пацієнтів із високим рівнем ризику такий скринінг рекомендовано проводити щороку.	**I**	**C**

3.7 Підтвердження діагнозу «артеріальна гіпертензія»

З огляду на варіабельність АТ, підвищення офісного АТ (САТ 140 мм рт. ст. або ДАТ 90 мм рт. ст.) має бути підтверджене під час щонайменше двох чи трьох візитів, за винятком випадків документування значно підвищених значень АТ під час першого прийому (значень артеріальної гіпертензії 3-го ступеня) або високого серцево-судинного ризику, зокрема за наявності ГУОМ. Попри те, що наявні докази мають певні діагностичні обмеження, а масштабне збирання даних щодо результатів амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ) та домашнього моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) може становити в клінічних умовах певні труднощі, позаофісні вимірювання АТ слугують джерелом важливої клінічної інформації. Тому в разі документування підвищеного офісного АТ потрібно за можливості збирати дані в межах АМАТ, ДМАТ або ж із застосуванням обох методів для підтвердження діагнозу «артеріальна гіпертензія» і визначення конкретних фенотипів АТ. АМАТ та/або ДМАТ можуть мати особливо важливе значення у випадках, коли значення офісного АТ, отримані під час різних візитів, відрізняються. Детальніший розгляд цих питань наведено в розділі 4.

4. ВИМІРЮВАННЯ Й МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

4.1 Прилади для вимірювання артеріального тиску

4.1.1 Стандартні прилади з манжетою

Точне вимірювання АТ є основою діагностики й лікування артеріальної гіпертензії [62]. Єдиним методом, що дає змогу отримати істинні значення АТ, є вимірювання

внутрішньоартеріального тиску, але інвазивний характер такого методу унеможливлює його широке використання в клінічній практиці. До того ж, уже багато років доступні неінвазивні прилади, що дають у результаті значення безперервного інтервального вимірювання АТ, близькі до значень внутрішньоартеріального тиску, але їх використання здебільшого обмежене дослідженнями [63–65], окрім тих випадків, коли такі прилади дають змогу отримати важливу для діагностики інформацію під час обстеження людей із вегетативною недостатністю чи ортостатичною гіпотензією. Тому для клінічних цілей майже завжди використовують непрямі неінвазивні методи вимірювання АТ, уперше описані понад століття тому, які передбачають використання пневматичної манжети для оклюзії плечової артерії, оцінювання пульсу в променевій артерії чи використання стетоскопа для вимірювання тонів Короткова [66, 67]. Ці методи, з деякими теоретичними та практичними вдосконаленнями, досі використовують майже універсально, а їх застосування в клінічних випробуваннях допомогло сформувати основу для розроблення рекомендацій щодо діагностики й лікування. У таблиці 3 зазначено різні типи наявних на ринку неінвазивних приладів із манжетою для вимірювання АТ.

ТАБЛИЦЯ 3. Неінвазивні прилади з манжетою на руку для вимірювання АТ[a]

Ручний аускультативний прилад	Автоматичний електронний прилад
• Ртутний сфігмоманометр • Анероїдний сфігмоманометр • Гібридний прилад (зі світлодіодним чи рідкокристалічним дисплеєм або з цифровим відліком)	• Автоматичний осцилометричний сфігмоманометр (зап'ястковий тонометр) • Автоматичний аускультативний прилад • Напівавтоматичний прилад (із ручним нагнітанням повітря)

[a] Безманжетні прилади на сьогодні не рекомендовані для клінічного використання.

Ручне аускультативне вимірювання АТ за допомогою ртутних чи нертутних сфігмоманометрів досі вважають стандартним методом, який використовують у валідаційних дослідженнях із тестування точності нових технологій вимірювання АТ [62]. Утім, з огляду на екологічні міркування, пов'язані з токсичністю ртуті, ртутні прилади заборонили використовувати в клінічній практиці [66]. Можна використовувати гібридні ручні аускультативні прилади (зі світлодіодним чи рідкокристалічним дисплеєм або з цифровим відліком) або ж якісні (ударостійкі) анероїдні прилади, хоча в разі їх застосування виникає ризик помилки з боку спостерігача, наприклад, округлення значень або ж упередження з боку спостерігача [62]. Для уникнення помилок із боку спостерігача, які виникають у разі застосування ручного аускультативного методу, було розроблено автоматичний метод вимірювання АТ з манжетою (переважно осцилометричний) [62]. Саме цей метод зараз використовують для АМАТ та ДМАТ за допомогою пристроїв для самостійного моніторингу АТ вдома. Саме йому віддають перевагу й у контексті офісного вимірювання АТ [62]. Якщо АТ неможливо виміряти приладом із манжетою на плече, можна скористатися валідованим електронним приладом із манжетою на зап'ясток [62].

4.1.2 Безманжетні прилади для вимірювання артеріального тиску

Усі методи вимірювання АТ з використанням манжети мають свої обмеження, адже вони дають змогу визначати значення АТ лише в конкретний момент часу в статичному стані без урахування динамічного характеру АТ, тобто його варіабельності у відповідь на різні повсякденні проблеми й види діяльності [68, 69]. Окрім того, під час вимірювання часто можуть виникають помилки через невідповідні розмір, форму й розміщення манжети, а стискання кінцівки під час нагнітання манжети може спричиняти дискомфорт, особливо на роботі або під час сну [68, 70]. Зараз на ринку вже наявні новітні безманжетні прилади для вимірювання АТ, що використовують сенсорні технології, технології опрацювання сигналів, машинного навчання та інших технологій, вбудовані в натільні пристрої, смартфони, кишенькові пристрої чи інші типи пристроїв [68, 71]. Такі прилади можуть істотно підвищити обізнаність щодо артеріальної гіпертензії та покращити процес її діагностики та лікування. Утім, необхідно в належний спосіб урегулювати деякі питання, перш ніж такі прилади можна буде рекомендувати для клінічного використання [68, 71]. Головна проблема полягає в тому, що універсальні стандартні протоколи AAMI/ESH/Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) [68, 72], які використовують для валідації приладів для вимірювання АТ

з манжетою, не підходять для валідації безманжетних приладів, у зв'язку з чим їхня точність досі не підтверджена. Окрім того, досі немає єдиного погодженого стандарту ефективності таких новітніх технологій [68]. Зрештою, безманжетні прилади для вимірювання АТ здебільшого потрібно час від часу калібрувати на основі значень АТ, отриманих за допомогою стандартних приладів із манжетою на руку. Експлуатація деяких із них передбачає введення інформації щодо користувача приладу, як-от вік, стать та інші характеристики [73]. Такі прилади, власне, не «вимірюють», АТ, а відстежують зміни в АТ відносно тих значень АТ, за якими їх було відкалібровано, або ж прогнозують рівень АТ на основі демографічних даних із використанням технології машинного навчання [68, 74]. З огляду на перелічені вище причини, станом на сьогодні безманжетні прилади для вимірювання АТ не потрібно використовувати в клінічній практиці для діагностики й ведення випадків артеріальної гіпертензії [68].

4.1.3 Валідація приладів для вимірювання артеріального тиску

Упродовж останніх 30 років деякі наукові товариства й асоціації розробили протоколи валідації для оцінювання точності приладів для вимірювання АТ [75]. Із них найчастіше використовують міжнародний протокол валідації, запропонований ESH [76]. У 2018 р. AAMI, ESH та ISO погодили універсальний стандарт для глобального використання [72]. Варто зауважити, що електронні прилади для вимірювання АТ, які демонструють точні результати в дорослих, можуть бути неточними під час їх використання для конкретних груп населення, наприклад, для дітей чи вагітних жінок. Це свідчить про потребу в окремих процедурах валідації та спеціальних приладах для вимірювання АТ серед населення зазначених категорій [72].

На жаль, валідація точності не є обов'язковою вимогою перед розповсюдженням приладів для вимірювання АТ на ринку [75, 77]. Тому затверджені протоколи були використані й оприлюднені для валідації менш ніж 10% приладів для вимірювання АТ [62, 78]. Фахівцям у сфері охорони здоров'я, пацієнтам і представникам громадськості потрібно орієнтуватися на доступні в інтернеті переліки точних приладів [62]. Міжнародна організація STRIDE BP (www.stridebp.org), діяльність якої отримала схвалення з боку ESH, ISH та Всесвітньої ліги боротьби з артеріальною гіпертензією (WHL), оприлюднює оновлені переліки валідованих приладів для офісного, домашнього й амбулаторного вимірювання АТ у дорослих, дітей і вагітних жінок англійською, іспанською й китайською мовами. Є також національні онлайн-джерела з переліками валідованих приладів для вимірювання АТ, затвердженими Британсько-ірландським товариством боротьби з артеріальною гіпертензією (https://bihsoc.org/bp-monitors/), Німецькою лігою боротьби з артеріальною гіпертензією, (www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete-mit-pruefsiegel), Американською медичною асоціацією (www.validatebp.org), організацією Hypertension Canada (www.hypertension.ca/bpdevices) та Японським товариством боротьби з артеріальною гіпертензією (www.jpnsh.jp/com_ac_wg1.html) [62].

Необхідно періодично проводити калібрування, особливо це стосується анероїдних приладів. У випадку ж електронних приладів використання не впливає на ефективність алгоритму вимірювання АТ, і для таких приладів в основному потрібно забезпечувати технічне обслуговування його складових частин (наприклад, манжет, трубок чи з'єднань). Професійні офісні й амбулаторні прилади для вимірювання АТ рекомендовано перевіряти для проведення необхідного технічного обслуговування один раз на рік. У випадку домашніх приладів це можна робити з меншою частотою [72, 79].

Прилади для вимірювання АТ

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Для офісного й позаофісного вимірювання АТ (домашнього й амбулаторного) рекомендовано використовувати автоматичні електронні прилади з манжетою на плече.	**I**	**B**
У разі відсутності автоматичних приладів для офісного вимірювання АТ можна використовувати гібридні ручні аускультативні прилади зі світлодіодним чи рідкокристалічним дисплеєм, із цифровим відліком, або ж ударостійкі анероїдні прилади.	**I**	**B**

Потрібно використовувати лише валідовані в належний спосіб прилади. www.stridebp.org.	I	B
У клінічній практиці для оцінювання й ведення випадків артеріальної гіпертензії не рекомендують використовувати безманжетні прилади для вимірювання АТ.	III	C

4.2 Стандартне офісне вимірювання артеріального тиску

Традиційне, або стандартне офісне вимірювання АТ — це найбільш досліджений метод оцінювання АТ, на основі якого було визначено способи діагностики артеріальної гіпертензії, класифікацію АТ, роль АТ як фактора серцево-судинного ризику, захисну дію антигіпертензивного лікування, порогові значення АТ та цілі терапевтичних утручань [4, 62, 80]. Усупереч існуванню деяких обмежень і дедалі частішому використанню методу позаофісного вимірювання АТ, ОМАТ залишається найбільш широко використовуваним методом діагностики й ведення випадків артеріальної гіпертензії [4, 62, 81].

Попри його поширене й тривале застосування, часто виникає проблема неналежної стандартизації офісного вимірювання АТ, що призводить до отримання неточних результатів вимірювання АТ і, як наслідок, до переоцінювання АТ та гіпердіагностики й невиправданого надмірного лікування артеріальної гіпертензії [4, 62, 81]. За допомогою систематичного огляду 328 статей було виявлено 29 потенційних джерел, що мали неточності, пов’язані з пацієнтами, приладами, процедурами та спостерігачами, які можуть впливати на отримані значення АТ і ставати причиною встановлення недостовірного діагнозу [82]. Тому надзвичайно важливо використовувати стандартну методику офісного вимірювання АТ, що дає змогу уніфікувати місце й умови вимірювання, положення пацієнта, прилад, графік вимірювання і тлумачення результатів [62]. Під час офісного вимірювання АТ манжету потрібно надягати на оголену руку. Для отримання точних показників АТ надзвичайно важливе значення має розмір манжети, який потрібно підбирати з урахуванням окружності руки кожного пацієнта. Одна манжета не може підходити всім дорослим людям із різними розмірами рук. Якщо манжета буде меншою, ніж потрібно, результати вимірювання АТ будуть вищими за фактичні, а якщо більшою — нижчими [83]. За використання ручних аускультативних приладів довжина й ширина манжети мають становити 75–100% та 37–50% від окружності середньої частини плеча конкретної людини відповідно [62, 72]. Важливо зауважити, що під час вибору манжети для автоматичного електронного приладу потрібно дотримуватися інструкції до приладу. Для вимірювання АТ в людей із великим обхватом руки (з окружністю середньої частини плеча > 42 см) потрібно використовувати конусоподібну манжету, адже використання в таких випадках прямокутної манжети може призвести до переоцінювання АТ [84]. Якщо АТ неможливо виміряти приладом із манжетою на плече, можна скористатися валідованим електронним приладом із манжетою на зап’ясток [62].

Є також додаткові вимоги для належного здійснення офісного вимірювання АТ, які зазначено нижче. По-перше, артеріальну гіпертензію не діагностують за результатами одного офісного візиту, за винятком тих випадків, коли значення АТ вказують на артеріальну гіпертензію 3-го ступеня (180/110 мм рт. ст.) або коли пацієнт має високий або дуже високий ризик у зв’язку з наявністю в нього ГУОМ або ССЗ [62] (рис. 4). Для переважної більшості пацієнтів із метою більш точного оцінювання офісного АТ потрібно організовувати щонайменше 2–3 офісні візити з інтервалами в 1–4 тижні (залежно від рівня АТ і серцево-судинного ризику) і використовувати середнє значення останніх двох із трьох отриманих упродовж кожного візиту показників [62, 85–89]. По-друге, у людей похилого віку (> 65 років), пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що отримують лікування (особливо пацієнтів у дуже похилому віці), пацієнтів із цукровим діабетом, пацієнтів із нейродегенеративними розладами або із симптомами, що вказують на потенційну постуральну гіпотензію, АТ потрібно вимірювати через 1–3 хвилини після перебування в положенні стоячи для виявлення ортостатичної гіпотензії [62]. Під час першого офісного візиту АТ потрібно виміряти на обох руках. Для цього бажано використовувати електронні прилади, за допомогою яких вимірювання можна проводити на двох руках одночасно. Різницю САТ між руками > 10 мм рт. ст. потрібно підтверджувати за допомогою повторних вимірювань. У разі підтвердження

такої різниці всі подальші вимірювання потрібно проводити на руці з вищим АТ, адже ці показники більш точно відображатимуть рівень АТ у великих артеріях. До того ж, використання вимірів АТ, отриманих на руці з вищими показниками, може покращувати прогнозування наслідків захворювання [90]. Постійна різниця САТ на руках у > 15–20 мм рт. ст. може бути спричинена атеросклерозом та обмеженням прохідності внутрішньогрудної чи плечової артерій та свідчить про потребу в обстеженні на предмет ураження артерій [62, 91].

Офісне вимірювання АТ

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Для діагностики артеріальної гіпертензії рекомендовано проводити офісні вимірювання АТ, адже саме на цьому методі базуються пов'язані з артеріальною гіпертензією ризики, користь антигіпертензивного лікування та пов'язані з лікуванням порогові значення АТ та цілі щодо АТ.	**I**	**A**
Офісні вимірювання АТ потрібно проводити в стандартизованих умовах із застосуванням стандартного протоколу вимірювання. АТ потрібно вимірювати три рази, а репрезентативним значенням потрібно вважати середнє арифметичне результатів двох останніх вимірювань.	**I**	**C**
Артеріальну гіпертензію рекомендовано діагностувати за результатами щонайменше двох окремих офісних візитів (з інтервалом 4 тижні), за винятком випадків, коли значення офісного АТ вказують на артеріальну гіпертензію 3-го ступеня (≥ 180/110 мм рт. ст.), коли пацієнт має симптоми артеріальної гіпертензії або якщо є докази наявності в нього ГУОМ або ССЗ.	**I**	**C**
Під час першого візиту для офісного вимірювання АТ вимірювання потрібно виконувати на обох руках. Постійна різниця САТ між руками > 15–20 мм рт. ст. може свідчити про наявність атероматозного ураження судин і пов'язана з підвищеним серцево-судинним ризиком. Усі подальші вимірювання потрібно проводити на руці з вищими показниками АТ.	**I**	**C**
Позаофісні вимірювання АТ допомагають отримувати різну пов'язану з АТ інформацію до й під час лікування. Тому рекомендовано збирати додаткову інформацію щодо рівнів АТ за допомогою АМАТ або ДМАТ або із застосуванням, за можливості, обох цих методів.	**I**	**C**

4.3 Офісне вимірювання артеріального тиску без нагляду

Офісне вимірювання АТ без нагляду, який проводять автоматично (із трьома вимірюваннями або більше) за відсутності в оглядовому кабінеті медичного персоналу (де немає нікого, окрім пацієнта), сприяє стандартизації офісного оцінювання АТ, адже вимірювання відбуваються в тиші, декілька разів і без жодних розмов [62, 92]. Такий метод вимірювання АТ було використано під час проведення дослідження SPRINT, хоча в межах ретроспективного опитування траплялися випадки вимірювання під наглядом із боку медичного персоналу [93]. Наявні дані вказують на те, що за відсутності медичного персоналу значення АТ нижчі, ніж у разі стандартного ОМАТ через уникання реакції на присутність медичного персоналу чи ефекту «білого халата» [92, 94, 95]. Такий спосіб допомагає наблизити значення АТ, отримані під час вимірювання без нагляду, до результатів позаофісних вимірювань, утім, було задокументовано кількісну різницю між домашніми й середніми денними амбулаторними значеннями АТ [96]. Проте головна проблема проведення офісного вимірювання АТ без нагляду полягає в тому, що докази здатності такого моніторингу прогнозувати зменшення ризику негативних наслідків захворювання за допомогою лікування обмежуються одним дослідженням (SPRINT) [97] на противагу широкій узгодженій, заснованій на дослідженнях доказовій базі на підтвердження ефективності стандартного офісного вимірювання АТ. Окрім того, на відміну від стандартного вимірювання АТ, є небагато доказів на підтвердження того, що за допомогою офісного вимірювання АТ без нагляду можна з достатньою чутливістю передбачати серцево-судинні події, зокрема смертність від ССЗ та смертність у загальній популяції [92, 98]. Зрештою, проведення офісногоо вимірювання АТ без нагляду потребує забезпечення відповідних умов (обладнання, приміщення, персоналу), через що може бути складно або ж навіть неможливо організувати такий моніторинг для великої кількості пацієнтів, яким часто надають допомогу, у закладах загального профілю і навіть у спеціалізованих амбулаторних клініках. Інша проблема полягає в тому, що задокументовані в межах різних досліджень відмінності в результатах стандартного офісного вимірювання АТ і

офісного вимірювання АТ без нагляду не дають змоги визначити корегувальний коефіцієнт, який би відображав співвідношення між цими двома підходами до вимірювання АТ, і в такий спосіб уможливив змістовне порівняння різних досліджень і визначення порогових значень АТ й цільових показників АТ, яких потрібно досягнути завдяки лікуванню.

Із цих причин проведення офісного вимірювання АТ із наглядом із використанням автоматичного приладу й стандартизованого протоколу (з трьома вимірюваннями у відповідних умовах і положенні) видається найбільш доцільною й практичною рекомендацією щодо вимірювання АТ у клінічній практиці.

Коментар робочої групи

В Україні не використовується методика офісного вимірювання АТ без нагляду медичного персоналу.

4.4 Артеріальний тиск під час фізичного навантаження

Під час динамічних і статичних навантажень рівень АТ зростає, водночас САТ підвищується більшою мірою, ніж ДАТ [99], хоча під час фізичного навантаження за допомогою неінвазивних методів надійно виміряти можна лише САТ. Підвищення САТ під час фізичних навантажень залежить від рівня АТ у стані спокою до фізичного навантаження, віку, ригідності артерій і наявності абдомінального ожиріння та є дещо більшим у чоловіків порівняно з жінками [100]. Є певні докази того, що надмірне підвищення АТ під час фізичного навантаження є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії в майбутньому, незалежно від показників АТ у стані спокою [100]. Наразі немає консенсусу щодо того, яке підвищення АТ під час фізичного навантаження можна вважати нормальним. Згідно з консенсусним документом Європейської асоціації профілактичної кардіології, досягнення рівня АТ, що перевищує 220 мм рт. ст. у чоловіків і 200 мм рт. ст. у жінок на піку фізичного навантаження під час проведення велоергометрії, вказує на необхідність подальшого клінічного оцінювання, зокрема за допомогою АМАТ [101]. Під час нещодавніх досліджень було виявлено два цікаві факти: (i) документування реакції АТ на субмаксимальні навантаження може мати більш важливе прогностичне значення, аніж вимірювання АТ на піку навантаження [101]; (ii) артеріальна гіпотензія під час фізичного навантаження може також свідчити про наявність ССЗ [100]. Утім, проведення тесту з фізичним навантаженням не рекомендовано додавати до рутинного оцінювання на предмет наявності артеріальної гіпертензії з огляду на низку обмежень, зокрема на брак стандартизованих методик і визначень. Підвищення АТ під час фізичного навантаження не має демотивувати пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у зв'язку з якою вони отримують чи не отримують лікування, від регулярного виконання фізичних вправ, особливо аеробних, за винятком пацієнтів із дуже високим рівнем АТ (з артеріальною гіпертензією 3-го ступеня). Регулярні фізичні вправи є важливим втручанням у межах змінення способу життя, які допомагають досягти сталого зниження АТ (див. розділ 7.5).

4.5 Вимірювання артеріального тиску в лікарні

Через заборону ртутних сфігмоманометрів у лікарняних палатах потрібно використовувати професійні автоматичні прилади для вимірювання АТ, що не містять ртуті, як-от цифрові електронні й гібридні прилади (у яких поєднані деякі функції електронних та аускультативних приладів). Широкої популярності набувають мультипараметричні прилади, які вимірюють АТ, сатурацію кисню в крові, температуру та частоту пульсу. У деяких професійних приладах є режим високошвидкісного вимірювання, що дає змогу виміряти АТ за менше ніж 30 секунд, в інших приладах може бути передбачена можливість швидкісного визначення САТ [102]. Такі прилади можуть бути особливо корисними у відділеннях невідкладної допомоги. Важливо, щоби прилад для вимірювання АТ, який використовують у лікарні, мав декілька вагомих функцій [102]. Дві з таких функцій — це можливість програмування для проведення декількох вимірювань із різними інтервалами та наявність внутрішньої пам'яті, яка дасть змогу переглядати результати попередніх вимірювань. Автоматичні прилади потребують регулярного технічного обслуговування та калібрування, а

також мають комплектуватися щонайменше двома розмірами манжет для дорослих — стандартним і великим — і дитячою манжетою. Деякі прилади мають універсальну манжету, яку можна використовувати на руках із різними окружностями відповідно до інструкцій виробника [103]. Потрібно використовувати лише ті прилади й манжети, які були валідовані відповідно до ухвалених стандартів [104]. У пацієнтів із ФП потрібно проводити щонайменше три офісні вимірювання АТ методом аускультації для врахування коливання значень АТ. Для вимірювання АТ у пацієнтів із ФП можна також використовувати автоматичні осцилометричні прилади, адже вони задовільно визначають САТ і зовсім не набагато переоцінюють ДАТ. У деяких приладах є можливість застосування спеціального чутливого до ФП алгоритму [105] для автоматичного виявлення ФП (див. розділ 17.3).

Автоматичний осцилометричний метод вимірювання можна також вважати обґрунтовано доцільною альтернативою внутрішньоартеріальному вимірюванню у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), реанімаційних підрозділах або під час проведення операцій [106]. Належне узгодження між результатами, отриманими за допомогою цих двох методів, було задокументовано в межах діапазону нормального АТ у пацієнтів у критичному стані [107], натомість недооцінювання й переоцінювання АТ спостерігалися за дуже низьких і дуже високих рівнів АТ відповідно [108]. Особливе занепокоєння спричиняє недооцінювання АТ у пацієнтів з артеріальною гіпотензією, адже виявлення артеріальної гіпотензії й кількісне оцінювання її рівня в пацієнтів у критичному стані чи з іншими невідкладними станами мають надзвичайно важливе значення для виявлення і профілактики гіпоперфузії життєво важливих органів. У мета-аналізі досліджень різних осцилометричних приладів, у яких для порівняння використовували значення внутрішньоартеріального тиску в плечовій артерії, похибка за недооцінювання САТ у разі низьких значень АТ у середньому становила 5,7 мм рт. ст. [109], причому різниця в тиску значно варіювалася в різних пацієнтів і для різних приладів. У пацієнтів із гіпотензивним шоком середнє значення АТ, визначене за допомогою осцилометричного методу, виявилося на 13 мм рт. ст. вищим за значення АТ, отримане методом інвазивного вимірювання [110]. Попри те, що під час надання невідкладної допомоги та в періопераційний період часто використовують осцилометричні прилади [106], у пацієнтів у критичному стані, особливо в стані шоку, рекомендовано здійснювати пряме вимірювання АТ за допомогою артеріального катетера, на результати якого потрібно орієнтуватися під час призначення вазопресорної та інфузійної терапії.

4.6 Центральний артеріальний тиск

Центральний (аортальний) АТ можна оцінювати неінвазивно на основі форм хвилі периферичного АТ за допомогою тонометрії, приладів із манжетами та спеціальних алгоритмів [111]. Інтерес до центрального АТ зумовлений міркуваннями, що (і) центральний АТ — це тиск, що діє на життєво важливі органи й судини, у яких розвивається атеросклероз; (іі) значення периферичного й центрального АТ відрізняються та (ііі) він також впливає на результат лікування [112, 113]. Мета-аналіз клінічних досліджень продемонстрував зв’язок між центральним АТ і ГЛШ, товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії та альбумінурією, незалежно від значень периферичного АТ [114]. Проте дослідження й мета-аналізи щодо предиктивної цінності центрального АТ для прогнозування серцево-судинних подій дали суперечливі результати. Результати нещодавнього спостережного дослідження вказують на те, що підвищення центрального пульсового тиску супроводжувалося зростанням інцидентності несприятливих наслідків ССЗ, зокрема периферичного САТ, навіть після корегування деяких факторів, що можуть впливати на результат [115]. Під час мета-аналізу було також виявлено зв’язок між центральним АТ і наслідками ССЗ, проте під час досліджень, у яких в одній моделі враховували як периферичний, так і центральний АТ, прогнози на основі двох таких значень були однаковими [116]. Було також встановлено, що підвищення плечового й центрального АТ супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН [117, 118]. Утім, навіть за таких умов вимірювання центрального АТ додатково до вимірювання АТ у плечовій артерії не покращувало можливості прогнозування серцево-судинних подій чи смертності. На противагу цим результатам, нещодавній мета-аналіз на

індивідуальному рівні продемонстрував зв'язок центральної артеріальної гіпертензії з підвищеними серцево-судинними й цереброваскулярними ризиками, незалежно від статусу АТ у плечовій артерії [119]. Отже, додаткова прогностична значущість вимірювання центрального АТ на противагу традиційному офісному вимірюванню АТ достеменно невідома. Окрім неузгодженості прогностичних даних, варто пам'ятати, що неінвазивне вимірювання центрального АТ має практичні обмеження. Прилади для вимірювання центрального АТ потрібно калібрувати на основі значень АТ, отриманих у результаті вимірювання АТ у плечовій артерії традиційним (як правило, осцилометричним) методом [111]. Більше того, попри наявність деяких довідкових даних [119, 120], досі бракує достовірної інформації щодо (i) граничних значень АТ, які проводили б межу між нормальним і високим центральним АТ, та (ii) співвідношення центрального АТ й АТ у плечовій артерії у різних груп населення і пацієнтів. У зв'язку з цим широке застосування вимірювання центрального АТ у межах ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензію не може бути рекомендоване. Головною сферою використання показників центрального АТ може бути ведення випадків ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії в молодих людей (ІСАГМ), за якої периферичний АТ може бути непропорційно високим порівняно з нормальними значеннями центрального АТ. У таких випадках оцінювання центрального АТ допоможе відрізнити «хибно» доброякісний стан від ІСАГМ завдяки виявленню раннього підвищення ригідності артерій [121] (див. розділ 14.5). Клінічне застосування інших типів інформації, отриманої на основі характеристик форм хвиль центрального АТ, наприклад, індексу аугментації чи індексів відображення хвиль, потребує додаткового визначення.

4.7 Домашнє моніторування артеріального тиску

ДМАТ допомагає отримувати часті виміри АТ поза офісом у звичних для кожної людини умовах [62, 122]. Цей метод є загальновизнаним для тривалого використання пацієнтами й передбачає порівняно незначні витрати, які зазвичай покривають користувачі [62, 122]. Дані, отримані методом ДМАТ, (i) є більш відтворюваними порівняно з даними ОМАТ [123, 124], (ii) дають змогу прогнозувати ГУОМ, наслідки ССЗ та ризик смерті точніше, ніж дані ОМАТ [125–128], (iii) покращують здатність прогнозувати результати, хоч і незначною мірою, у разі доповнення ними даних ОМАТ [129, 130], (iv) дають змогу визначати щоденну варіабельність АТ [131], яка є несприятливим прогностичним фактором, та (v) допомагають, як і дані АМАТ, визначати такі фенотипи артеріальної гіпертензії, як маскована артеріальна гіпертензія (МАГ) чи артеріальна гіпертензія білого халата (АГБХ), за яких рівні серцево-судинного ризику відрізняються від рівнів ризику, пов'язаних зі стабільною чи підтвердженою діагностично артеріальною гіпертензією [62, 122, 132–134] Попри те, що дані не є повною мірою однозначними [135], ще одна потенційна перевага ДМАТ полягає в його здатності покращувати прихильність до лікування, сприяючи в такий спосіб контролю артеріальної гіпертензії, особливо в поєднанні із заходами просвіти, консультування, алгоритмами самостійного титрування доз чи цифровими втручаннями (див. розділ 21.6) [122, 135–137]. У поєднанні з телемоніторингом і застосунками в смартфоні цей метод може мати додаткові переваги, зокрема забезпечувати можливість зберігання й передачі даних ДМАТ у цифровому форматі та сприяти їх оцінюванню фахівцями у сфері охорони здоров'я [138, 139].

Для цілей ДМАТ потрібно використовувати автоматичні прилади з манжетою на плече, валідовані відповідно до затвердженого протоколу ((www.stridebp.org) [62, 122]. Іноді бажано використовувати прилади з функцією автоматичного зберігання результатів, обчислення середнього арифметичного значення декількох вимірів, а також мобільні телефони й персональні комп'ютери (ПК) та мати підключення до інтернету для полегшення оцінювання лікарями рівнів АТ [62, 122]. Умови вимірювання й положення пацієнта мають бути аналогічними до тих, що були описані для офісного вимірювання АТ [62, 122]. Оскільки під час ДМАТ на пацієнтів здебільшого не діє або майже не діє ефект «білого халата»[140, 141], отримані за допомогою такого методу показники будуть нижчими за показники офісного АТ, але ця різниця поступово ставатиме менш помітною зі зниженням рівня офісного АТ. У разі відсутності даних РКВ щодо результатів позаофісного вимірювання АТ порогове значення для

артеріальної гіпертензії в домашніх умовах, що відповідає офісному САТ 140 мм рт. ст. чи ДАТ 90 мм рт. ст., визначають як 135 чи 85 мм рт. ст. відповідно. Аналогічно, цільовий рівень АТ в домашніх умовах залежить від рекомендованого офісного цільового рівня АТ (див. розділ 10). Немає чіткого визначення такого рівня, але, швидше за все, він буде на декілька мм рт. ст. нижчим [142–145]. Важливо зауважити, що потрібно з обережністю тлумачити таке орієнтоване на співвідношення порогове значення та цільові значення домашнього АТ, оскільки кореляція між середніми значеннями офісного, домашнього й добового АТ обмежена як у пацієнтів, що не отримують лікування, так і в пацієнтів, що його отримують [146]. Варто зазначити, що в окремих людей такі відмінності можуть суттєво відхилятися від указаних вище середніх значень.

Дані щодо значень домашнього АТ потрібно збирати перед запланованими візитами або ж у разі виникнення підозри на клінічно значущу зміну в рівні АТ. Домашнє моніторування АТ бажано здійснювати протягом 7 днів і в жодному разі не менше ніж 3 дні. Причому потрібно проводити по два вимірювання (з інтервалом 1 хв) зранку (перед вживанням лікарських засобів, якщо їх було призначено) та ввечері [62, 122, 147, 148]. Результати вимірювання, отримані в перший день (які, як правило, вищі й нестабільні), не враховують, натомість до уваги беруть подальші виміри [62, 122, 147, 148] (рис. 5). ДМАТ допомагає покращувати безперервний контроль АТ в контексті довготривалого лікування [149] (див. розділ 21).

Обмеження ДМАТ полягають у тому, що цей метод потребує відповідної підготовки пацієнтів, для такого моніторування часто використовують неточні прилади, він може спричиняти тривожність, що може призводити до занадто частого вимірювання АТ і, як наслідок, до змін у лікуванні пацієнтів [122]. До обмежень можна також віднести відсутність у такому разі нічного оцінювання рівня АТ. Це серйозний недолік, адже було встановлено, що нічні показники АТ дають змогу ефективніше прогнозувати наслідки, ніж денні [122]. Утім, новітні прилади для ДМАТ дають змогу автоматично вимірювати АТ під час сну й отримувати значення АТ, аналогічні до значень, визначених методом АМАТ, і подібні кореляції з ГУОМ [70, 150], та мають незалежне прогностичне значення [151]. Зрештою, як було зазначено вище, головним обмеженням (яке є релевантним і в контексті АМАТ) є брак досліджень щодо лікування на основі ДМАТ і результатів такого лікування.

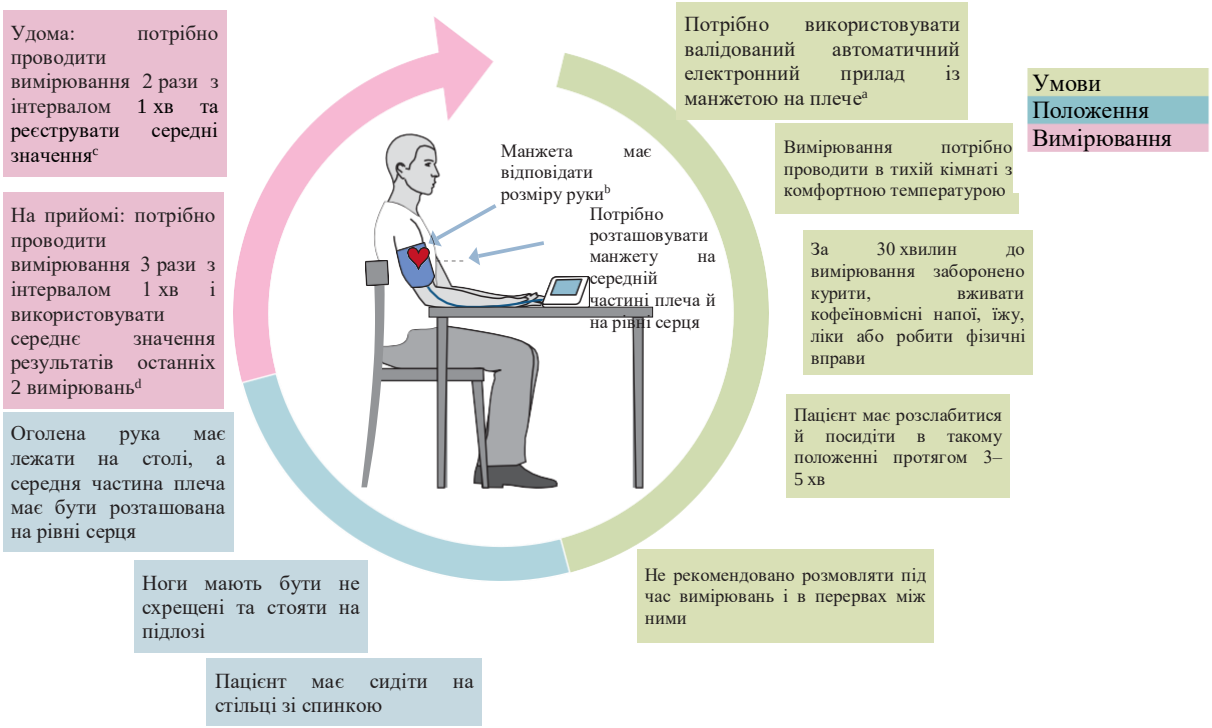


РИСУНОК 5 Рекомендації щодо вимірювання АТ в офісних і домашніх умовах. Адаптовано з [62]. [a] Потрібно використовувати автоматичний електронний (осцилометричний прилад), валідований відповідно до затвердженого протоколу (www.stridebp.org). Бажано, щоб це був прилад із можливістю автоматичного вимірювання три рази поспіль. [b] Для отримання точних показників АТ надзвичайно важливе значення має розмір манжети, який потрібно підбирати з урахуванням окружності руки кожного пацієнта. Якщо манжета буде меншою, ніж потрібно, результати вимірювання АТ будуть вищими за фактичні, а якщо більшою — нижчими. Розмір манжети для автоматичного електронного приладу потрібно обирати відповідно до інструкції до приладу. Під час першого візиту АТ потрібно виміряти на обох руках. [c] Вимірювання потрібно проводити вранці та ввечері протягом 3–7 днів. Потрібно використовувати середнє арифметичне всіх вимірів, за винятком результатів, отриманих у перший день. [d] Ці дані переконливо свідчать на користь підтвердження зв'язку між офісним АТ (ОАТ) і ССЗ. Такі дані здебільшого використовують у спостережних та інтервенційних дослідженнях наслідків артеріальної гіпертензії.

Домашнє моніторування АТ (ДМАТ)

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Результати ДМАТ можна використовувати додатково до результатів офісного вимірювання АТ із метою покращення прогнозування серцево-судинного ризику завдяки кращим відтворюваності та прогностичній цінності порівняно з даними офісного вимірювання АТ.	**IIa**	**B**
ДМАТ рекомендовано проводити для виявлення АГБХ чи МАГ.	**I**	**B**
ДМАТ рекомендовано проводити для цілей довготривалого подальшого спостереження пацієнтів, що отримують лікування у зв'язку з артеріальною гіпертензією, оскільки цей метод допомагає покращити контроль АТ, особливо в поєднанні із заходами просвіти й консультування.	**I**	**B**
Для цілей ДМАТ потрібно використовувати автоматичні прилади для вимірювання АТ із манжетою на плече, валідовані відповідно до затвердженого протоколу. www.stridebp.org	**I**	**C**
Перед офісними візитами потрібно протягом 7 (не менше ніж 3) днів здійснювати ДМАТ. У такому разі потрібно проводити по два вимірювання (з інтервалом 1 хв) зранку та ввечері. Середні значення домашнього АТ потрібно обчислювати без урахування результатів, отриманих у перший день.	**I**	**C**

4.8 Амбулаторне моніторування артеріального тиску

Хоча пацієнти мають залишатися нерухомими під час вимірювання АТ, АМАТ дає змогу отримувати множинні виміри АТ у звичайних для пацієнтів умовах, зокрема під час сну та повсякденної діяльності [62]. АМАТ має ті ж переваги перед офісним вимірюванням АТ, що і ДМАТ, — кращу відтворюваність добових середніх значень АТ, більш виражений зв'язок із ГУОМ та краще його прогнозування, а також краще прогнозування наслідків і смертності [128, 152–154] та кращу здатність визначати АГБХ та МАГ. Додаткова перевага такого методу полягає в можливості розрізнення ймовірної та істинно резистентної артеріальної гіпертензії [155] та обчислення таких характеристик АТ, як добова варіабельність АТ і ранкове підвищення, які, як було встановлено, мають негативне прогностичне значення, незалежно від середньодобового рівня АТ [134, 156, 157]. Найважливішою та найунікальнішою перевагою є можливість визначення категорії диппінгу (dipping), тобто ступеня зміни нічного АТ, що має клінічне значення, оскільки було виявлено, що нічне зниження АТ й абсолютні значення нічного АТ допомагають прогнозувати події краще за денні значення АТ. До групи високого ризику належать пацієнти, у яких не спостерігається нічне підвищення АТ, або пацієнти з нічною артеріальною гіпертензією [158, 159]. АМАТ може полегшувати виявлення гіпотензивних епізодів у повсякденному житті й сприяти безперервному контролю АТ за допомогою лікування в періоди між вживанням препаратів. Перевагою застосування АМАТ у дослідженнях антигіпертензивної терапії є відсутність або наявність мінімального ефекту плацебо в разі його використання [160]. Утім, метод АМАТ не підходить для повсякденного використання, адже цей метод доволі дорогий, і він не є широкодоступним у закладах

первинної медичної допомоги. До того ж, він може спричиняти дискомфорт у деяких пацієнтів, особливо під час сну [62]. Як і у випадку ДМАТ, головні обмеження цього методу зумовлені браком зосереджених на наслідках РКВ із порівнянням ефекту лікування на основі результатів АМАТ і офісного вимірювання АТ та відсутністю визначених порогових значень АТ і цілей лікування [154]. Оскільки в разі застосування методу АМАТ вдається уникнути ефекту білого халата [140, 141], амбулаторні значення АТ є нижчими за офісні значення. Порогові значення амбулаторної артеріальної гіпертензії визначають як середні добові значення САТ 130 мм рт. ст. або ДАТ 80 мм рт. ст., що відповідають офісним значенням АТ 140 чи 90 мм рт. ст. відповідно. Як і у випадку ДМАТ, за браком досліджень щодо впливу зниження амбулаторного АТ на наслідки, амбулаторні значення, яких потрібно досягти під час лікування, визначають на основі цільових значень офісного АТ. Цей метод має такі ж обмеження, як були описані в розділі 4.7.

АМАТ проводять за допомогою повністю автоматичних приладів, запрограмованих автоматично фіксувати АТ із попередньо обраними інтервалами, упродовж 24 годин у звичайний робочий день [62, 161]. Пацієнтів просять записувати у щоденник усі види занять, симптоми, прийоми їжі, час вживання лікарських засобів, час сну та будь-які незвичні проблеми. Програмне забезпечення приладу дає змогу визначати середні денні, нічні й добові значення АТ [62] та документувати погодинний профіль АТ. Деякі настанови містять вимогу щодо проведення мінімум 20 вимірювань АТ у період неспання та 7 вимірювань під час сну для отримання достовірних добових результатів [62, 162]. Утім, можливе видалення програмним забезпеченням приладів деяких результатів може призводити до втрати значень АТ у певні години, особливо вночі. Крім того, є докази того, що в разі вимірювання АТ з інтервалом 60 хвилин (тобто з фіксуванням 24 значень за добу) отримане в результаті середньодобове значення АТ може бути неточним [163, 164]. Для обмеження ризику нівелювання переваг АМАТ через неналежну якість зібраних даних доцільно проводити вимірювання АТ через кожні 20 хвилин як удень, так і вночі. Це дасть змогу уникнути парадоксального дефіциту інформації щодо АТ в ту частину доби, що має найважливіше прогностичне значення (в нічний період) (таблиця 4).

ТАБЛИЦЯ 4. Визначення артеріальної гіпертензії на основі співвідношення значень домашнього й амбулаторного АТ та офісного АТ

Метод	САТ (мм рт. ст.)		ДАТ (мм рт. ст.)
Офісний АТ[a]	≥ 140	та/або	≥ 90
Амбулаторний АТ			
Середній АТ у період неспання	≥ 135	та/або	≥ 85
Середній АТ під час сну	≥ 120	та/або	≥ 70
Середньодобовий АТ	≥ 130	та/або	≥ 80
Середній домашній АТ	≥ 135	та/або	≥ 85

[a] Стосується стандартного офісного вимірювання АТ (без нагляду). Дані допомагають порівнювати середні значення в когортах людей, що отримують і не отримують лікування. З огляду на низький рівень кореляції між офісними й позаофісними значеннями АТ у людей можуть спостерігатися значні відхилення від середніх значень.

АМАТ

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Результати АМАТ можна використовувати додатково до результатів офісного вимірювання АТ із метою покращення прогнозування серцево-судинного ризику завдяки кращим відтворюваності та прогностичній цінності порівняно з даними ОМАТ.	**II**	**B**
АМАТ рекомендовано проводити для виявлення АГБХ чи МАГ та фенотипів нічного АТ. З огляду на обмежену відтворюваність таких фенотипів, може з'явитися потреба в повторному АМАТ.	**I**	**B**
Метод АМАТ потрібно використовувати для діагностики істинно резистентної артеріальної гіпертензії.	**I**	**B**

Для цілей АМАТ потрібно використовувати автоматичні прилади для вимірювання АТ з манжетою на плече, валідовані відповідно до затвердженого протоколу. www.stridebp.org	**I**	**C**
Рекомендовано вимірювати АТ з інтервалами 20 хвилин як удень, так і вночі для мінімізації ризику втрати даних за денні чи нічні періоди.	**I**	**C**

Було проведено аналіз додаткових індексів, які можна отримати в результаті АМАТ, та було виявлено, що деякі з них мають незалежне прогностичне значення, зокрема індекси варіабельності АТ [165–168], індекс ранкового підвищення АТ [156] та амбулаторний індекс ригідності артерій [169–171]. Утім, їхнє додаткове прогностичне значення досі залишається невідомим [165]. Отже, станом на сьогодні такі індекси потрібно вважати інструментами досліджень, не показаними для рутинного клінічного використання.

4.9 Клінічні показання для домашнього й амбулаторного моніторингу артеріального тиску

Деякі клінічні показання для проведення ДМАТ і АМАТ збігаються (таблиця 5). І ДМАТ, і АМАТ дають змогу виявляти АГБХ та МАГ, і доцільність застосування цих методів потрібно розглядати, якщо за результатами ОМАТ імовірність наявності одного стану є вищою за ймовірність наявності іншого, тобто в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня потрібно проводити обстеження на АГБХ, а в пацієнтів із високим нормальним АТ — на МАГ [62]. І ДМАТ, і АМАТ мають важливе значення для проведення діагностики в пацієнтів із (i) нормальним ОАТ за наявності ГУОМ чи високого серцево-судинного ризику та (ii) підвищеним ОАТ (особливо за наявності артеріальної гіпертензії 2 чи 3 ступеня або тривалого підвищення АТ) без ГУОМ. Спільним показанням для обох методів є умови, за яких сильна варіабельність офісних значень АТ не дає змоги чітко діагностувати артеріальну гіпертензію. Зрештою, і ДМАТ, і АМАТ дають змогу виявляти різні фенотипи пацієнтів, що отримують лікування, тобто відсутність контролю офісного й позаофісного АТ, селективний контроль лише одного значення АТ або контроль обох значень АТ.

ТАБЛИЦЯ 5. Клінічні показання для ДМАТ і АМАТ

Стани, за яких частіше реєструється АГБХ, наприклад: • артеріальна гіпертензія 1-го ступеня, за результатами офісного вимірювання АТ; • виражене підвищення офісного АТ без ГУОМ.
Стани, за яких частіше реєструється МАГ, наприклад: • високий нормальний АТ; • нормальний офісний АТ у людей із ГУОМ або з високим загальним серцево-судинним ризиком.
У людей, які отримують лікування: • підтвердження неконтрольованої або істинно резистентної артеріальної гіпертензії; • оцінювання добового контролю АТ (особливо в пацієнтів із високим ризиком); • оцінювання симптомів, що вказують на наявність гіпотензії (особливо в людей похилого віку).
Підозра на постуральну або постпрандіальну гіпотензію в пацієнтів, що отримують лікування
Надмірна реакція АТ на фізичне навантаження
Істотна варіабельність результатів офісних вимірювань АТ
Показання для проведення саме АМАТ, а не ДМАТ: • оцінювання нічного АТ і категорії диппінгу (наприклад, апное сну, ХХН, цукровий діабет, ендокринна артеріальна гіпертензія чи автономна дисфункція); • неможливість або небажання пацієнта проводити надійний ДМАТ, або тривожність під час самостійного вимірювання; • Вагітність
Показання для проведення саме ДМАТ, а не АМАТ: • довготривале подальше спостереження в пацієнтів, які отримують лікування у зв'язку з артеріальною гіпертензією, для покращення прихильності до лікування та контролю артеріальної гіпертензії; • небажання пацієнта проводити АМАТ і виникнення відчутного дискомфорту під час вимірювань.
Показання для повторного позаофісного оцінювання АТ (за допомогою такого самого або альтернативного методу — ДМАТ/АМАТ): • підтвердження діагнозу АГБХ чи МАГ у пацієнтів, які отримують або не отримують лікування

АТ — артеріальний тиск; ХХН — хронічна хвороба нирок; ГУОМ — гіпертензивне ураження органів-мішеней.

Є також окремі показання для проведення АМАТ або ДМАТ. АМАТ потрібно проводити за наявності підозри на постуральну чи постпрандіальну гіпотензію, які частіше трапляються в пацієнтів похилого віку, пацієнтів із цукровим діабетом, вегетативною дисфункцією, та пацієнтів, у яких виникає тривожність під час самостійного вимірювання АТ, або в пацієнтів, які не можуть самостійно проводити процедуру та правильно повідомляти її результати. ДМАТ може бути також показаний пацієнтам, які повідомляють про виникнення дискомфорту чи проблем зі сном у разі застосування методу АМАТ, а також для перевірки тривалого контролю АТ під час лікування. З одного боку, попри наявність технологічного прогресу в контексті ДМАТ, АМАТ досі вважають найкращим підходом для охарактеризування фенотипів нічного АТ, тобто статусу диппінгу, що часто змінюється за наявності таких станів як цукровий діабет, обструктивне апное сну (ОАС), ожиріння та ХХН, та має прогностичне значення для загальної популяції. Попри це, важливо пам'ятати, що різні категорії диппінгу й інші фенотипи АТ, визначені під час позаофісних вимірювань АТ, мають обмежену відтворюваність [172–174]. Тому такі фенотипи потрібно визначати за результатами більш ніж одного позаофісного моніторингу АТ, наприклад за результатами щонайменше двох циклів моніторингу, проведених з інтервалом у декілька днів чи тижнів [172, 173].

Отже, попри прогрес у технологіях і клінічній практиці, якого було досягнуто впродовж останніх десятиліть, деякі запитання стосовно застосування позаофісного моніторингу АТ досі залишаються без відповідей. Найважливіші з них стосуються того, (і) наскільки покращується прогностична здатність після додавання до ОАТ позаофісних значень АТ, особливо за належного ОМАТ [129, 130], (іі) чи лікування на основі ДМАТ чи АМАТ дає кращі результати з погляду зниження захворюваності й смертності, аніж традиційне лікування на основі ОМАТ та (ііі) якими є порогові й цільові значення позаофісного АТ. Для отримання відповіді на останні два запитання потрібно провести зосереджене на наслідках РКВ з порівнянням лікування, призначеного за результатами офісного й позаофісного АТ [4, 62]. Звісно ж, не можна ігнорувати той факт, що позаофісні вимірювання АТ дають значну кількість додаткової клінічної інформації. Саме тому в цих настановах рекомендовано збирати дані щодо позаофісного АТ не лише тоді, коли для цього наявні конкретні показання, а й загалом будь-коли, коли це можливо в контексті конкретного пацієнта та коли це дозволено медичним закладом і можливо з огляду на ресурси у сфері охорони здоров'я, адже це важливе джерело корисних клінічних даних. Рекомендація щодо збирання даних стосується застосування як ДМАТ, так і АМАТ, оскільки є докази того, що конкретні показання до кожного з цих методів та їхні клінічні значення не є надмірними, конкурентними чи взаємозамінними, а, навпаки, взаємодоповнювані. Якщо ДМАТ проводять лише вдома в стандартному положенні сидячи, то при амбулаторному моніторуванні АТ вимірюють у різних положеннях (сидячи, стоячи й лежачи), у різних умовах (на роботі, вдома та в інших умовах) та під час виконання рутинної повсякденної діяльності й під час нічного сну [4, 62, 122, 161]. Дані щодо загальної популяції свідчать про те, що з поступовим підвищенням значень АТ, отриманих трьома методами (офісний АТ, ДМАТ і АМАТ), відповідно підвищується й ризик подій [159]. У межах однієї й тієї ж популяції ризик смерті від ССЗ, пов'язаний з АГБХ, був нижчим у випадках фіксування нормальних значень за допомогою ДМАТ і АМАТ, порівняно з тими випадками, коли в межах норми було лише одне з цих двох позаофісних значень АТ [175].

4.10 Варіабельність артеріального тиску

Більш ранні дослідження щодо амбулаторного моніторингу внутрішньоартеріального АТ продемонстрували високу варіабельність АТ удень і дещо меншу — вночі [176, 177]. Це зумовлено взаємодією центральних факторів, гуморальним впливом, локальними вазоактивними механізмами та стримувальною дією барорефлексу [69]. Було виявлено, що така короткострокова варіабельність АТ кількісно пов'язана з рівнями АТ, тому за артеріальної гіпертензії вона вища, аніж за нормотензії [177]. Було також встановлено, що вона негативно впливає на розвиток ГУОМ [178]. Такі спостереження були підтверджені під час досліджень із

застосуванням методу неінвазивного амбулаторного моніторингу, які також продемонстрували, що добова чи короткострокова варіабельність АТ пов'язана з підвищенням ризику негативних серцево-судинних наслідків, незалежно від середньодобового значення АТ [157, 167, 179, 180]. Утім, попри те, що під час кількох досліджень було доведено, що з лікуванням добова варіабельність АТ знижується, у межах жодного дослідження ще не було з'ясовано, чи зниження добової варіабельності АТ із лікуванням зменшує рівень серцево-судинного ризику [157, 167, 179, 180]. Низка досліджень була зосереджена також на інших типах варіабельності АТ. Було отримано суперечливі результати щодо прогностичного значення міжвізитної варіабельності АТ [181], водночас під час деяких досліджень було задокументовано зв'язок між варіабельністю АТ у різні дні, виявленою за допомогою ДМАТ, та ризиком негативних наслідків ССЗ [166, 182]. Проте найбільша кількість наявних доказів стосується так званої міжвізитної чи тривалої варіабельності АТ. Ретроспективний аналіз досліджень антигіпертензивного лікування показав, що тривала варіабельність АТ, яку визначають як вимірювану різницю між АТ під час візитів з інтервалом 6–12 місяців, пов'язана із серцево-судинним ризиком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що отримують лікування. Під час ретроспективного аналізу трьох досліджень було виявлено, що збільшення кількості візитів, під час яких було задокументовано зниження АТ до рекомендованого контрольного значення, супроводжувалося пропорційним зниженням ризику негативних серцево-судинних наслідків і смертей, незалежно від середнього офісного значення АТ, якого було досягнуто в період лікування [183–185]. Більше того, згідно з результатами дослідження за участі когорт пацієнтів із різними демографічними та клінічними характеристиками, які отримували лікування, міжвізитна варіабельність офісного АТ пов'язана з ризиком негативних наслідків серцево-судинних і ниркових захворювань, незалежно від середнього офісного значення АТ, якого було досягнуто за роки лікування [186–188]. Під час одного дослідження було виявлено, що врахування водночас середнього АТ у період лікування та міжвізитної варіабельності АТ може допомогти більш точно визначити серцево-судинний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що отримують відповідне лікування, ніж орієнтування на якийсь один із цих показників [189]. Це свідчить про те, що в пацієнтів, які отримують лікування, його захисний ефект також залежить від тривалості періоду контролю АТ, на що вказує взаємозв'язок між серцево-судинними подіями та розрахованим періодом контролю АТ у терапевтичному діапазоні чи індексом навантаження АТ (співвідношенням між цільовими значеннями АТ та всіма значеннями в період лікування) у пацієнтів, у яких було проведено ниркову денервацію, та в пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування, відповідно [190, 191]. З практичного погляду, це виправдовує рекомендацію щодо врахування стабільності контролю АТ у пацієнтів, що отримують лікування, оскільки відсутність контролю під час конкретного візиту, імовірно, свідчить не про короткочасне підвищення АТ, а про його тривале підвищення протягом попередніх місяців. У результаті європейського дослідження дії лацидипіну в пацієнтів з атеросклерозом (ELSA) було виявлено, що нестабільність у контролі АТ є поширеним явищем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [192].

5. ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Детальний опис обстеження, яке потрібно проводити для отримання необхідної інформації в пацієнтів із підозрюваною чи діагностованою артеріальною гіпертензією, наведено в попередніх настановах [4]. До переліку факторів серцево-судинного ризику та заходів для оцінювання ГУОМ було внесено лише деякі зміни й додано декілька нових пунктів. Оскільки зміни за останні роки доволі незначні, вони будуть наведені в цих настановах у формі таблиці, за винятком змін, що стосуються оцінювання ГУОМ, — вони будуть описані більш детально (таблиці 6–8).

5.1 Анамнез життя та захворювання

ТАБЛИЦЯ 6. Анамнез захворювання і сімейний анамнез[a]

Анамнез життя

- Дата встановлення діагнозу «артеріальна гіпертензія» вперше, включно із задокументованими раніше медичним скринінгом і госпіталізацією
- Стабільний АТ чи його швидке підвищення
- Поточні й попередні результати самостійного вимірювання АТ
- Застосування антигіпертензивних лікарських засобів у поточний період або в минулому із зазначенням їхньої ефективності чи непереносимості
- Прихильність до терапії
- Артеріальна гіпертензія під час вагітності/прееклампсія в анамнезі

Фактори ризику[a]

- Артеріальна гіпертензія, ССЗ, інсульт або захворювання нирок у сімейному анамнезі
- Куріння в анамнезі
- Анамнез харчування, вживання алкоголю
- Відсутність фізичної активності/малорухливий спосіб життя
- Збільшення або втрата ваги в минулому
- Еректильна дисфункція в анамнезі
- Анамнез щодо порушень сну, хропіння, апное сну (з інформацією від партнера)
- Дистрес або еустрес на роботі чи вдома (суб'єктивний рівень стресу)
- Давно діагностований рак

Наявність ГУОМ, ССЗ, інсульту чи захворювання нирок в анамнезі та наявність симптомів таких станів

- Головний мозок і очі: головний біль, запаморочення, синкопе, порушення зору, ТІА, сенсорний і моторний дефіцити, інсульт, реваскуляризація сонних артерій, когнітивні порушення, втрата пам'яті, деменція (у людей похилого віку)
- Серце: біль у грудній клітці, задишка, набряк, інфаркт міокарда, реваскуляризація коронарних артерій, синкопе, наявність в анамнезі пальпітацій, аритмій (особливо ФП), СН
- Нирки: спрага, поліурія, ніктурія, гематурія, інфекції сечовивідних шляхів
- Периферичні артерії: холодні кінцівки, переміжна кульгавість, відстань, яку пацієнт може пройти без болю, біль у стані спокою, наявність виразки або некрозу, периферична реваскуляризація
- ХХН (наприклад, полікістоз нирок) в особистому чи сімейному анамнезі

Потенційна вторинна артеріальна гіпертензія в анамнезі

- Розвиток артеріальної гіпертензії 2-го чи 3-го ступеня в молодому віці (< 40 років), різкий розвиток артеріальної гіпертензії або швидке зростання рівня АТ у пацієнтів похилого віку
- Рецидивні захворювання нирок/сечовивідних шляхів в анамнезі
- Повторювані епізоди пітливості, головного болю, тривожності чи пальпітацій, які можуть свідчити про наявність феохромоцитоми
- Спонтанна або спричинена діуретиками гіпокаліємія, епізоди м'язової слабкості та тетанії (гіперальдостеронізму) в анамнезі
- Симптоми, що вказують на захворювання щитоподібної залози або гіперпаратиреоз
- Поточні вагітність, постменопаузальний статус, застосування оральних контрацептивів чи отримання замісної гормональної терапії або відповідні відомості в анамнезі

Медикаментозне лікування чи застосування лікарських засобів (окрім антигіпертензивних препаратів)

- Зловживання рекреаційними наркотичними/психоактивними речовинами, одночасне застосування препаратів, зокрема безрецептурних препаратів, наприклад, глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)/інгібіторів ЦОГ-2, парацетамолу (ацетамінофену), імуносупресивних препаратів, протипухлинних препаратів і назальних вазоконстрикторів.

[a] Додаткові фактори, які також потрібно враховувати, наведені в таблиці 2 (див. розділ 3.5).

5.2 Фізикальний огляд

ТАБЛИЦЯ 7. Комплексний фізикальний огляд для виявлення артеріальної гіпертензії[a]

Тілобудова

- Вимірювання маси тіла та зросту за допомогою відкаліброваних ваг та обчислення індексу маси тіла (ІМТ)
- Вимірювання окружності талії

Ознаки ГУОМ

- Неврологічний огляд і перевірка когнітивного статусу

• Офтальмоскопічний огляд для виявлення гіпертензивної ретинопатії в пацієнтів із невідкладними станами
• Аускультація серця й сонних артерій
• Пальпація сонних і периферичних артерій
• Визначення кісточково-плечового індексу
Ознаки вторинної артеріальної гіпертензії (розділ 6)
• Огляд поверхні шкіри: «кавові» плями, що вказують на нейрофіброматоз (феохромоцитому)
• Пальпація нирок для виявлення ознак збільшення нирок у зв'язку з полікістозом нирок
• Аускультація серця й ниркових артерій для перевірки наявності серцевих чи позасерцевих шумів, які можуть вказувати на коарктацію аорти чи реноваскулярну гіпертензію
• Ознаки хвороби Кушинга чи акромегалії
• Ознаки захворювання щитоподібної залози

[a] Можлива адаптація з урахуванням клінічних умов.

5.3 Рутинні клінічні лабораторні дослідження

ТАБЛИЦЯ 8. Обрані стандартні лабораторні тести для обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією[a]

• Гемоглобін та/або гематокрит
• Глюкоза крові натще та глікозильований гемоглобін (HbA1c)
• Ліпіди в крові: загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ, тригліцериди
• Калій і натрій крові
• Сечова кислота крові
• Креатинін крові (та/або цистатин С) — для визначення ШКФ за допомогою формул рШКФ
• Кальцій крові
• Аналіз сечі (перша ранкова порція сечі), багатокомпонентний аналіз за допомогою тест-смужки у всіх пацієнтів, САК у сечі, мікроскопічне дослідження в деяких пацієнтів
• рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності.

[a] Можлива адаптація з урахуванням клінічних умов.

5.4 Інші дослідження в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

5.4.1 Електрокардіограма

ЕКГ у 12 відведеннях є частиною рутинного діагностичного оцінювання, яке проводять у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією. ГЛШ є важливим і типовим ГУОМ, яке значно посилюється в разі тривалої артеріальної гіпертензії та зі збільшенням її тяжкості [193]. До вагомих критеріїв ЕКГ-оцінювання ГЛШ належать вольтажні критерії Соколова — Лайона та добуток вольтажу й тривалості Корнелла (таблиця 9). Найбільш серйозною ознакою ГЛШ на ЕКГ є наявність перевантаження (депресії ST-T у бічних передніх відведеннях) [194]. Відповідність критерію ГЛШ Соколова — Лайона виявляють у людей старшого віку, чоловічої статі та з високим АТ, а відповідність критерію Корнелла (добутку вольтажу та тривалості) — у людей молодшого віку, жіночої статі, з нижчим АТ та з ожирінням. У разі використання перерахованих вище ЕКГ-критеріїв одночасно специфічність буде високою (приблизно 97%), але чутливість буде низькою, наприклад, із виявленням приблизно 40–50% випадків ГЛШ у людей віком більше ніж 50 років, та ще нижчою в молодших пацієнтів. Нові діагностичні критерії, що базуються на технології машинного навчання, демонструють кращу діагностичну здатність [195], але для виявлення ГЛШ бажано (за можливості) використовувати ехокардіографію, що залишається більш чутливим методом, особливо для пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком до 50 років, а також у контексті більш поглибленого загального обстеження (див. інформацію далі). Утім, варто зважати на те, що ЕКГ-оцінювання ГЛШ є потужним предиктором аритмії, зокрема такої, що призводить до раптової серцевої смерті, ФП, інфаркту міокарда, СН, інсульту та низки інших серцево-судинних станів, але зроблені в такий спосіб прогнози не завжди повністю збігаються з прогнозами щодо

захворюваності й смертності, які базуються на результатах ехокардіографії [196]. Таке дослідження також дає змогу отримувати інформацію про частоту серцевих скорочень, серцевий ритм, атріовентрикулярну (АВ) провідність та нормальні чи з відхиленням від норми показники у фазі реполяризації, що може впливати на вибір антигіпертензивної терапії, наприклад на рішення щодо застосування ББ або недигідропіридинових (НДГП) БКК. Отже, ЕКГ має додану вартість як для прогнозування ризиків, так і для клінічного оцінювання пацієнтів з артеріальною гіпертензією загалом.

ТАБЛИЦЯ 9. Оцінювання на предмет ГУОМ[a]

Базові скринінгові тести для виявлення ГУОМ, рекомендовані для всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією	Ціль
12-канальна ЕКГ	Вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) та АВ-провідності, виявлення серцевих аритмій, ішемії й інфаркту міокарда, скринінг на ГЛШ
Тест на визначення САК у сечі	Виявлення й визначення стадії ХХН
Тест на визначення рівня креатиніну в сироватці крові та рШКФ	Виявлення й визначення стадії ХХН
Розширений скринінг на ГУОМ	
Ехокардіографія	Оцінювання структури й функцій шлуночків і лівого передсердя, виявлення ураження клапанів, визначення діаметра кореня аорти, виявлення аневризми висхідної аорти
Оцінювання каротидно-феморальної ШППХ (кфШППХ) або кісточково-плечової ШППХ (кпШППХ)	Оцінювання жорсткості аорти/великих артерій
Ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій	Визначення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, виявлення бляшок і стенозу
Дослідження вмісту кальцію в коронарних артеріях	Встановлення наявності й кількості коронарного кальцію для прогнозування подій, пов'язаних з ІХС
УЗД абдомінальної аорти	Скринінг на аневризму аорти
УЗД нирок	Оцінювання розміру й структури нирок, виявлення реноваскулярних захворювань
Спектральна ультразвукова доплерографія	Діагностика реноваскулярних захворювань і визначення RPI
Кісточково-плечовий індекс (КПІ)	Скринінг на захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК)
Обстеження мікросудин сітківки	Виявлення змін у мікросудинах
Перевірка когнітивних функцій (за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE), Монреальською шкалою оцінювання когнітивних функцій (МоСА))	Скринінг на ранні стадії деменції
Візуалізація головного мозку (комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ))	Виявлення структурних ушкоджень головного мозку

[a] Можлива адаптація з урахуванням клінічних умов.

5.4.2 Ультразвукове дослідження нирок

З огляду на низьку вартість і високий рівень забезпеченості відповідним обладнанням, УЗД нирок широко використовують для отримання інформації щодо морфологічних особливостей нирок (розміру й структури, шорсткості, вмісту жиру, наявності каменів) та, після додавання перфузії з контрастом, інформації щодо мікроструктури, жорсткості, наявності запалення, набряків та абсцесів [197]. УЗД нирок — це цінний неінвазивний метод обстеження, який можна використовувати за наявності ХХН і для виявлення стенозу ниркових артерій, оскільки його режим сірої шкали дає змогу оцінювати морфологічні особливості як нирок, так і ниркових артерій. Гемодинамічні зміни в ниркових артеріях і нирках можна оцінити за допомогою кольорової і спектральної ультразвукової доплерографії. УЗД з контрастуванням може прямо вказати на зміну в діаметрі ниркових артерій завдяки застосуванню внутрішньосудинної контрастної речовини, яка не буде шкідливою навіть для пацієнтів із недостатньою функцією нирок [198].

5.4.3 Обрані біомаркери й генетичні маркери

5.4.3.1 Ліпопротеїн (а)

Результати епідеміологічних і генетичних досліджень із залученням сотень тисяч людей рішуче вказують на наявність безперервного причинно-наслідкового зв'язку між концентрацією ліпопротеїну (а) (ЛП (а)) та серцево-судинними наслідками в різних етнічних групах [199–201]. Підвищення рівня ЛП (а) є фактором серцево-судинного ризику навіть за низького рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

5.4.3.2 Серцеві біомаркери

Результати великої кількості досліджень свідчать про те, що оцінювання вмісту високочутливих тропонінів (hs-cTnT і hs-cTnI) та натрійуретичних пептидів допомагає виявляти пацієнтів із вищим серцево-судинним ризиком.

Як показують результати досліджень, на додаток до вагомої ролі в діагностиці й веденні деяких серцевих станів, зокрема безсимптомної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [202], симптомної СН [203] та гострих коронарних синдромів [204] [205], цим маркерам також належить важлива роль у виявленні пов'язаних з артеріальною гіпертензією ранніх змін у функції та структурі серця. Оцінювання таких показників можна проводити також на рівні первинної ланки медичної допомоги без необхідності залучення високотехнологічного обладнання.

5.4.3.3 Ниркові маркери

Усі ядерні клітини зі сталою швидкістю виробляють цистатин С — білок із молекулярною масою 13 кДа, який є інгібітором цистеїнових протеаз. Він вільно фільтрується нирками з майже повною реабсорбцією та катаболізмом у проксимальному канальці, у зв'язку з чим він практично не виділяється із сечею [206]. Індивідуальні ознаки пацієнта, як-от стать, вік, розміри й композиційний склад тіла та статус харчування, впливають на рівень цистатину С в сироватці крові набагато менше, ніж на рівень креатиніну [207]. Було встановлено, що визначення рівня цистатину С допомагає більш точно оцінити функцію нирок, ніж вимірювання рівня креатиніну в сироватці крові й використання формул для обчислення рШКФ на основі креатиніну в різних груп пацієнтів. Цистатин С допомагає виявляти більш ранні й незначні зміни у функції нирок, тому його рівень доцільно вимірювати для виявлення в пацієнтів раннього порушенням функції (коли рівень креатиніну в сироватці крові нормальний або лише незначно підвищений) та більш чутливо оцінювати ризик розвитку ХХН. Проте станом на сьогодні доступність тестування для визначення рівня цистатину С залишається низькою, а ступені економічної ефективності й клінічної значущості його можливого більш широкого використання ще не визначено [208, 209]. Біопсія на предмет тубулоінтерстиціальних уражень характеризується високою здатністю до прогнозування розвитку ниркової недостатності. Зараз проводять ґрунтовні дослідження біомаркерів, які допомагають неінвазивним способом виявляти ураження ниркових канальців та оцінювати ризик прогресування ХХН і пов'язаних негативних клінічних наслідків, окрім визначення рШКФ та рівня альбуміну в сечі.

Наявні біомаркери пошкодження ниркових канальців можна поділити на ті, що можуть вказувати на ураження клітин канальців (молекула пошкодження нирок 1, епідермальний фактор росту, моноцитарний хемоатрактний білок 1), та на ті, що допомагають виявляти дисфункцію клітин канальців (альфа 1-мікроглобулін та уромодулін). Ці біомаркери відкривають нові можливості моніторингу реакції на лікування в пацієнтів із ХХН [210], а в пацієнтів з артеріальною гіпертензією їх можна використовувати для того, щоб розрізняти пошкодження нирок від гемодинамічних причин зниження рШКФ. Серійний моніторинг цих маркерів дає змогу лікарям-практикам моніторувати стабільність сприятливої дії лікування у випадку доброякісного зниження рівня рШКФ [211, 212].

5.4.3.4 Генетичні маркери

Часто пацієнти з артеріальною гіпертензією мають цей стан у сімейному анамнезі. У межах більшості досліджень розрахункова поширеність спадковості варіювалася від 35% до 50%. Рідкісні моногенні форми артеріальної гіпертензії належать до вторинних форм

артеріальної гіпертензії (див. розділ 6) [12]. Є також спадкові форми феохромоцитоми та параганглюми [213], для раннього діагностування й прогнозування яких потрібно проводити генетичне тестування, адже деякі мутації з вищою імовірністю можуть бути предиктором розвитку злоякісних новоутворень (див. розділ 6). Шкали полігенного ризику, або зважені підсумовування ризику, який несуть різні пов'язані із захворюванням однонуклеотидні варіанти, починають використовувати як інструменти для покращення прогнозування поширених комплексних ССЗ, зокрема артеріальної гіпертензії. У разі наявності декількох ССЗ результати розрахунку за шкалами полігенного ризику незалежно один від одного вказують на відповідні ССЗ [214]. Додаткова потенційна клінічна користь таких шкал, зокрема, полягає в можливості більш раннього виявлення потреб у втручаннях зі зміни способу життя, більш раннього скринінгу на субклінічний атеросклероз, визначенні часу початку фармакотерапії та факторів, що підвищують ризик, для цілей первинної профілактики в пацієнтів середнього віку з низьким або середнім 10-річним серцево-судинним ризиком, визначеним у традиційний спосіб [215]. Утім, попри такі вражаючі результати досліджень, роль шкал полігенного ризику в контексті артеріальної гіпертензії та можливість їх використання в клінічній практиці потребують додаткових уточнень.

5.5 Оцінювання на предмет гіпертензивного ураження органів-мішеней

ГУОМ — це структурні або функціональні зміни у великих і малих артеріях чи в органах-мішенях (головному мозку, серці, нирках і очах), спричинені підвищенням АТ. ГУОМ є маркером доклінічних чи безсимптомних ССЗ або захворювань нирок [4]. ГУОМ найчастіше трапляється за тяжкої або тривалої артеріальної гіпертензії, проте може виникати й у пацієнтів із менш тяжкими формами артеріальної гіпертензії. Із розширенням використання методів візуалізації ГУОМ почали дедалі частіше виявляти в безсимптомних пацієнтів [216] [217]. Наявність ГУОМ призводить до зростання рівня серцево-судинного ризику, який посилюється ще більше з поступовим прогресуванням ураження і впливом такого ураження на низку органів і функцій [4, 218, 219]. Деякі типи ГУОМ можуть піддаватися антигіпертензивному лікуванню, особливо за умови раннього початку такого лікування, проте у випадку тривалої артеріальної гіпертензії ГУОМ може ставати незворотним, попри досягнення контролю АТ [220]. Проте важливо продовжувати антигіпертензивне лікування, адже воно може відтерміновувати подальше прогресування ГУОМ і затримувати поступове зростання серцево-судинного ризику [220]. Попри те, що в деяких країнах обстеження на предмет наявності ГУОМ може бути обмеженим через недостатній рівень технічного забезпечення та високу вартість, базовий скринінг на ГУОМ рекомендовано проводити у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а більш детальне оцінювання потрібно проводити тоді, коли для ухвалення рішення щодо лікування важливо знати про наявність або відсутність у пацієнта ГУОМ. У таблиці 9 наведені типи досліджень, які можна проводити для виявлення ГУОМ.

5.5.1 Гіпертензивне ураження серця

У разі артеріальної гіпертензії навантаження на серце підвищується, що призводить до деяких структурних і функціональних змін, які не мають жодних симптомів на ранніх стадіях, але є потужним фактором ризику виникнення в подальшому таких серцево-судинних подій, як СН зі збереженою ФВ або СН зі зниженою ФВ, ФП, ІХС, раптова смерть та інсульт. За доклінічного чи безсимптомного гіпертензивного ураження серця виникає ГЛШ, змінюється геометрія ЛШ, порушуються діастолічна й систолічна функції, збільшується ліве передсердя (ЛП) та зростає частота аритмій. У клінічній практиці потрібно проводити комплексне оцінювання на предмет наявності більшості або всіх параметрів, що вказують на гіпертензивну хворобу серця, з використанням ЕКГ і наявних технік візуалізації.

5.5.1.1 Маса й геометрія лівого шлуночка

Як було зазначено вище, виявлення ГЛШ за допомогою 2D-трансторакальної ехокардіографії (2D-ТТЕ) є більш чутливим маркером, аніж виявлення ГЛШ на ЕКГ. Це також головний предиктор захворюваності та смертності як у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, так і серед загальної популяції [221–223]. У більшості досліджень [224, 225], але не у всіх [226], урахування ГЛШ додатково до всіх факторів серцево-судинного ризику достовірно

впливало на загальний рівень серцево-судинного ризику. У межах дослідження вибірки населення [227] додавання ГЛШ до поширеної шкали ризиків (SCORE) привело до значущої рекласифікації ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. З-поміж низки ехокардіографічних параметрів індекс маси ЛШ був єдиним і, швидше за все, найважливішим предиктором несприятливих подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [227]. Крім того, антигіпертензивне лікування може сприяти регресу ГЛШ, хоча це явище спостерігається лише в частини пацієнтів із таким ГУОМ [220]. Регрес ГЛШ під час антигіпертензивного лікування є предиктором покращення прогнозу [194, 228–230]. ГЛШ можна виявити за допомогою різних методів, і кожен із них має свої переваги й недоліки (таблиця 10).

У разі виявлення ГЛШ рекомендовано проводити подальший моніторинг розвитку ГЛШ та інших структурних і функціональних змін у серці, бажано за допомогою ехокардіографії, із метою досягнення регресу ГЛШ. На це можуть піти роки, до того ж, регресу не завжди можливо досягнути, і шанси будуть нижчі в жінок, пацієнтів із цукровим діабетом, ожирінням і в пацієнтів афроамериканського походження [231].

ТАБЛИЦЯ 10. Переваги й недоліки різних методів оцінювання ГЛШ у клінічній практиці

	ЕКГ	Ехокардіографія	3D-ехокардіографія	Магнітно-резонансна томографія серця
Чутливість	++	+++	++++	++++
Специфічність	+++	+++	++++	++++
Відтворюваність	++++	+++	++++	++++
Прогностична значущість	++++	++++	+	++++
Наявність	++++	+++	++	++
Вартість	+	++	++	++++

5.5.1.2 Трансторакальна ехокардіографія

2D-ТТЕ — це перший і найпоширеніший метод візуалізації для оцінювання ГЛШ. Найважливішим фактором, від якого залежить надійність вимірювання, є якість зображення. Повідомлялося, що штучний інтелект дає змогу отримувати більш точну оцінку структурних і функціональних змін у серці [232]. Виявлення ГЛШ на початкових стадіях має важливе незалежне несприятливе прогностичне значення. Несприятливі або сприятливі прогностичні зміни також спостерігалися в разі збільшення або зменшення маси ЛШ (МЛШ) у період подальшого спостереження (ПС) чи антигіпертензивного лікування [221, 229, 230]. 2D-ТТЕ також дає змогу оцінювати геометрію ЛШ, ЛП та розміри кореня аорти, діастолічну дисфункцію ЛШ, кінцевий діастолічний діаметр і систолічну дисфункцію ЛШ [216]. Концентричну геометрію ЛШ оцінюють на основі збільшення відносної товщини стінок (ВТС), а одночасний аналіз ВТС та МЛШ дає змогу класифікувати геометричну адаптацію ЛШ до артеріальної гіпертензії як концентричну або ексцентричну, з ГЛШ або без неї [233]. У пацієнтів із концентричною недилатаційною ГЛШ спостерігався достовірно вищий рівень ризику, а найвищий ризик мали пацієнти зі збільшеним розміром ЛШ [230, 234]. Регрес ГЛШ у період антигіпертензивного лікування супроводжується зниженням ризику негативних серцево-судинних наслідків, але не завжди в такому разі спостерігається зменшення проявів діастолічної дисфункції ЛШ [235]. 3D-ТТЕ характеризується вищою точністю й відтворюваністю, аніж 2D-ТТЕ, оскільки це дослідження не базується на геометричних формулах. Утім, необхідні додаткові дослідження для більш надійного визначення значень у межах норми, прогностичного значення та загальної можливості проведення таких досліджень [236, 237].

5.5.1.3 Магнітно-резонансна томографія серця

МРТ серця — це золотий стандарт оцінювання структури й функцій серця в клінічних дослідженнях. Однією з важливих функцій МРТ серця є визначення характеристик тканини за допомогою підсилення гадолінієм [238] та Т1-картування [239] для визначення позаклітинного об'єму. Це дає можливість виявляти інтерстиційний фіброз міокарда, який може передувати розвитку ГЛШ. Для розширення клінічного використання МРТ серця потрібно провести додаткові дослідження, а також розширити межі доступності та досягти істотного зниження вартості. Варто зазначити, що вищі точність і відтворюваність МРТ серця в контексті виявлення змін у ЛШ становлять важливу перевагу в дослідженнях гіпертензивного ураження серця [240].

Розміри лівого передсердя й кореня аорти. Дилатація ЛП зазвичай є реакцією на підвищення тиску наповнення ЛШ та незалежно пов'язана з несприятливими серцево-судинними подіями й вищою інцидентністю ФП [241, 242]. У поєднанні з ГЛШ та віковим фактором артеріальну гіпертензію часто пов'язують із дилатацією висхідної аорти, яка, як було встановлено, призводить до підвищення ризику серцево-судинних подій і може бути предиктором розвитку аортальної регургітації [243].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція ЛШ зазвичай є першим проявом ураження серця, виникаючи ще до розвитку ГЛШ. Про діастолічну дисфункцію ЛШ може свідчити зміна профілю трансмітрального потоку (співвідношення *E*/*A*) на доплерографічній ехокардіограмі. Аномальне початкове розслаблення ЛШ може прогресувати до підвищення тиску наповнення ЛШ, яке можна виявити за допомогою таких додаткових параметрів, як тканинна доплерографія мітрального кільця (швидкість *e*') та розрахунковий тиск у легенях (ретроградна швидкість трикуспідальної регургітації) [244]. Ехокардіографічне оцінювання фракції викиду ЛШ не завжди допомагає виявити ранню стадію доклінічної систолічної дисфункції ЛШ і, до того ж, характеризується істотною варіабельністю показників у разі повторного оцінювання [245]. Спекл-трекінг ехокардіографія є цінним інструментом для раннього виявлення субклінічної систолічної дисфункції ЛШ, зокрема за допомогою оцінювання глобальної поздовжньої деформації, який характеризується високою чутливістю й відмінною відтворюваністю та для якого було стандартизовано абсолютні значення [246].

5.5.1.4 Комп'ютерна томографія серця

Метод КТ можна використовувати для обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією з метою проведення неінвазивної коронарної ангіографії, переважно для виключення ІХС, у разі наявності нетипових об'єктивних і суб'єктивних ознак або неоднозначних результатів інших кардіологічних досліджень (ЕКГ із фізичним навантаженням, перфузійної сцинтиграфії, стрес-ехокардіографії).

Скринінг вмісту кальцію в коронарних артеріях дає змогу виявляти коронарний атеросклероз на ранніх стадіях. Вміст кальцію в коронарних артеріях визначають за допомогою неконтрастної багатозрізової КТ серця з кардіосинхронізацією — швидкого тесту з низьким рівнем опромінення (< 1 $м^3$в), який можна проводити з мінімальними витратами на будь-якому мультидетекторному КТ сканері. Вміст кальцію в коронарних артеріях, який підвищується в людей із високим АТ, слугує предиктором ризику розвитку артеріальної гіпертензії та предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензію або без неї [247, 248]. Скринінг вмісту кальцію в коронарних артеріях пропонують використовувати як інструмент удосконалення обчислення серцево-судинного ризику, особливо ризику подій, пов'язаних з ІХС, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, та визначення людей, для яких може бути корисним ранній початок медикаментозного антигіпертензивного лікування [249, 250]. Досі невідомо, як на цей маркер серцево-судинного ризику впливає антигіпертензивне лікування.

5.5.2 Гіпертензивне ураження артерій

5.5.2.1 Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії та наявність бляшок

Товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії, тобто загальної товщини внутрішньої та середньої оболонок сонної артерії, визначають за допомогою УЗД сонної артерії. Цей показник

можна використовувати як маркер ранньої стадії атеросклерозу [251]. Вважають, що товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ) у місці біфуркації сонної артерії насамперед указує на ймовірність атеросклерозу, а значення ТКІМ загальної сонної артерії передусім є маркером гіпертензивної гіпертрофії [218]. ТКІМ сонної артерії є предиктором серцево-судинного ризику [252, 253]. Якщо вона перевищує 0,9 мм, її вважають відхиленням від норми [254], причому верхня межа норми змінюється з віком. Утім, досі тривають дискусії щодо відносного значення оцінювання ТКІМ сонних артерій (ТКІМ СА) для визначення загального серцево-судинного ризику, адже в межах деяких досліджень врахування ТКІМ СА не покращувало або лише незначною мірою покращувало стратифікацію серцево-судинного ризику [255, 256]. Під час таких дискусій, зокрема, обговорюють прогностичне значення зумовлених лікуванням змін у ТКІМ. Результати нещодавно проведеного мета-аналізу 119 РКВ із залученням 100 667 пацієнтів (із середнім віком 62 роки) показали, що збільшення ТКІМ СА (за середньої тривалості ПС 3,7 року) [257] вдавалося сповільнити за допомогою лікування антигіпертензивними, ліпідознижувальними й антидіабетичними препаратами, а також за допомогою втручань, що стосуються харчування, та втручань іншого роду. У випадку всіх утручань кожне зменшення прогресування ТКІМ СА на 10 мм/рік сприяло значущому зниженню ризику серцево-судинних наслідків на 9%. Утім, під час окремого аналізу змін у ТКІМ СА, викликаних отримуваним антигіпертензивним лікуванням, істотного зв’язку між такими змінами й серцево-судинними подіями виявлено не було. Аналогічні результати були отримані й під час окремого аналізу змін у ТКІМ СА, викликаних отримуваним ліпідознижувальним чи антидіабетичним лікуванням. Про наявність бляшок у сонних артеріях можуть свідчити ТКІМ 1,5 мм або осередкове потовщення на 0,5 мм чи на 50% від значення ТКІМ СА на сусідній ділянці [258]. Наявність бляшок у сонних артеріях має предиктивну цінність для виявлення інсульту й інфаркту міокарда, незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику та шкал ризику [252, 253]. Виявлення бляшок у сонних артеріях дає можливість точніше прогнозувати ризик інфаркту міокарда порівняно з ТКІМ [259]. Наявність бляшок також підвищує серцево-судинний ризик у пацієнтів усіх груп серцево-судинного ризику [260]. Візуалізацію сонних артерій рекомендовано проводити за наявності шумів у сонних артеріях, наявності в анамнезі ТІА чи цереброваскулярного захворювання або в межах діагностичного обстеження пацієнтів з ознаками судинного захворювання для цілей виявлення стенозу сонних артерій, ступінь якого перевищує легкий (> 50% просвіту судин).

5.5.2.2 Швидкість поширення пульсової хвилі

Збільшення жорсткості великих артерій є важливою патофізіологічною детермінантою пов’язаних із віком підвищення САТ і зниження ДАТ (а отже, й ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії (ІСАГ) чи переважно систолічної артеріальної гіпертензії), а також підвищення пульсового тиску в людей похилого віку [261]. У разі неконтрольованої артеріальної гіпертензії пов’язаний із віком процес збільшення жорсткості артерій прискорюється [262]. Згідно з останніми даними, підвищена жорсткість артерій може бути пов’язана з ранніми стадіями артеріальної гіпертензії, причому таке підвищення передує розвитку артеріальної гіпертензії [263–265]. Жорсткість артерій можна вимірювати в поверхневих артеріях (сонній, плечовій, променевій) на основі градієнта співвідношення між АТ в інтервалах між скороченнями серця та змінами в діаметрі артерій. Утім, зараз її, як правило, вимірюють на основі кфШППХ чи кпШППХ. У Європі кфШППХ вважають золотим стандартом вимірювання жорсткості великих артерій [266], а референтні значення цього показника визначені як для здорового населення країн Європи, так і для пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком [267]. Станом на сьогодні референтні значення кпШППХ наявні для населення Азії [268, 269], водночас з’являються нові європейські дослідження [270]. Жорсткість артерій поступово зростає з підвищенням АТ [271], і тому вона варіюється; крім того, жорсткість у систолічній фазі є вищою, аніж у діастолічній [272]. Це відбувається через спричинене тиском внутрішньосудинне розширення — спершу більш здатних до розтягування еластичних тканин, а потім менш здатного до розтягування колагену. З віком і з появою захворювань великі артерії стають більш ригідними через зміни в

анатомічній структурі судинних стінок: як правило, у них стає менше еластину та більше колагену й фіброзних тканин. Утім, на зміну жорсткості також впливають функціональні фактори, які можуть спричиняти швидке підвищення жорсткості за відсутності змін АТ, імовірно, через скорочення гладких м'язових тканин судинних стінок, оскільки здатність судин розтягуватися може різнитися під час скорочення й розслаблення гладеньких м'язів судин. Цим може пояснюватися вплив активізації симпатичної нервової системи на гостре збільшення ригідності артерій великого й середнього калібрів [273, 274]. У більш ригідних артеріях травматичний вплив пульсового внутрішньоартеріального тиску є вищим і призводить до атерогенезу.

Зібрано широку доказову базу на підтвердження того, що в пацієнтів з артеріальною гіпертензією може бути доцільним оцінювання жорсткості великих артерій на основі кфШППХ чи кпШППХ. Доказові дані, отримані в результаті Фремінгемського та європейських досліджень, свідчать про те, що підвищення ригідності артерій є поширеним явищем серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією [254, 275, 276]. За МАГ кфШППХ є вищою, аніж за нормотензії. Це означає, що для пацієнтів із нормальним офісним АТ, але підвищеним ШППХ потрібно проводити позаофісні вимірювання АТ для виявлення такого стану, що підвищує серцево-судинний ризик. Під час двох метааналізів кфШППХ або кпШППХ [277, 278] продемонстрували свою здатність до більш точної класифікації серцево-судинного ризику порівняно з традиційними шкалами ризику. Така перевага буде особливо актуальною у випадку пацієнтів молодого й середнього віку, які належать до груп низького чи середнього ризику. Завдяки додаванню показника кфШППХ до традиційних факторів серцево-судинного ризику, що охоплюються Фремінгемською шкалою ризику, індекс чистої рекласифікації смертності (Net Reclassification Index, NRI) від ССЗ покращився на 27%, а додавання цього показника до Фремінгемської шкали кпШППХ допомогло покращити NRI на 24,7%. Було встановлено, що підвищені значення кфШППХ та кпШППХ є предикторами підвищення ризику розвитку артеріальної гіпертензії в практично здорових підлітків [263], молодих людей [279] та людей середнього віку [264]. Зрештою, з огляду на зв'язок ШППХ із віком її вважають головним елементом в оцінюванні старіння судин — концепції, що викликає зараз значний інтерес і є предметом досліджень [280]. Усі антигіпертензивні препарати зменшують жорскість артерій пасивно, тобто знижують АТ і в такий спосіб зменшують кількість в артеріальних стінках компоненту, що зумовлює ригідність (колагену). Таке зменшення жорсткості можна підтримувати впродовж тривалого періоду [281]. Результати деяких досліджень вказують на те, що певні препарати можуть більш ефективно знижувати жорсткість [282] і в такий спосіб, можливо, покращувати структуру артерій, але докази цього не є переконливими, адже жорсткість потрібно вимірювати за однакових рівнів АТ, а це зробити доволі складно. Утім, були зафіксовані й випадки зумовленого лікуванням зниження жорсткості без одночасного зниження АТ [283, 284]. Досі під час жодного РКВ не було доведено, що зниження жорсткості артерій за допомогою антигіпертензивного лікування зменшує ризик серцево-судинних подій. В одному з нещодавніх РКВ — у дослідженні SPARTE — стратегію лікування на основі ШППХ порівнювали з класичною стратегією на основі цільового АТ. Значущих відмінностей у первинних кінцевих точках (серцево-судинних наслідках) між двома групами виявлено не було. Утім, це дослідження мало недостатній розмір вибірки. Однак, у групі, у якій лікування базувалося на зниженні ШППХ, відбулося значуще сповільнення пов'язаного з віком зростання ШППХ [33, 285]. У межах ретроспективного дослідження SPRINT [286] було зафіксовано повільніше зростання кфШППХ та інтенсивніше зниження АТ. Вплив ШППХ був пов'язаний із менш тяжкими наслідками. Покращення ШППХ пов'язують із покращенням прогнозів у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією або в пацієнтів, які отримують діаліз [287].

5.5.2.3 Кісточково-плечовий індекс

КПІ — це співвідношення між САТ, виміряним на щиколотці, та САТ, виміряним на плечі. САТ вимірюють у положенні лежачи, з використанням безперервної доплерографії, сфігмоманометра (бажано) або автоматичного осцилометричного приладу [275]. Низький

КПІ (≤ 0,9) вказує на наявність ЗАНК. Високий КПІ (≥ 1,40) також виходить за межі норми й указує на кальцифікацію середніх оболонок артерій. Окрім того, що КПІ відіграє важливу роль у діагностиці ЗАНК, низький (< 1,00) і високий КПІ незалежно пов'язані з інцидентними серцево-судинними подіями. За результатами метааналізу окремих випадків [288], за низького КПІ 10-річний ризик серцево-судинної смертності був вищим (у 4,2 разу в чоловіків і в 3,5 разу в жінок), аніж за нормального КПІ. Після додавання КПІ до Фремінгемської шкали ризику категорія ризику змінилася для 19% чоловіків і 36% жінок. Процес визначення КПІ доволі легкий і потребує лише короткотривалої підготовки. Цей показник потрібно визначати у всіх пацієнтів із суб'єктивними чи об'єктивними ознаками ЗАНК.

5.5.3 Гіпертензивне ураження нирок

Артеріальна гіпертензія — друга за значимістю причина ХХН після цукрового діабету. Її розвиток може також бути наслідком первинного захворювання нирок. Погіршення функції нирок можна виявити за допомогою рутинних лабораторних досліджень із широким використанням наявних рівнянь для розрахунку ШКФ (рШКФ) на основі вмісту креатиніну в сироватці крові [289]. Як такий рівень креатиніну в сироватці крові не є чутливим маркером порушення функції нирок, оскільки значне зниження їхньої функції може статися ще до підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. ХХН класифікують за рШКФ, яку обчислюють за сформульованою у 2009 р. формулою CKD-EPI (Групи співробітництва з питань епідеміології ХХН) [290, 291], а також за наявністю та ступенем альбумінурії [289]. САК визначають за допомогою аналізу разової порції сечі (бажано ранкової). Саме цьому методу надають перевагу в контексті кількісного оцінювання екскреції альбуміну із сечею. Діагностика гіпертензивного ураження нирок ґрунтується на виявленні зниження функції нирок чи альбумінурії, у разі спричиненого артеріальною гіпертензією ураження нирок альбумінурія може не виявлятися до зниження ШКФ [289].

Зниження рШКФ і підвищення рівня альбумінурії, що вказують на втрату ниркової функції та ушкодження нирок, є незалежними додатковими предикторами підвищення серцево-судинного ризику та прогресування хвороби нирок [291, 292]. У дослідженні, що спиралося на результати понад трьох мільйонів учасників, оцінювання рШКФ і САК допомогло покращити стратифікацію ризику інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смертності на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP [33], водночас HPI покращився приблизно на 10%.

З іншого боку, досі немає згоди щодо того, чи зумовлені лікуванням зміни в рШКФ і САК є предикторами ниркових і серцево-судинних наслідків. Короткотривалий вплив фармакологічного втручання на рШКФ та альбумінурію, що проявляється як зростання чи зниження цих показників, можна сплутати з довготривалим зниженням рШКФ та альбумінурії. Було виявлено, що зумовлені лікуванням довгострокові зміни рШКФ пов'язані з нирковою недостатністю та серцево-судинними подіями, а вплив лікування на протеїнурію чи альбумінурію інколи пов'язаний зі смертністю. У межах дослідження ONTARGET у понад 20 000 пацієнтів із високим рівнем серцево-судинного ризику було проведено оцінювання щодо зміни рівнів альбумінурії через 2 роки. Такі зміни були пов'язані із загальною смертністю, серцево-судинними подіями й наслідками з боку нирок як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і в пацієнтів, що його не мають [293]. Так, пацієнти зі зниженим на 50% рівнем альбумінурії мали нижчий рівень смертності, і, навпаки, зростання рівня альбумінурії на 100% було пов'язане з несприятливими серцево-судинними й нирковими наслідками й вищою смертністю. Зниження АТ за допомогою антигіпертензивного лікування часто спричиняє гостре підвищення (до 20–30%) рівня креатиніну в сироватці крові, особливо якщо в лікуванні використовують блокатори РАС. Вважають, що це пояснюється особливостями гемодинаміки (залежним від АТ зниженням ШКФ), а отже, не завжди свідчить про ураження нирок. Утім, довгострокове клінічне значення такого раннього пов'язаного з лікуванням зниження функції нирок досі не визначено [294, 295]. Рівні креатиніну в сироватці крові, рШКФ та САК потрібно документувати у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а в разі діагностування ХХН потрібно принаймні щороку проводити повторне оцінювання цих показників [289]. Один

негативний результат експрес-тесту сечі не виключає наявності альбумінурії, на відміну від нормальних показників САК [296]. HPI можна оцінити за допомогою спектральної ультразвукової доплерографії — неінвазивного й відтворюваного оцінювання еластичності й опору ниркових і системних артерій. Було встановлено, що в здорових пацієнтів HPI варіюється від 0,58 ± 0,05 (середнє стандартне відхилення (СВ)) до 0,64 ± 0,04, а значення, нижче за 0,7, традиційно вважають таким, що вказує на нормальний опір нирковому кровотоку, попри часті повідомлення про неоднорідність [297]. Підвищений HPI пов'язують із субклінічними ознаками ураження нирок у пацієнтів, що не отримують лікування, які мають артеріальну гіпертензію або нормальну функцію нирок; він також має прогностичне значення для оцінювання серцево-судинної захворюваності, смертності та ниркових наслідків у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, ХХН та різними ССЗ, на додаток до альбумінурії та рШКФ, незалежно від традиційних факторів ризику [298, 299].

5.5.4 Гіпертензивне ураження головного мозку

Артеріальна гіпертензія є вагомим фактором ризику не лише цереброваскулярних подій, як-от ішемічний інсульт, внутрішньочерепний крововилив і ТІА, але й хронічного безсимптомного або малосимптомного ураження головного мозку, що зрештою може призвести до розвитку деменції. Зокрема, відомо, що тривала артеріальна гіпертензія має кумулятивний вплив у формі цереброваскулярних уражень, зокрема атеросклерозу, ураження білої речовини, німих інфарктів головного мозку, мікроінфарктів, мікрокрововиливів та атрофії головного мозку [300], особливо атрофії гіпокампа [301].

Артеріальна гіпертензія спричиняє патологічні зміни в мікросудинах головного мозку, які призводять до пошкодження мікросудинної структури, архітектури й функцій мережі і, як наслідок, до мозкових мікрокрововиливів і лакунарних інфарктів. Лакунарні інфаркти — це невеликі інфаркти діаметром 2–20 мм у білій речовині мозку, базальних гангліях чи мосту, які, як вважається, виникають у результаті оклюзії однієї невеликої перфорантної артерії, що постачає кров до субкортикальних ділянок головного мозку. Крім того, у разі артеріальної гіпертензії виникають ураження білої речовини, тобто ділянки аномальної мієлінізації в головному мозку, які під час візуалізації проявляються як гіперінтенсивність на Т2-зважених послідовностях МРТ та на послідовностях МРТ у режимі «інверсія — відновлення» з пригніченням сигналу від рідини (FLAIR) [302, 303]. Гіперінтенсивність білої речовини й німі інфаркти пов'язують із підвищеним ризиком інсульту й порушенням когнітивних функцій, зокрема розвитку деменції [303, 304].

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією збільшення ригідності аорти спричиняє підвищення пульсового тиску в мозковому судинному басейні з високим тиском потоку й низьким опором судин [305], що призводить до ремоделювання та пошкодження малих артерій. Подібне ремоделювання артеріол можна оцінювати за допомогою аналізу артеріол сітківки за допомогою висококласних фундус-камер, проте такі технології ще не розповсюджені на широкий загал. Перехресні дослідження із залученням дорослих осіб середнього й похилого віку неодноразово демонстрували зв'язок між збільшенням ригідності аорти, надмірним пульсовим тиском потоку до головного мозку, пошкодженням структури мікросудин головного мозку та зниженням показників різних когнітивних функцій [306, 307]. У межах лонгітюдного дослідження було задокументовано зв'язок між передачею більшої енергії пульсової хвилі до головного мозку людей віком 60 років і прискореним зниженням когнітивних функцій через 10 років [308]. У людей віком більше ніж 80 років ШППХ пов'язують зі зниженням когнітивних функцій незалежно від рівнів АТ [309]. У нещодавньому мета-аналізі, яким було охоплено 29 перехресних і 9 лонгітюдних досліджень, було підтверджено негативний зв'язок між ригідністю великих артерій (яку вимірюють на основі ШППХ) та когнітивними функціями, а саме здатністю виконувати дії, запам'ятовувати й мислити загалом. Видавалося, що цей зв'язок не залежить від демографічних і клінічних характеристик пацієнтів та оцінюваних параметрів [310]. Варіабельність АТ (за щоденного вимірювання) може також відігравати важливу роль [311], як і наявність ортостатичної гіпотензії в людей похилого віку [300]. Клінічні дослідження показали, що довготривале

підвищення САТ і пульсового тиску в дорослих людей віком від 50 років із належним станом когнітивного здоров'я було явно пов'язане з подальшими погіршенням когнітивних функцій і розвитком деменції [312]. Другим за поширеністю ГУОМ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією є наявність на МРТ лакун, мікрокрововиливів чи значної гіперінтенсивності білої речовини [276]. Низький рівень доступності й висока вартість унеможливлюють широке застосування МРТ головного мозку для оцінювання стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією, але за можливості в усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мають неврологічні й когнітивні порушення чи втрату пам'яті, потрібно проводити оцінювання на наявність гіперінтенсивності білої речовини та на німі інфаркти головного мозку [300, 304]. Для цілей проведення клінічного рутинного скринінгу наявні короткі тести для скринінгу когнітивних функцій, як-от коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE) чи новіша Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (МоСА), застосування яких може бути доцільним у пацієнтів віком > 65 років [300]. Завдяки їхній простоті такі тести можуть проводити лікарі первинної ланки медичної допомоги або фахівці, що опрацьовують направлення пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Якщо результат за шкалою MMSE нижчий за 24, а результат за шкалою МоСА — за 26 або ж якщо в пацієнта є суб'єктивні скарги на втрату пам'яті, його потрібно направляти до невролога чи геріатра [300].

5.5.5 Гіпертензивне ураження ока

Класифікація гіпертензивної ретинопатії спирається на результати фундоскопії, яка дає змогу виявляти ураження сітківки, як-от крововиливи, мікроаневризми, тверді ексудати та ватоподібні плями (3-й ступінь), папілоедему та/або макулярні набряки (4-й ступінь). Такі зміни є ознакою тяжкої ретинопатії. Вони є специфічними й відтворюваними та слугують предикторами смертності від усіх причин [313]. Пошкодження сітківки 1-го й 2-го ступенів, як-от осередкове або загальне звуження артеріол та/або перетискання вен артеріями, є менш специфічними й відтворюваними та мають меншу предиктивну цінність [314]. Артеріальна гіпертензія також є важливим фактором ризику інших захворювань судин сітківки, зокрема оклюзії вен і артерій сітківки та ішемічної оптичної нейропатії [315]. Фундоскопію потрібно проводити лише для визначених пацієнтів, особливо для пацієнтів із гіпертензивними невідкладними станами за наявності ураження органів-мішеней, з підозрою на злоякісну артеріальну гіпертензію чи із супутнім цукровим діабетом. Нові техніки візуалізації очного дна з використанням смартфонів можуть допомогти проводити оцінювання на предмет гіпертензивної ретинопатії у великої кількості пацієнтів [316].

Артеріоли сітківки можуть слугувати корисним індикатором ремоделювання мікроциркуляції в інших частинах судинної мережі в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Упродовж останніх років почали дедалі частіше використовувати лазерну доплерографію та адаптивні оптичні технології для оцінювання співвідношення товщини стінок артеріол сітківки до їхнього просвіту [317]. Було встановлено, що співвідношення товщини стінок артеріол сітківки до їхнього просвіту безпосередньо пов'язане з індексом навантаження тиском, іншими маркерами ГУОМ та змінами в невеликих артеріях, які оцінюють у різних частинах судинної мережі за допомогою мікроміографії — методу, який, попри інвазивність, вважається золотим стандартом оцінювання мікросудин [318]. Попри наявність задокументованих підтверджень предиктивної цінності змін у невеликих підшкірних артеріях пацієнтів з артеріальною гіпертензією [319], варто додатково продемонструвати значення співвідношення товщини судинних стінок до просвіту судин та його зміни під час лікування для прогнозування серцево-судинних подій (таблиця 11).

ТАБЛИЦЯ 11. Критерії для виявлення ГУОМ

Показник	Параметр	Порогове значення
ЕКГ		
ГЛШ	$S_{V1} + R_{V5}$ (індекс Соколова — Лайона)	> 35 мм
	Зубець R в aVL	≥ 11 мм
ГЛШ	$S_{V3} + R_{aVL}$ (вольтажний індекс Корнелла)	> 28 мм (Ч), > 20 мм (Ж)

	Вольтажний індекс Корнелла (+ 6 мм у Ж) × тривалість комплексу QRS (добуток вольтажу й тривалості Корнелла)	> 2440 мм с
ЕХОКАРДІОГРАФІЯ		
ГЛШ	МЛШ/ППТ (г/м^2)	> 115 (Ч), > 95 (Ж)
	МЛШ/зріст (г/м^{2,7})	> 50 (Ч), > 47 (Ж)
ВТС	Концентричне ремоделювання ЛШ	≥ 0,43
Розмір ЛШ	Діастолічний діаметр ЛШ/зріст	> 3,4 (Ч), > 3,3 (Ж) см/м
Діастолічна дисфункція ЛШ	Септальна швидкість *e'*	< 7 см/с
Тиск наповнення ЛШ	Латеральна швидкість *e'* Середнє співвідношення *E/e'*	< 10 см/с > 14
	ОЛП/ППТ	> 34 мл/м^2
Систолічна дисфункція ЛШ	ОЛП/зріст^2 ГПД	> 18,5 (Ч) або > 16,5 (Ж) мл/м^2 < 20%
Нирки		
Функції Альбумінурія Нирковий резистивний індекс	рШКФ САКС НРІ	< 60 мл/хв/1,73 м^2 > 30 мг/г > 0,7
Ригідність великих артерій		
Пульсовий тиск	Пульсовий тиск у плечовій артерії (> 60 років)	≥ 60 мм рт. ст.
ШППХ	кпШППХ (у людей віком 60–70 років)	> 18 м/с
	кфШППХ (у людей віком 50–60 років)	> 10 м/с
Атеросклероз сонних артерій		
	Бляшки	ТКІМ 1,5 мм або осередкове потовщення на 0,5 мм чи на 50% від ТКІМ на сусідній ділянці
Атеросклероз коронарних артерій	ТКІМ	> 0,9 мм
	ІКК	Референтне значення для конкретної вікової категорії й статі
ЗАНК		
	Кісточково-плечовий індекс (КПІ)	< 0,9
Очі		
	Оцінка за шкалою КВБ	Ступінь III (крововиливи, мікроаневризми, тверді ексудати та ватоподібні плями) та ступінь IV (папілоедема та/або макулярний набряк)
Зміни в мікросудинах	Співвідношення товщини судинних стінок до просвіту судин	Референтні значення не визначені

КПІ — кісточково-плечовий індекс; САК — співвідношення альбумін/креатинін; кпШППХ — кісточково-плечова швидкість поширення пульсової хвилі; ППТ — площа поверхні тіла; ІКК — індекс коронарного кальцію; кфШППХ — каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі; КДР — кінцево-діастолічний розмір; ЕКГ — електрокардіограма; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ГПД — глобальна поздовжня деформація; ТКІМ — товщина комплексу інтима-медіа; КВБ — класифікація Кіта — Ваґенера — Баркера; ОЛП — об'єм лівого передсердя; ЗАНК — захворювання артерій нижніх кінцівок; ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка; МЛШ — маса лівого шлуночка; Ч — чоловіки; ВТС — відносна товщина стінок; Ж — жінки.

5.6 Використання результатів оцінювання на ГУОМ для стратифікації ризиків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Оцінювання ГУОМ потрібно проводити після підтвердження діагнозу «артеріальна гіпертензія» з метою покращення стратифікації серцево-судинних ризиків і ризиків для нирок. Отримані дані можуть впливати на ухвалення рішень щодо початку або інтенсифікації медикаментозного лікування. Утім, оцінювання ГУОМ також важливе й під час подальшого спостереження, адже воно допомагає лікарям оцінювати ефективність лікування. Зменшення ступеня попереднього ГУОМ може вказувати на успішність терапії, натомість його збереження / прогресування може свідчити про потребу в перегляді призначеного лікування, і головною причиною цьому буде неможливість досягти прихильності до лікування. Так само потрібно проводити подальший моніторинг і за відсутності ГУОМ під час першого оцінювання, адже поява ГУОМ зазвичай вказує на підвищення ризику. Отже, повторне оцінювання на предмет ГУОМ має бути одним із головних компонентів ПС (див. розділ 21).

Як було відзначено вище, оцінювання на предмет ГУОМ може відігравати важливу роль у стратифікації ризику для пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Було виявлено, що ГЛШ [216, 221], кпШППХ [277] кфШППХ [320], ТКІМ СА [253, 321], бляшки у сонних артеріях [252], індекс коронарного кальцію (ІКК) [322] та КПІ [322] допомагають спрогнозувати серцево-судинні ризики, на додаток до традиційних факторів серцево-судинного ризику. Вищі показники ГУОМ пов’язані з вищим серцево-судинним ризиком [252]. У моделях, що корегуються за багатьма змінними, наявність ГУОМ була пов’язана з удвічі або втричі вищим ризиком ССЗ порівняно з ризиком у референтних групах Фремінгемського дослідження будь-якої категорії АТ, що перевищував оптимальні показники [276]. Крім того, ГЛШ [224, 225], кпШППХ [277] та кфШППХ [320], ТКІМ СА та бляшки в сонних артеріях [253], ІКК [322] та КПІ [288] могли в значущий спосіб спричинити рекласифікацію серцево-судинного ризику після їх урахування разом із традиційними факторами серцево-судинного ризику/шкал ризику.

У межах ретроспективного аналізу зумовлений антигіпертензивним лікуванням регрес деяких (але не всіх) проявів ГУОМ пов’язували зі зниженням серцево-судинного ризику, що надавало додаткову інформацію про ефективність лікування в окремих пацієнтів. Це було проілюстровано зумовленим лікуванням регресом ГЛШ, визначеним за допомогою ЕКГ або ехокардіографії [229, 323]. Зниження інцидентності серцево-судинних подій і сповільнене прогресування хвороби нирок було задокументоване в разі зумовленого лікуванням зниження концентрації білку в сечі пацієнтів із цукровим діабетом та без нього [324, 325], але отримані результати були дискордантними [326–329]. Є докази того, що зумовлені лікуванням зміни в рШКФ є предиктором серцево-судинних подій і прогресування до ТСНН [330, 331]. Результати проведеного нещодавно масштабного мета-аналізу, яким було охоплено > 100 000 учасників [257], продемонстрували зниження серцево-судинного ризику з уповільненням збільшення ТКІМ СА, що не відповідає висновкам, отриманим під час більш давніх і менш масштабних мета-аналізів [332]. Покращення ШППХ за декілька років супроводжується покращенням прогнозу в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [287] або в пацієнтів, які отримують діаліз [333]. Предиктивне значення поступових змін у КПІ досліджували переважно у пацієнтів із ХХН [334].

Рекомендації щодо використання результатів оцінювання на ГУОМ і повторення такого оцінювання із часом мають враховувати декілька факторів, як-от можливість зміни маркера ГУОМ за допомогою лікування, відтворюваність змін, час, необхідний для їх виявлення, їхнє прогностичне значення та витрати на них. На рис. 6 наведені характеристики найпоширеніших ГУОМ.

Маркер ГУОМ	Чутливість до змін	Відтворюваність показника та незалежність від оператора	Час до настання змін	Прогностичне значення змін
ГЛШ на ЕКГ	Низька	Висока	Помірна (> 6 місяців)	Так
ГЛШ на ехокардіограмі	Помірна	Помірна	Помірна (> 6 місяців)	Так
ГЛШ на МРТ	Висока	Висока	Помірна (> 6 місяців)	Немає даних
рШКФ	Помірна	Висока	Помірна (> 6 місяців)	Так
САКС	Висока	Помірна	Висока (від кількох тижнів до кількох місяців)	Так
HPI	Низька	Висока	Низька (> 12 місяців)	Так
ТКІМ	Дуже низька	Низька	Низька (> 12 місяців)	Дані обмежені
ШППХ	Висока	Низька	Висока (від кількох тижнів до кількох місяців)	Дані обмежені
Кісточково-плечовий індекс (КПІ)	Низька	Помірна	Низька (> 12 місяців)	Дані обмежені
Обстеження мікросудин сітківки[a]	Висока	Висока	Помірна (> 6 місяців)	Немає даних

РИСУНОК 6. Характеристики найпоширеніших маркерів ГУОМ за артеріальної гіпертензії.
[a] З використанням сучасних адаптивних оптичних технологій.

5.7 Коли пацієнта потрібно направляти для отримання спеціалізованої або стаціонарної допомоги

Попри те, що пацієнти з артеріальною гіпертензією здебільшого отримують допомогу на первинній ланці медичної допомоги, за деяких обставин обов'язковою вимогою може бути проведення стаціонарного оцінювання й лікування. У цьому випадку потрібно враховувати, що позаофісне або офісне надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією також залежатиме від організації системи охорони здоров'я в конкретній країні (таблиця 12).

ТАБЛИЦЯ 12. Коли пацієнтів з артеріальною гіпертензією потрібно направляти до фахівців або в лікарню

- Пацієнти з підозрою на вторинну артеріальну гіпертензію
- Молоді пацієнти (< 40 років) з артеріальною гіпертензією 2-го або 3-го ступенів, у яких потрібно виключити вторинну артеріальну гіпертензію
- Пацієнти з раптовим розвитком або загостренням артеріальної гіпертензії, у яких до цього спостерігався нормальний АТ
- Пацієнти із резистентною артеріальною гіпертензією
- Пацієнти, у яких потрібно провести детальніше оцінювання на ГУОМ, результати якого можуть вплинути на рішення щодо вибору лікування
- Пацієнти, які, на думку лікаря, що видає направлення, потребують більш детального обстеження фахівцем
- Пацієнти з невідкладними гіпертензивними станами за наявності ураження органів-мішеней (зазвичай потребують стаціонарної допомоги)

6. ВТОРИННА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Щодо поширеності, вторинні форми артеріальної гіпертензії становлять лише невелику частку з усіх випадків артеріальної гіпертензії, переважною мірою тому, що найбільш поширеною є первинна артеріальна гіпертензія. Утім, їх точна поширеність достеменно невідома, тому що наявні дані можуть піддаватися сумніву з огляду на систематичну помилку

відбору описаних у літературі досліджень, наявність недіагностованих випадків і зміни у визначенні вторинних форм артеріальної гіпертензії. Тому багато експертів піддають сумніву класифікацію ОАС — фенотипу, який найчастіше спостерігається в пацієнтів з ожирінням, — як вторинної форми артеріальної гіпертензії. Утім, попри невисоку поширеність, виявлення й ведення пацієнтів із вторинними формами артеріальної гіпертензії має надзвичайно важливе значення, тому що такі форми часто пов'язані з високим або дуже високим ризиком захворюваності й смертності, але їх можливо вилікувати, якщо вчасно подіяти на причину за допомогою лікування [335]. Для діагностики вторинних форм артеріальної гіпертензії потрібно застосовувати специфічні підходи, які дають змогу виявляти їхні причини й обирати ефективне медикаментозне лікування чи доцільне лікування у формі інших втручань, яке забезпечить контроль або повністю усуне проблему підвищення АТ. Вторинні форми артеріальної гіпертензії часто стають причиною тяжкої або істинно резистентної артеріальної гіпертензії, загострення раніше контрольованої артеріальної гіпертензії чи посилення тяжкості ГУОМ, яке може видатися непропорційним тривалості артеріальної гіпертензії (таблиця). Особливо часто вторинні форми артеріальної гіпертензії трапляються в молодших пацієнтів (< 40 років) із підвищеним АТ, але деякі (наприклад, атеросклеротичні реноваскулярні захворювання) є більш поширеними в старшому віці (рис. 7).

ТАБЛИЦЯ 13. Ознаки, які можуть бути підставою підозрювати в пацієнта наявність вторинної артеріальної гіпертензії

Наявність у молодших пацієнтів (< 40 років) артеріальної гіпертензії 2-го чи 3-го ступеня або наявність у них артеріальної гіпертензії будь-якого ступеня в дитинстві
Раптовий початок артеріальної гіпертензії в людей із раніше документованою нормотензією
Раптове погіршення контролю АТ у пацієнтів із попереднім успішним контролем АТ за допомогою лікування
Істинно резистентна артеріальна гіпертензія
Невідкладні стани за наявності ураження органів-мішеней
Тяжка (3-й ступінь) або злоякісна артеріальна гіпертензія
Тяжкі та/або масштабні ГУОМ, особливо якщо вони непропорційні тривалості та тяжкості підвищення АТ
Клінічні або біохімічні ознаки, що вказують на ендокринні причини артеріальної гіпертензії
Клінічні ознаки, що вказують на атеросклеротичне реноваскулярне захворювання або фібром'язову дисплазію
Клінічні ознаки, що вказують на ОАС
Важка артеріальна гіпертензія під час вагітності (> 160/110 мм рт. ст.) або гостре погіршення контролю АТ у вагітних жінок із наявною артеріальною гіпертензією

Провести скринінг усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією на наявність вторинної артеріальної гіпертензії неможливо, до того ж, це не було б економічно ефективно. Утім, вторинні форми артеріальної гіпертензії часто мають клінічні ознаки, які вказують на їх наявність і навіть на їхній специфічний характер. До більш поширених причин розвитку вторинної артеріальної гіпертензії відносять первинний альдостеронізм, паренхіматозне захворювання нирок та реноваскулярні захворювання, а от синдром Кушинга, феохромоцитома й параганглioма чи коарктація аорти трапляються рідше. Різні типи вторинної артеріальної гіпертензії мають різну превалентність у різних вікових категорій (рис. 7).

У разі виникнення підозри на такий діагноз (таблиця 13) пацієнтів потрібно негайно направляти до спеціалізованих центрів артеріальної гіпертензії, де є можливість проведення відповідних діагностичних обстежень та подальшого лікування [213, 336–341]. Ці настанови не містять детального опису клінічного ведення окремих причин вторинної артеріальної гіпертензії. Інформацію щодо більшості з них можна знайти у відповідних позиційних

документах ESH [213, 338–341]. На рис. 8 (a–e) представлено узагальнений огляд важливих ознак окремих форм вторинної артеріальної гіпертензії.

РИСУНОК 7 Інцидентність окремих форм вторинної артеріальної гіпертензії за віком

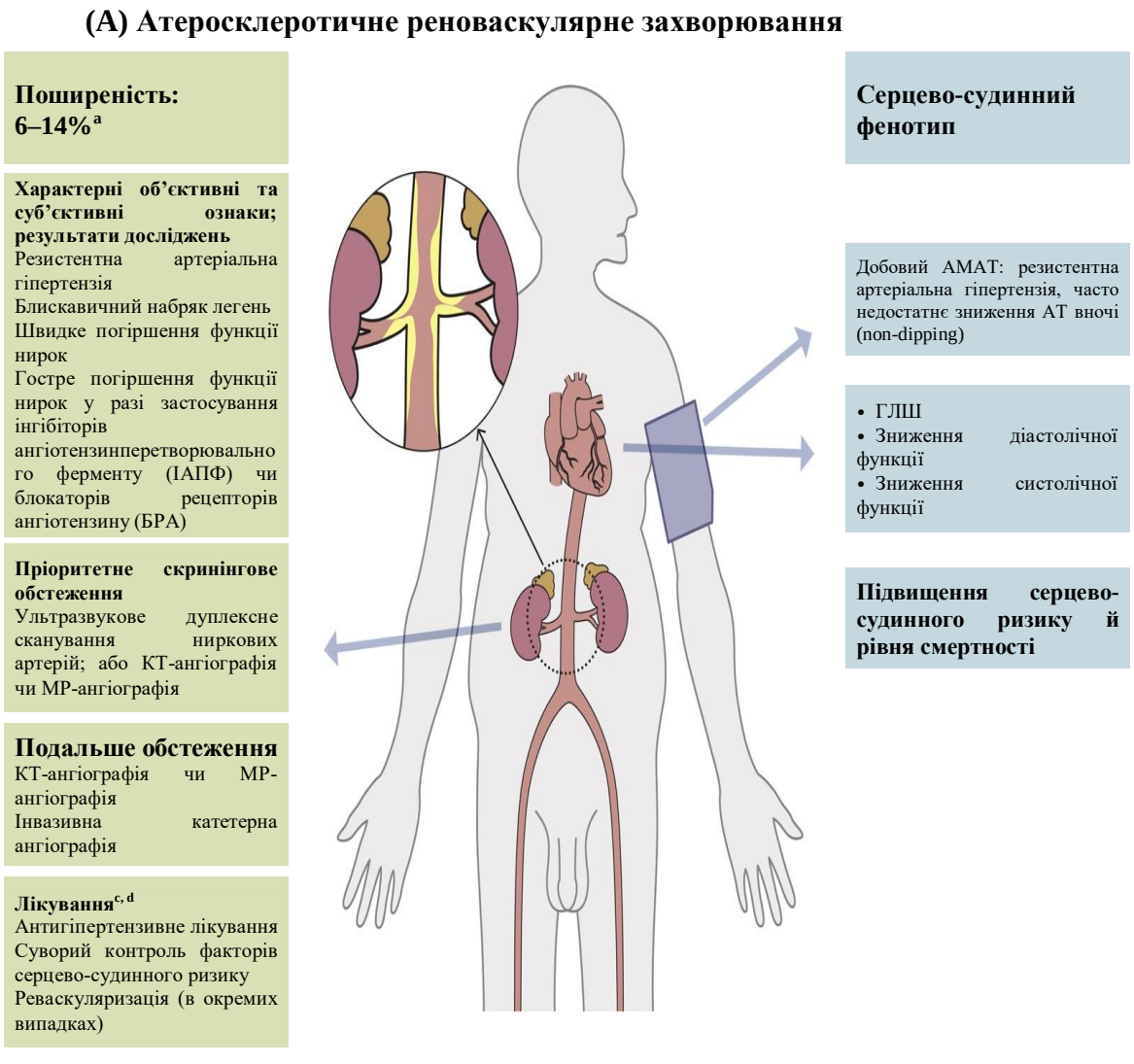


РИСУНОК 8А. Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання (АРВЗ). (a) Превалентність АРВЗ істотно варіюється між дослідженими групами населення: у популяційній когорті віком > 65 років АРВЗ (визначене як > 60% стенозу) було виявлено в 6,8%. Якщо говорити про людей з артеріальною гіпертензією, превалентність АРВЗ, імовірно, становить приблизно 1% серед пацієнтів із легкою артеріальною гіпертензією, але може сягати 14–24% серед пацієнтів із тяжкою чи резистентною артеріальною гіпертензією. (b) З огляду на часте виникнення атеросклеротичних уражень в інших артеріальних басейнах потрібно розглядати доцільність обстеження серцево-судинної системи. (c) Ведення пацієнтів з АРВЗ має бути спрямоване на зниження серцево-судинного ризику та захист функції нирок; ключова ціль полягає в забезпеченні контролю артеріальної гіпертензії. Що стосується антигіпертензивного лікування, ІАПФ чи БРА вважають препаратами першого ряду (які протипоказані в разі двобічного стенозу ниркових артерій чи стенозу артерії єдиної нирки). (d) Дані спостережних досліджень показали, що стентування ниркових артерій у поєднанні з медикаментозною терапією супроводжується покращенням ниркових і серцево-судинних показників у пацієнтів із фенотипами АРВЗ, що характеризуються високим рівнем ризику, як-от резистентною артеріальною гіпертензією, рецидивами набряку легень, СН та погіршеною функцією нирок.

6.1. Генетичні причини вторинної артеріальної гіпертензії

Було описано декілька рідкісних моногенних форм артеріальної гіпертензії, в основі патогенезу яких лежить мутація окремих генів, що здебільшого кодують білки, які беруть участь у реабсорбції натрію в ниркових канальцях чи стероїдному метаболізмі (таблиця 14). Виняток становить сімейна аутосомно-домінантна артеріальна гіпертензія з брахідактилією, за якої патогенетичний механізм закладений у клітинах гладеньких м’язів судин [342]. Артеріальна гіпертензія, як правило, уже наявна в дитячому чи ранньому дорослому віці, утім, час початку й тяжкість артеріальної гіпертензії може залежати від способу життя, факторів довкілля й генетичної схильності. Показане медикаментозне лікування, спрямоване на виправлення відповідних молекулярних дефектів (наприклад, застосування амілориду в разі синдрому Ліддла чи дексаметазону в разі глюкокортикоїд-пригнічувального альдостеронізму) [12]. За всіх форм феохромоцитом і парагангліом (phaeochromocytomas and paragangliomas, PPGL) із рівнем виявлення приблизно 40% потрібно проводити рутинне генетичне обстеження у схвалених генетичних лабораторіях. Пацієнти з PPGL, у яких відомо про мутацію субодиниці B сукцинатдегідрогенази, мають вищий злоякісний потенціал і підлягають ретельнішому подальшому спостереженню з проведенням регулярних візуалізацій і біохімічного скринінгу (рис. 8).

(B) Фібромускулярна дисплазія

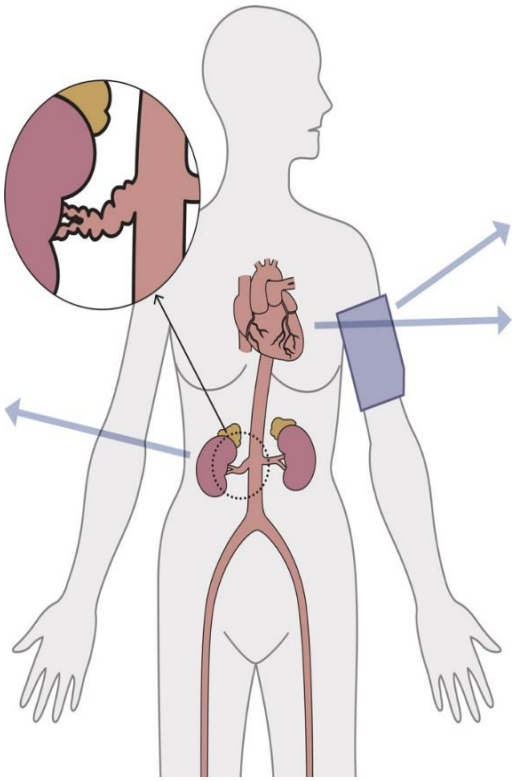
Поширеність: < 1 до 6%[a]

Характерні об'єктивні та суб'єктивні ознаки; результати досліджень
Ранній початок/тяжка артеріальна гіпертензія
Мігрень
Пульсуючий шум у вухах

Пріоритетне скринінгове обстеження[b]
Ультразвукове дуплексне сканування ниркових артерій; або КТ-ангіографія чи МР-ангіографія

Лікування
Антигіпертензивне лікування
Ангіопластика без стентування[c, d]

Подальше спостереження
- КТ-ангіографія чи МР-ангіографія всього тіла під час установлення діагнозу[e]
- Постійне подальше спостереження



Серцево-судинний фенотип

Добовий АМАТ: ранній розвиток артеріальної гіпертензії або резистентна артеріальна гіпертензія

Частий розвиток у пацієнтів зі спонтанним розшаруванням коронарних артерій

Можливе враження всіх артерій середнього розміру (найчастіше ниркові й шийні артерії)

Частий зв'язок із розшаруванням артерій та аневризмами

Серцево-судинний фенотип:
від безсимптомної до резистентної артеріальної гіпертензії, інсульту, інфаркту нирки, брижі чи міокарда

РИСУНОК 8B. Фібром'язова дисплазія (ФМД). (a) Найчастіше ФМД розвивається в жінок молодого чи середнього віку. Утім, її діагностують у будь-якому віці як у жінок, так і в чоловіків. ФМД ниркових артерій є другою за поширеністю причиною реноваскулярної артеріальної гіпертензії після атеросклеротичного стенозу ниркових артерій. (b) Було описано два підтипи ФМД: багатоосередкову ФМД (80–90% випадків) та осередкову ФМД (10–20% випадків). Характерне ураження за багатоосередкової ФМД має вигляд округлих випинань, що нагадують намисто, які утворюються через чергування ділянок зі стенозом і дилатацією в медіальній і дистальній частинах артерії. Осередковий ФМД характеризується осередковим стенозом різної довжини, який може виникати в будь-якій частині артерії та за якого необхідно виключати атеросклероз, запальні чи генетичні артеріопатії. (c) Згідно з результатами мета-аналізу, показники одужання від артеріальної гіпертензії після проведення ангіопластики становили 36% (із діапазоном 14–85%), але вони можуть бути вищими в молодших пацієнтів, у яких артеріальна гіпертензія розвинулася нещодавно. Доцільність застосування ангіопластики варто розглядати в пацієнтів із ФМД ниркових артерій і резистентною артеріальною гіпертензією. (d) У пацієнтів із ФМД ниркових артерій, у яких було проведено стентування, документувалися випадки перегинання чи ламання стента. Тому стентування, як правило, не рекомендовано проводити в пацієнтів із ФМД ниркових артерій. Таку процедуру краще проводити для лікування перипроцедурного розшарування з обмеженням кровотоку або аневризм ниркових артерій. (e) У понад 50% випадків пацієнти з ФМД ниркових артерій мають ураження в одному або декількох артеріальних басейнах (фібром'язову дисплазію з ураженням множинних судин). У пацієнтів із ФМД також часто виникають розшарування артерій, аневризми або значна покрученість артерій. Через це всім пацієнтам із ФМД рекомендовано принаймні один раз за життя проводити КТ-ангіографію судин на рівнях від голови до таза або — за наявності протипоказань — МР-ангіографію.

ТАБЛИЦЯ 14. Рідкісні генетичні причини вторинної артеріальної гіпертензії [343]

Стан	Фенотип	Механізм і лікування
Синдром Ліддла	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну в плазмі крові (АРП) чи концентрація реніну в плазмі крові (КРП), низька концентрація альдостерону в плазмі крові (КАП)	Підвищена активність епітеліального натрієвого каналу (ENaC) у ниркових канальцях; відповідає на лікування амілоридом

Явний надлишок мінералокортикоїдів	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну в плазмі крові (АРП) чи концентрація реніну в плазмі крові (КРП), низька концентрація альдостерону в плазмі крові (КАП)	Знижена концентрація ізоферменту 11-β-гідроксистероїддегідрогенази 2 типу; відповідає на лікування спіронолактоном
Синдром Гордона	Гіперкаліємія, метаболічний ацидоз, низька АРП чи КРП, низька/нормальна КАП	Надмірна активність натрій-хлоридного котранспортера; відповідає на лікування тіазидами
Синдром Геллера	Загострена через вагітність артеріальна гіпертензія, низька АРП чи КРП, низька КАП	Агоністичний ефект прогестерону щодо мінералокортикоїдних рецепторів (який є конститутивно активним); відповідає на лікування амілоридом; спіронолактон не блокує, а, навпаки, активізує рецептор
Глюкокортикоїд-пригнічувальний альдостеронізм (сімейний гіперальдостеронізм 1-го типу)	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, підвищена КАП	Химерний ген *CYP11B1/CYP11B2*; відповідає на лікування глюкокортикоїдами
Сімейний гіперальдостеронізм 2-го типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, підвищена КАП	Підвищена активність хлоридного каналу CLCN2; відповідає на лікування стероїдними антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)
Сімейний гіперальдостеронізм 3-го типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, підвищена КАП	Втрата селективності в калієвому каналі KCNJ5; пацієнтам, які не відповідають на стероїдні АМР, потрібно проводити двосторонню адреналектомію
Сімейний гіперальдостеронізм 4-го типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, підвищена КАП	Підвищена активність кальцієвого каналу CACNA1H; відповідає на лікування стероїдними АМР
Синдром PASNA (первинний альдостеронізм, судоми та неврологічні порушення)	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, підвищена КАП; співіснування неврологічних дефектів	Підвищена активність кальцієвого каналу CACNA1D; відповідає на лікування стероїдними АМР і БКК
Дефіцит 11-бета-гідроксилази	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, низька КАП, вірилізація у жінок	Знижена активність 11β-гідроксилази та підвищений вміст дезоксикортикостерону (ДОК) й андрогенів; відповідає на лікування глюкокортикоїдами
Дефіцит 17-альфа-гідроксилази	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька АРП чи КРП, низька КАП, псевдогермафродитизм у чоловіків	Знижена активність 17α-гідроксилази, підвищений вміст ДОК і зменшений рівень андрогенів; відповідає на лікування глюкокортикоїдами
Аутосомно-домінантна артеріальна гіпертензія з брахідактилією [342]	Брахідактилія типу Е (BDE), низькорослість, тяжка артеріальна гіпертензія (яка не залежить від рівня споживання солі й залежить від віку), високий ризик смерті від інсульту до досягнення 50-річного віку	Мутації білка PDE3A спричиняють посилення гідролізу циклічного аденозиномонофосфату (цАМФ), що призводить до зниження вмісту цАМФ у клітинах гладеньких м’язів судин

(C) Первинний альдостеронізм

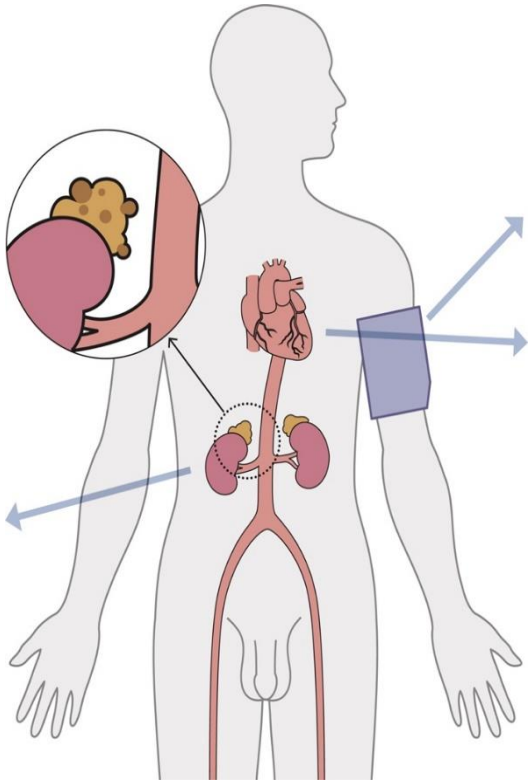
Поширеність: 6–20%[a]

Характерні об'єктивні та суб'єктивні ознаки; результати досліджень
Резистентна артеріальна гіпертензія
Артеріальна гіпертензія 2-го чи 3-го ступеня
Гіпокаліємія/калій у межах від низьких до нормальних значень
ФП
ОАС
Інциденталома надниркових залоз[b]
Первинний альдостеронізм (ПА)/ранній інсульт у сімейному анамнезі

Пріоритетне скринінгове обстеження[c]
Оцінювання альдостерон-ренінового співвідношення в плазмі (АРС)

Подальше обстеженняd
КТ
Внутрішньовенний тест із навантаженням фізіологічним розчином (ТНФР)
Супресивний тест із флудрокортизоном (СТФ)
Тест із навантаженням натрієм перорально (ТННП)
Тест із каптоприлом (ТК)
Катетеризація вен надниркових залоз
Генетичні дослідження, в окремих випадкахе

Лікування[c, d]
Хірургічне лікування (лапароскопічна адреналектомія) — однобічний ПА
Медикаментозне лікування — двобічне захворювання надниркових залоз[f]



Серцево-судинний фенотип

Добовий АМАТ: істинна резистентна артеріальна гіпертензія, часто недостатнє зниження АТ вночі (non-dipping)

- ГЛШ
- Зниження діастолічної функції
- Фіброз міокарда (МРТ)

Підвищення серцево-судинного ризику й рівня смертності

РИСУНОК 8С. Первинний альдостеронізм (ПА). (a) Залежно від того, яка група населення проходить скринінг, поширеність може варіюватися від 3,2% до 12,7% у закладах первинної медичної допомоги та від 1% до 30% у центрах направлення; зі збільшенням тяжкості артеріальної гіпертензії поширеність зростає до 20%. (b) Поширеність ПА в пацієнтів з інциденталомою надниркових залоз варіюється від 1,6% до 4,3%. (c) Для оцінювання АРС потрібно щонайменше нормалізувати рівень калію в плазмі й перервати поточне лікування спіронолактоном і ББ. (d) Загалом, проведення тесту ТНФР у сидячому положенні видається надійним і простішим способом, аніж СТФ та ТННП. ТК може слугувати хорошим альтернативним рішенням у пацієнтів із високим ризиком перевантаження рідиною (у пацієнтів із нирковою недостатністю чи СН). (e) Попри те, що випадки здебільшого ПА спорадичні, до 5% пацієнтів можуть мати спадкову форму захворювання. Генетичне обстеження потрібно проводити у всіх пацієнтів із раннім розвитком ПА (тобто у віці < 20 років), незалежно від тяжкості клінічного фенотипу, та в пацієнтів із ПА в сімейному анамнезі. (f) У пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз чи однобічним ураженням, яке не піддається хірургічному лікуванню, ПА бажано лікувати стероїдними АМР.

(D) Феохромоцитома та парагангліома

Поширеність:
< 1%[a]

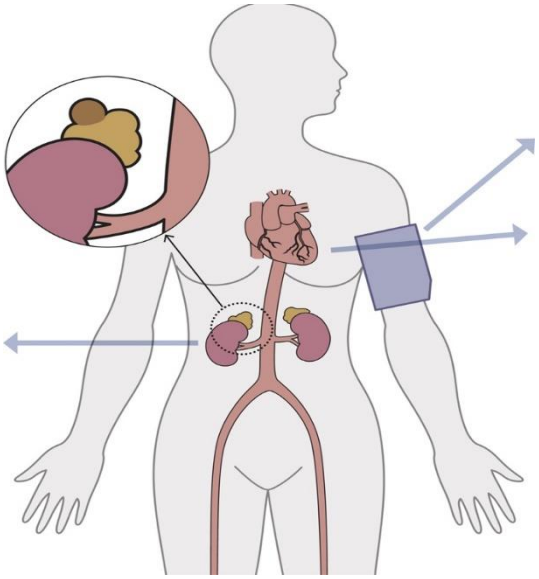
Характерні об'єктивні та суб'єктивні ознаки[b]
- пароксизмальні симптоми (наприклад, головний біль, пітливість, пальпітації, підвищена ЧСС)
- значна варіабельність АТ
- серцево-судинні прояви (наприклад, НМК, аритмії, кардіоміопатія такоцубо)

Пріоритетне скринінгове обстеження
Визначення концентрації вільних метанефринів у плазмі або в сечі

Подальше обстеження
КТ або МРТ із контрастуванням
Функціональна візуалізація
Генетичне тестування[c]

Лікування[d]
Хірургічна резекція (Феохромоцитома: мінімально інвазивна лапароскопічна адреналектомія)

Подальше спостереження[e]
У більшості випадків > 10 років



Серцево-судинний фенотип

Добовий АМАТ: часто недостатнє зниження АТ вночі (non-dipping)

- ГЛШ
- Зниження систолічної функції
- Фіброз міокарда (МРТ)

Підвищення серцево-судинного ризику й рівня смертності

РИСУНОК 8D Феохромоцитома та парагангліома (PPGL). (a) Варіюється від 0,2–0,6% у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до менш ніж 0,05% у загальній популяції. (b) Ці симптоми трапляються найчастіше, інші ж (блідість, тремор, нудота, відчуття паніки/тривожність) виникають набагато рідше. (c) Пацієнтам із PPGL рекомендовано проводити генетичне обстеження. Серед генів, які мутують найчастіше, — SDHB, SDHD, VHL, RET та NF1. У пацієнтів із відомою мутацією гена SDHB PPGL має вищий злоякісний потенціал і тому потребує ретельного ПС із проведенням регулярних візуалізації і біохімічного скринінгу. (d) Пріоритетними засобами для медикаментозної підготовки пацієнта до хірургічного втручання мають бути блокатори альфа-1-рецепторів (доксазозин або феноксибензамін) для забезпечення профілактики небезпечних для життя періопераційних серцево-судинних ускладнень. (e) Усі пацієнти, яким проводили хірургічне втручання для лікування PPGL, мають щороку приходити на візити подальшого спостереження впродовж принаймні 10 років. Перший візит ПС має відбутися через 2–6 тижнів після операції з метою перевірки повноти хірургічної резекції.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарський засіб феноксибензамін в Україні не зареєстрований.

(E) Синдром Кушинга

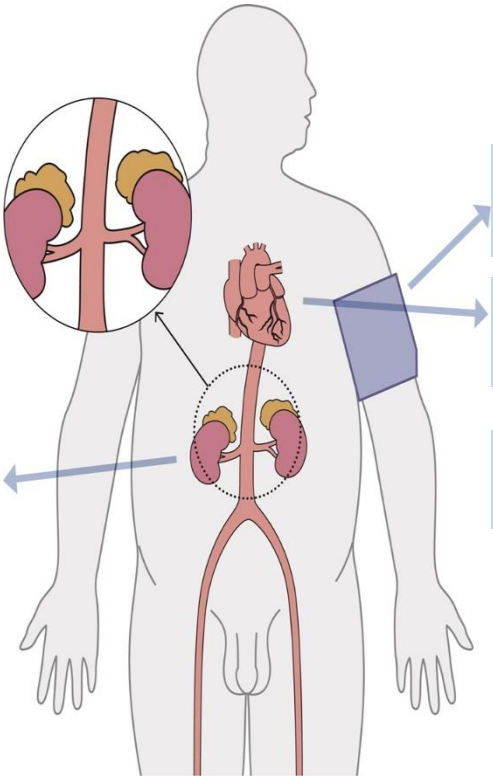
Поширеність:
2–5%[a]

Характерні об'єктивні та суб'єктивні ознаки
Резистентна артеріальна гіпертензія
Легке утворення синців, плетора обличчя, місяцеподібне обличчя, стоншення шкіри
Проксимальна міопатія
Збільшення ваги з накопиченням жиру в ділянці живота
Цукровий діабет

Пріоритетне скринінгове обстеження[d]
Нічний супресивний тест з 1 мг дексаметазону
Вільний кортизол у 24-годинній порції сечі
Пізня вечірня концентрація кортизолу в слині

Подальше обстеження
Визначення ранкової концентрації адренокортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі
Тест зі стимуляцією секреції АКТГ кортикотропін-рилізинг-гормоном (КРГ) або десмопресином
КТ

Лікування
Медикаментозне: нормалізація рівня кортизолу
Хірургічне: лікування першого ряду у разі хвороби Кушинга, ектопічного синдрому Кушинга та незалежного від АКТГ гіперкортицизму



Серцево-судинний фенотип

Добовий АМАТ: часто недостатнє зниження АТ вночі (non-dipping)
Короткотривала варіабельність АТ

- ГЛШ
- Зниження систолічної функції
- Зниження діастолічної функції

Підвищення серцево-судинного ризику й рівня смертності

РИСУНОК 8E. Синдром Кушинга. (a) У конкретних популяціях, зокрема в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яку складно контролювати, чи цукровим діабетом 2-го типу. Інцидентність серед загальної популяції становить 0,7–2,4 випадки на мільйон населення на рік. (b) У разі виявлення відхилень під час першого скринінгового тесту для підтвердження діагнозу потрібно отримати позитивний результат принаймні ще одного з решти скринінгових тестів.

7. ВТРУЧАННЯ ЗІ ЗМІНИ СПОСОБУ ЖИТТЯ

7.1 Важливість зміни способу життя

Початок ведення здорового способу життя — фундаментально важливий підхід, що допомагає забезпечити профілактику чи відстрочення розвитку артеріальної гіпертензії, знизити підвищений АТ і пов'язаний із цим підвищений серцево-судинний ризик [4, 344]. У людей, які ведуть здоровий спосіб життя, рівень АТ щонайменше на 4–5 мм рт. ст. нижчий, аніж у людей, чий спосіб життя не сприяє здоров'ю, незалежно від того, чи є в них генетичні фактори ризику АТ [345]. Крім того, заходи зі сприяння веденню здорового способу життя можуть посилювати антигіпертензивну дію фармакологічних утручань і зменшувати кількість препаратів, потрібних для забезпечення контролю АТ [346–349]. Кожне втручання зі зміни способу життя має вищу ефективність за вищих початкових рівнів АТ. Утім, зміни в способі життя не мають затримувати початок медикаментозного лікування в пацієнтів із задокументованою захисною дією антигіпертензивних препаратів та з потребою в такому ступені зниження АТ, якого неможливо досягнути самими лише змінами способу життя. Попри те, що докази значною мірою обмежені даними спостережних досліджень та їх мета-аналізів, усі втручання, згідно з наявними даними, мають позитивний вплив на здоров'я серця, що може перевищувати користь, пов'язану з їхнім впливом на АТ. Найбільш важливими втручаннями зі зміни способу життя з підтвердженою ефективністю, які, як було встановлено, знижують ризик передчасного розвитку ССЗ та передчасної смерті від ССЗ, є зниження ваги [349], дотримання

дієти DASH [350, 351], зменшення вмісту солі в раціоні [352], збільшення споживання калію [353–355], підтримання регулярної фізичної активності й виконання структурованих вправ [356–359], а також обмеження вживання алкоголю [360–362]. Важливе значення, і не лише для зниження АТ, мають також відмова від куріння та інші втручання зі зміни способу життя. Було задокументовано випадки зниження АТ завдяки низці інших немедикаментозних утручань (наприклад, завдяки відкоригованому споживанню таких елементів раціону, як поліфеноли, кава й чай, або застосуванню стресознижувальної терапії), але ступінь та/або якість результатів клінічних випробувань на підтвердження цього були менш надійними й переконливими.

Недоліком стратегій лікування, які базуються на немедикаментозних втручаннях або які охоплюють такі втручання, є низький рівень дотримання призначених заходів. Частково це пояснюється тим, що людям складно дотримуватися способу життя, який може суперечити їхнім робочим чи побутовим звичкам і потребам. Деякі заходи зі зміни способу життя несуть за собою певні витрати, які можуть не відшкодовувати надавачі медичної допомоги. Після рекомендації пацієнтам з артеріальною гіпертензією змін у способі життя, які можуть допомогти досягнути контролю АТ або забезпечити такий контроль, лікарі мають спланувати програму ПС, яка дасть їм змогу перевіряти, чи пацієнти дотримуються призначених заходів і чи це допомагає в досягненні цілі лікування. Це допоможе мінімізувати ризик подальшої відсутності в пацієнтів контролю АТ упродовж тривалого часу.

7.2 Зменшення ваги

Надмірна вага або ожиріння прямо пов’язані з артеріальною гіпертензією [363, 364], тому втручання зі зниження ваги є доведеними стратегіями зниження АТ [349, 365, 366]. У межах мережевого мета-аналізу було виявлено, що після дотримання дорослими з прегіпертензією низькокалорійної дієти їхній САТ знизився на 6,5 мм рт. ст., а ДАТ — на 4,6 мм рт. ст. [366]. Було встановлено, що найефективнішим втручанням зі зміни способу життя, яке найкраще допомагає в зниженні САТ і ДАТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, є дотримання низькокалорійної дієти [366]. Подальший мета-аналіз РКВ також показав, що зі зниженням маси тіла на один кілограм і САТ, і ДАТ знижуються приблизно на 1 мм рт. ст. [349]. Крім того, було встановлено, що втручання зі зниження ваги, незалежно від віку, послаблювали дію пресогенних факторів, як-от активізація симпатичної нервової системи [367], та на 15% знижували рівень смертності від усіх причин [368]. Тому ключова рекомендація полягає в помірному зниженні ваги, якого бажано досягати за допомогою поєднання низькокалорійної дієти й фізичних вправ [366, 369]. Потрібно також визнати, що зниження ваги й підтримання її на рекомендованому рівні за допомогою поведінкових змін часто може становити певні труднощі, хоча такого результату цілком реально досягнути впродовж тривалого періоду ПС [370]. Доволі частим явищем є коливання ваги (послідовні втрата й набір ваги), що може негативно впливати на АТ, серцево-судинний ризик і метаболічний профіль [371]. У випадку пацієнтів, які не можуть досягнути своїх цілей щодо зниження ваги за допомогою нефармакологічних утручань, можна розглядати доцільність призначення медикаментозної терапії, хоча докази на підтвердження позитивного впливу препаратів для схуднення на АТ дуже незначні й базуються на результатах невеликої кількості досліджень, до того ж, такі препарати часто мають небажані побічні ефекти [372]. АР ГПП-1 допомагають зменшити масу тіла й водночас знизити АТ на декілька мм рт. ст., що є сприятливим терапевтичним ефектом у пацієнтів із цукровим діабетом та ожирінням (див. розділ 20.1.3). Альтернативним рішенням може бути проведення баріатричної операції. Це ефективна більш довготривала стратегія, яку застосовують у пацієнтів із морбідним ожирінням для корегування АТ і факторів серцево-судинного ризику. Її доцільність можна розглядати в разі неефективності всіх описаних вище заходів [373], особливо в пацієнтів із тяжким ожирінням. З усіх предикторів, пов’язаних зі втручаннями зі зниження ваги, найкращі результати демонстрували втрата більшої ваги на початковому етапі та вищий рівень дотримання рекомендацій щодо ведення здорового способу життя [370]. Програми зі схуднення завжди потрібно розробляти індивідуально, з урахуванням реалістичних цілей, індивідуальних планів харчування й фізичних вправ, а також із

плануванням частих візитів ПС для мотивування пацієнтів та усунення труднощів, пов'язаних із необхідністю зміни поведінки [370].

7.3 Обмеження споживання натрію

Є переконливі докази зв'язку між високим рівнем споживання натрію й підвищенням АТ у загальній популяції [374, 375] та в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [376]. До того ж, зв'язок між дотриманням дієти з обмеженим вмістом натрію й покращенням контролю АТ був широко визнаний за результатами рандомізованих досліджень і підтверджений під час мета-аналізів [377, 378]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та в інших категорій пацієнтів (людей неєвропеоїдних рас, інших груп населення, пацієнтів із цукровим діабетом, метаболічним синдромом чи ХХН) спостерігалося зниження АТ більшою мірою [378, 379]. Також було зареєстровано випадки зниження АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [380] та зменшення кількості препаратів, необхідних для контролю артеріальної гіпертензії [381], завдяки обмеженню споживання натрію. Під час нещодавнього мережевого мета-аналізу було виявлено докази того, що втручання зі зміни способу життя з обмеженням споживання натрію до < 100 ммоль (5,8 г солі/добу) сприяли зниженню САТ/ДАТ у середньому приблизно на 5/2 мм рт. ст. відповідно в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [382].

Обсяги натрію й відповідні обсяги солі (NaCl) приблизно такі:

2,0 г натрію (Na^+) = 87 ммоль Na^+ = 5,0 г NaCl (солі).

Крім того, результати мета-аналізу РКВ із дослідженням зниження споживання натрію до 800 мг/добу продемонстрували лінійне зниження АТ [352, 378].Окрім того, було встановлено, що середньозважене зниження вмісту натрію в раціоні з приблизно 3,6 г/добу до приблизно 2,7 г/добу пов'язане зі зниженням ризику ССЗ приблизно на 18–26% [383]. Утім, досі тривають дискусії щодо того, чи необмежене зниження вмісту натрію в раціоні є найкращою терапевтичною стратегією [384, 385], оскільки результати деяких спостережних досліджень вказують на те, що за умови споживання менш ніж приблизно 3,5 г натрію/добу подальше зниження АТ підвищує рівень смертності як серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, так і серед загальної популяції [376, 386, 387]. До того ж, попри відсутність задокументованих під час епідеміологічних досліджень побічних ефектів у груп населення, які дотримуються дієти з дуже низьким вмістом солі [353], в експериментальних умовах і дослідженнях за участі пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалися зміни в механізмах контролю АТ за дотримання дієти з низьким вмістом натрію [388, 389]. Попри проведення деяких досліджень щодо втручань найбільшим обмеженням у цьому контексті є брак належних довгострокових рандомізованих досліджень щодо впливу різних ступенів обмеження споживання натрію на наслідки. У межах досліджень, у яких взаємозв'язок між споживанням натрію та серцево-судинними наслідками відображався у формі J-подібної кривої, рівень споживання натрію оцінювали за допомогою вимірювання вмісту натрію в разовій порції сечі. Цей метод критикували через його нездатність із більшою точністю відобразити добовий показник екскреції натрію в сечі, на основі якого можна було би точніше вирахувати обсяги споживання натрію [390, 391]. Для того, щоб краще розібратися в цьому питанні, необхідно провести дослідження втручань, які будуть більш масштабними, тривалими й більш точно контрольованими, аніж ті, що вже були проведені. Натрій споживають переважно у формі солі, яка з'являється в раціоні з обробленими харчовими продуктами або через додавання її до їжі під час приготування або безпосередньо перед її споживанням. Людям, які мають давно усталену звичку споживати великі обсяги солі, може бути складно добровільно досягнути й у довгостроковій перспективі підтримувати контроль над обсягами споживання солі, тому в таких випадках може виникати потреба в альтернативних підходах. Ідеальним рішенням може бути застосування замінника солі з низьким вмістом натрію та прийнятним солоним смаком. Наявні докази підтверджують доцільність використання замінників солі в дорослих із прегіпертензією і артеріальною гіпертензією [366], [392]. Модель випадкових ефектів показала, що в учасників, які споживали замінники солі, відбулися значущі зниження САТ і ДАТ (–4,8 та –1,5 мм рт. ст. відповідно)

порівняно з учасниками, що споживали звичайну сіль [393]. Як показали результати п'яти досліджень із даними щодо показників смертності, споживання замінників солі також допомогло достовірно знизити рівень смертності від усіх причин (відношення ризиків 0,88) [393]. Отже, зміна щоденного раціону за допомогою такого немедикаментозного втручання може покращити контроль АТ.

Коментар робочої групи

Замінники солі (або сіль зі зменшеним вмістом натрію) доступні в Україні, отже можуть бути рекомендовані пацієнтам з артеріальною гіпертензією як альтеранатива звичайній харчовій солі (за відсутності у пацієнта гіперкаліємії).

7.4 Збільшення вмісту калію в раціоні

Вміст калію в раціоні має прямий зв'язок з АТ і артеріальною гіпертензією [386]. Нещодавно отримані дані вказують на те, що цей зв'язок можна виразити у формі U-подібної кривої. Це свідчить про те, що споживання достатньої кількості калію є бажаним для зниження рівня АТ, але водночас також варто уникати надмірного споживання калію [355]. Доповнення раціону калієм (особливо в разі його споживання на рівні 75–125 ммоль/добу) продемонструвало свою ефективність у зниженні АТ [353, 354, 394], особливо в дорослих з артеріальною гіпертензією [395], у дорослих, які споживають надлишкову кількість натрію та в чорношкірих людей. Як правило, у разі застосуванні 60 ммоль (1380 мг) калію хлориду АТ знижується приблизно на 2 мм рт. ст. і 4–5 мм рт. ст. у дорослих із нормотензією та артеріальною гіпертензією відповідно, хоча реакція АТ може бути вдвічі більшою в людей, які споживають велику кількість натрію [395]. Під час проведеного нещодавно рандомізованого контрольованого дослідження щодо замінників солі й інсульту (Salt Substitution and Stroke Study, SSaSS) було встановлено, що споживання більшої кількості калію як замінника натрію, тобто заміна в солі 25% хлориду натрію хлоридом калію знижує ризик інсульту, захворювання й смерті в пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком, які, до того ж, початково споживали малу кількість калію та велику кількість натрію [392]. Результати нещодавнього мета-аналізу [355] підтверджують правильність цілі для загальної популяції щодо споживання калію, яку міжнародні товариства нещодавно встановили на рівні 90 ммоль/добу (3500 мг/добу). У дослідженнях доповнення раціону калієм здебільшого забезпечували за допомогою призначення таблеток хлориду калію, але подібні результати АТ спостерігалися й у разі внесення змін до дієти [394]. Оскільки збагачені калієм дієти, як правило, є корисними для серця, вони мають перевагу перед таблетованими добавками з калієм. Хорошим джерелом калію в раціоні є фрукти й овочі, а також молочні продукти з низьким вмістом жиру, окремі види риби й м'яса, горіхи та соєві продукти. У 4–5 порціях фруктів і овочів зазвичай міститься від 1500 до > 3000 мг калію. Збільшення обсягів споживання калію можна досягнути за допомогою дотримання відповідної дієти, наприклад дієти DASH, яка характеризується високим вмістом калію.

7.5 Збільшення рівнів щоденної фізичної активності й регулярне виконання фізичних вправ

Гострий пресорний ефект динамічних та ізометричних вправ не є протипоказанням до регулярних фізичних вправ. Під час масштабних епідеміологічних досліджень з урахуванням віку й інших супутніх факторів було отримано узгоджені докази наявності зворотного зв'язку між інцидентністю артеріальної гіпертензії та звичними рівнями фізичної активності, який було оцінено за допомогою анкет або ж іноді за допомогою інтерв'ю [396, 397]. Було виявлено, що зі збільшенням обсягів тижневої фізичної активності на кожні 10 метаболічних еквівалентів завдання (МЕТ)-годин на тиждень (що відповідає рекомендованому рівню фізичної активності в 150 хв на тиждень), ризик розвитку артеріальної гіпертензії зменшується на 6% [396]. Окрім того, результати РКВ неодноразово демонстрували, що структуровані вправи допомагають знизити АТ [346, 356, 359, 398], особливо якщо зосереджуватися на динамічних аеробних вправах [356, 357, 399, 400] та, дещо меншою мірою, на динамічних

силових вправах [358, 401] і статичних ізометричних вправах [402–404]. Зниження АТ були задокументовані незалежно від віку [399, 405], статі [406, 407] чи етнічної належності [399, 408]. У разі виконання аеробних вправ САТ у середньому знижувався приблизно на 2–4 та 5–8 мм рт. ст. у дорослих пацієнтів із нормотензією й гіпертензією відповідно [409]. Що стосується інтенсивності навантажень, для цілей профілактики й лікування артеріальної гіпертензії рекомендовано обирати помірну інтенсивність аеробних вправ (з резервом ЧСС 40–60%) [357], хоча багато пацієнтів з артеріальною гіпертензією належать до осіб старшого віку, мають різноманітні супутні захворювання або обмежений рівень фізичної активності, яку може витримати їхній організм. У цьому контексті варто відзначити, що під час Кокранівського мета-аналізу 73 досліджень було виявлено докази помірної якості, які вказують на те, що сама лише ходьба вже сприяє значущому зниженню АТ [410]. Пацієнтам з артеріальної гіпертензією бажано щодня виконувати комплекс вправ для мінімізації проблеми розвитку гіпотензії після фізичних навантажень [411–413]. Зрештою, регулярні фізична активність і виконання фізичних вправ мають позитивний вплив на багато інших несприятливих наслідків для здоров'я й факторів серцево-судинного ризику, незалежно від віку, статі й категорії АТ [398, 401]. У людей із дуже малорухливим способом життя також були задокументовані зниження АТ і кардіометаболічна користь від фізичної активності низької інтенсивності (протягом 6 хвилин щогодини) [414]. Під час спостережних досліджень були також задокументовані докази того, що фізично активний спосіб життя не лише є заходом профілактики артеріальної гіпертензії та зниження АТ, але й сприяє профілактиці розвитку ССЗ незалежно від рівня АТ [415–419]. Для всіх ступенів інтенсивності фізичної активності спостерігається постійне зниження ризику, причому в людей із найнижчими рівнями активності документують найбільш різке зниження ризику [415, 418].

7.6 Обмеження споживання алкоголю

Під час масштабних спостережних досліджень було задокументовано сильний позитивний лінійний зв'язок між споживанням алкоголю й рівнем АТ [420, 421]. Дані епідеміологічних досліджень значною мірою спираються на рівні споживання алкоголю зі слів самих учасників, які вимірюють його кількістю спожитих порцій алкоголю на день. Зумовлені належністю до певної статі відмінності в метаболізмі алкоголю, зокрема нижчі показники метаболізму першого проходження через печінку в жінок і відмінності в розподілі з огляду на композиційний склад тіла, імовірно, слугують поясненням тому, чому рекомендовані верхні граничні дози чистого алкоголю для чоловіків вищі, аніж для жінок [4]. Це контрастує з тим фактом, що загальний вплив алкоголю на смертність у чоловіків понад учетверо вищий, аніж у жінок [422]. Попередні дані спостережних досліджень вказують на зниження ризику ССЗ, особливо ІХС, за помірного споживання алкоголю, порівняно з результатами людей, які утримуються від вживання алкоголю [423, 424]. Утім, такий потенційний кардіозахисний вплив низького чи помірного споживання алкоголю на ІХС, швидше за все, можна пояснити тим, що відповідні учасники дослідження вели більш здоровий спосіб життя, і такий ефект послаблюється після повного врахування всіх супутніх факторів [425]. Так, результати нещодавніх епідеміологічних і генетичних рандомізованих досліджень із менделівською рандомізацією вказують на постійну нелінійну позитивну залежність між споживанням алкоголю й рівнем АТ [425, 426]. За умови щоденного споживання щонайменше 1–2 порцій алкоголю (щонайменше 10–20 г алкоголю) ризик розвитку артеріальної гіпертензії підвищується як у чоловіків, так і в жінок [427]. Під час важливого мета-аналізу 36 РКВ з охопленням 2865 учасників (серед яких меншу частку, а саме 14%, тобто 401 людину, становили жінки) було виявлено, що обмеження споживання алкоголю, близьке до повного утримання, несло за собою зниження САТ/ДАТ на 3,3/2,0 мм рт. ст. [360]. Такі позитивні результати спостерігалися в межах декількох досліджень, але стосувалися лише людей, які споживали 3 порції алкоголю/добу (що еквівалентно приблизно 42 г алкоголю згідно з визначенням, яке використовується в цих настановах). У людей, які зловживали алкоголем, тобто в людей, які початково споживали 6 порцій алкоголю/добу, а потім зменшували свою дозу алкоголю приблизно на 50%, спостерігався залежний від дози ефект, і їхні САТ/ДАТ

знижувалися приблизно на 5,5/4,0 мм рт. ст. [360]. Крім того, як дані досліджень, так і дані зі спостережної літератури підтверджують, що зловживання алкоголем має гіпертензіогенний ефект [428]. У цьому контексті важливо зауважити, що разом з артеріальною гіпертензією надмірне вживання алкоголю є найважливішим фактором ризику внутрішньочерепного крововиливу [429]. Відповідно, потрібно уникати надмірного (запійного) споживання алкоголю, а пацієнтам із високим ризиком внутрішньочерепної кровотечі потрібно надавати відповідні рекомендації. На жаль, у різних настановах наводять різні рекомендації щодо максимальних доз і визначень порцій алкоголю, а рекомендації щодо максимально допустимих доз алкоголю для обох статей є сумнівними. Утім, як правило, людям, які споживають алкогольні напої, рекомендовано обмежувати споживання алкоголю й уникати щоденного споживання, влаштовуючи «розвантажувальні дні без алкоголю» щотижня, для покращення контролю АТ і загального стану здоров'я [430].

7.7 Відмова від куріння

Тютюнокуріння є найпоширенішою причиною смертей, яким можна було б запобігти. До того ж, відомо, що куріння достовірно підвищує ризик ССЗ [431, 432]. Порівняно з некурцями, у курців часто наявна МАГ, яка проявляється в нормальних офісних значеннях АТ й підвищених значеннях амбулаторного АТ в денний час [433]. Оскільки після викурювання сигарети відбувається активізація симпатичної нервової системи й тривале підвищення АТ (протягом приблизно 30 хв) [434], такі зростання й зниження АТ також призводять до підвищення варіабельності денного АТ [433]. Окрім того, куріння може обмежувати антигіпертензивну дію деяких антигіпертензивних препаратів, наприклад ББ [435]. Тому потрібно збирати детальний анамнез куріння, і курців потрібно заохочувати відмовитися від такої звички. Також необхідно надавати курцям відповідні консультації. Варто також приділяти увагу пасивному курінню, яке пов'язують із підвищенням ризику ССЗ і добового АТ [436]. За умов обмеженості в часі навіть коротке консультування лікаря може давати певні позитивні результати [437], утім, поєднання поведінкової підтримки й фармакотерапії забезпечує вищу ймовірність успіху, аніж проведення лише короткого консультування [438]. Після підвищення інтенсивності такої поведінкової підтримки, яка вимірювалась у кількості візитів, тривалості кожного візиту й тривалості програми, були отримані точкові оцінки, що свідчили про помірне підвищення ймовірності відмови від куріння [438]. За останні десятиліття в контексті глобальної тютюнової епідемії почала швидко набувати популярності така альтернатива традиційному тютюнокурінню, як куріння кальяну [439]. Увагу великої кількості споживачів — як курців, так і некурців — також привернули електронні сигарети [440], які від початку рекламували як засіб, що може допомогти кинути курити. Як показують нещодавні мета-аналізи, ці так звані «безпечніші» альтернативи призводять до гострого підвищення АТ [441, 442], ЧСС та, можливо, до підвищення ризику ССЗ [440, 441, 443]. Результати декількох наявних досліджень також продемонстрували відсутність явної різниці в інцидентності ССЗ серед людей, що курять кальян, та людей, що курять традиційні сигарети [444]. Попри те, що наявні непрямі докази стосовно впливу куріння електронних сигарет і кальяну на серцево-судинну систему поки що базуються переважною мірою на результатах нерандомізованих спостережних досліджень із невеликими розмірами вибірок, помірною загальною якістю та короткотривалим ПС, наявні доказові дані свідчать про те, що ці тютюнові вироби не можна вважати безпечними для серцево-судинної системи [442]. Тому фахівці у сфері охорони здоров'я мають з обережністю ставитися до рекомендування електронних сигарет своїм пацієнтам і населенню загалом.

7.8 Інші харчові втручання

Харчування — важливий фактор впливу на здоров'я судин та АТ. Доведено, що робота над своєю дієтою в цілому, а не лише додавання в раціон окремих харчових продуктів і поживних речовин, має синергічний і кумулятивний вплив на АТ. Найкраще себе зарекомендували такі харчові втручання для зниження АТ, як дієта DASH [366] та середземноморська дієта [445–447], причому саме план харчування DASH демонструє найбільшу ефективність у контексті зниження АТ [347, 366]. Дієта DASH передбачає посилене

споживання цільних злаків, фруктів, овочів і молочних продуктів із низьким вмістом жиру. Її дотримання допомагає збільшити обсяги споживання калію, кальцію, магнію та харчових волокон [351]. Наявні докази високої якості на підтвердження того, що дієта DASH допомагає достовірно знизити САТ і ДАТ, незалежно від статусу щодо артеріальної гіпертензії [347, 366]. Навіть помірне дотримання дієти DASH знижує ризик смерті від усіх і від конкретних причин [448]. Було встановлено, що краще дотримання середземноморської дієти на 10% знижує інцидентність серцево-судинних захворювань і смертність від них [449]. Краще дотримання дієти DASH також сприяє зниженню ризику [448]. Було виявлено, що деякі інші дієти, наприклад вегетаріанська, палеолітична, низьковуглеводна, низькоглікемічна, високобілкова та низькожирова дієти, також допомагають знижувати АТ, але результати проведених досліджень були суперечливими, а якість доказів — низькою [450, 451]. Було задокументовано випадки незначного короткотривалого пресорного впливу кави, але нещодавно отримані дані свідчать про те, що помірне регулярне споживання кави не має негативного впливу на АТ й серцево-судинну систему [452], а споживання кави в гострому експерименті не впливає на передчасні скорочення передсердь [453]. Результати чотирьох спостережних і одного квазіекспериментального досліджень показали, що, залежно від генетичного профілю CYP1A2 людини, високий рівень споживання кофеїну може насправді захищати від артеріальної гіпертензії лише некурців, на відміну від курців [454].

7.9 Покращення управління стресом

Стрес і тривожність призводять до зростання ризику розвитку артеріальної гіпертензії та виникнення серцево-судинних подій [455, 456]. У пацієнтів, що переживають психологічний дистрес, можливі різкі підвищення АТ та його нормалізація після зняття дистресу [456]. З'являється дедалі більше доказів того, що надзвичайно травматичні життєві події підвищують ризик розвитку артеріальної гіпертензії [456–459]. Результати нещодавніх мета-аналізів містять обнадійливі дані щодо здатності втручань зі зниження рівня стресу, що діють на тіло й на розум, не лише боротися зі стресом і перепадами настрою, а й знижувати САТ і ДАТ, хоча якість таких доказів залишається низькою [366, 460]. Медитацію [461, 462] та практики контрольованого дихання, наприклад йогу, вважають найкращими втручаннями зі зниження рівня стресу, які також знижують рівень АТ [366], хоча їхній вплив на АТ є меншим порівняно з впливом основних утручань зі зміни способу життя [366].

7.10 Вплив шуму й забруднення повітря

Вплив навколишнього шуму й забруднення повітря — це два головні фактори ризику, які негативно впливають на серцево-судинну систему, особливо в містах. Обидва з них є стресогенними факторами довкілля, які були визнані факторами ризику підвищення АТ, виникнення повторних випадків артеріальної гіпертензії та розвитку ГУОМ, зокрема збільшення ригідності судин [463]. Забруднення повітря — це вміст у ньому складної суміші газів і твердих частинок, а вплив шуму, як правило, стосується шуму транспорту. Цікаво, що результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ці два фактори мають однакові механістичні шляхи та зрештою можуть призводити до запалення судин та ендотеліальної дисфункції, спричиняючи в такий спосіб підвищення рівня АТ. Додаткові дослідження показали, що усунення впливу забруднення повітря чи шуму допомагає знизити рівень АТ та проміжні показники, що є ланкою причинно-наслідкового ланцюжка [464]. Отже, зниження рівня шуму від транспорту й забруднення повітря є важливими заходами в межах політики у сфері охорони здоров'я як на глобальному, так і на національному рівні, які можуть істотно посприяти покращенню контролю АТ й здоров'я серцево-судинної системи. Можливості усунення шкідливого впливу факторів довкілля на індивідуальному рівні явно обмежені. Утім, пацієнти з артеріальною гіпертензією можуть знижувати вплив забруднення повітря, змінюючи місце, час і види діяльності на відкритому повітрі, вони також можуть спробувати зменшити вплив шуму й забруднення повітря під час перебування в приміщенні.

Втручання зі зміни способу життя

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Дорослим із підвищеним АТ, які мають надмірну вагу або ожиріння, рекомендовано зменшити масу тіла для зниження АТ і покращення серцево-судинних наслідків.	I	A
Раціон має містити переважно овочі, фрукти, боби, горіхи, насіння, рослинну олію, рибу та м'ясо птиці. Потрібно обмежувати споживання жирного м'яса, жирних молочних продуктів, цукру, солодких напоїв і солодощів. Загалом, рекомендовано дотримуватися здорових схем харчування, які містять більшу кількість рослинної їжі та меншу кількість їжі тваринного походження.	I	B
Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які споживають велику кількість натрію (більшості європейців) для зниження рівня АТ та ризику ССЗ рекомендовано вживати замінники солі, у яких NaCl частково заміщують на KCl.	I	A
Дорослим із підвищеним АТ рекомендовано обмежити споживання солі (NaCl) для зниження рівня АТ. Рекомендовано обмежити споживання солі (NaCl) до < 5 г (~2 г натрію) на день.	I	B
Пацієнтам із підвищеним рівнем АТ, за винятком пацієнтів із прогресуючою ХХН, рекомендовано збільшити обсяги споживання калію, переважно за допомогою модифікації харчового раціону.	I	B
Дорослим із підвищеним АТ рекомендовані щоденна фізична активність і структуровані вправи для зниження рівня АТ й покращення профілю серцево-судинного ризику. Рекомендовано приділяти принаймні 150–300 хв на тиждень виконанню аеробних вправ помірної інтенсивності або 75–150 хв. на тиждень виконанню аеробних вправ високої інтенсивності або ж застосовувати еквівалентну комбінацію. Потрібно також обмежити час без руху та доповнювати його динамічними силовими вправами (2–3 рази на тиждень).	I	B
Дорослих чоловіків і жінок із підвищеним рівнем АТ або артеріальною гіпертензією, які споживають алкоголь (≥ 3 порцій алкоголю[a]/добу), потрібно інформувати про те, що обмеження споживання алкоголю, близьке до утримання, сприятиме зниженню рівня АТ.	I	B
Для цілей профілактики ССЗ не рекомендовано вживати алкоголь, оскільки в попередніх дослідженнях, у яких помірне споживання алкоголю пов'язували з нижчим ризиком ССЗ, імовірно, не були враховані інші важливі фактори.	III	B
Рекомендовано уникати надмірного (запійного) споживання алкоголю з метою зниження рівня АТ та ризиків, особливо ризику геморагічного інсульту й передчасної смерті.	III	B
Відмова від куріння, підтримувальна терапія та направлення на програми відмови від куріння є рекомендованими заходами для всіх курців для уникнення підвищення амбулаторного АТ, зниження ризику МАГ та покращення серцево-судинних наслідків.	I	B
Можна розглядати доцільність зниження стресу за допомогою вправ із контрольованим диханням, практик усвідомленості й медитації.	II	C

[a] У довідковій літературі можна знайти різні визначення терміну «порція алкоголю». Це може бути приблизно 350 мл звичайного пива з умістом алкоголю 5% або 150 мл вина з умістом алкоголю 12%.

8. ПЕРЕВАГИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Звісно, покращення чи зміни в способі життя можуть сприяти зниженню рівня АТ і загального серцево-судинного ризику [465], однак пацієнти з артеріальною гіпертензією разом здебільшого потребують медикаментозного антигіпертензивного лікування на додаток до втручань зі зміни способу життя. Результати значної кількості зосереджених на наслідках РКВ підтверджують ефективність профілактики ССЗ за допомогою медикаментозної терапії [466–468]. Мета-аналізи РКВ продемонстрували, що зниження в пацієнтів з артеріальною гіпертензією офісного САТ у середньому на 7 мм рт. ст. супроводжувалося зниженням ризику

головних серцево-судинних подій, як-от інсульт, коронарні події та СН, а також ризику смерті від ССЗ та від усіх причин. Під час РКВ було також продемонстровано захисну дію проти безсимптомного ушкодження серця [466, 467, 469] й нирок [468] та було зібрано докази на підтвердження того, що зниження АТ сприяє профілактиці погіршення когнітивної функції та розвитку деменції [470, 471]. Такий захисний ефект спостерігався незалежно від того, яке місце посідав вихідний рівень АТ в класифікації ступенів артеріальної гіпертензії і яким був рівень ризику розвитку ССЗ, та незалежно від наявності супутніх захворювань (наприклад, цукрового діабету, дисліпідемії та ХХН), віку, статі й етнічної належності. До того ж, продемонстровані в межах більш нещодавніх мета-аналізів клінічні переваги [472] є аналогічними до переваг, які були встановлені під час мета-аналізів більш давніх РКВ, опублікованих у 1994 р. [473]. Це свідчить про те, що користь від антигіпертензивного лікування не послаблюється через часте одночасне призначення пацієнтам із вищим рівнем ризику ліпідознижувальної, антидіабетичної й антитромбоцитарної захисної терапії, що є поширеною практикою в сучасній медицині. Варто зауважити, що користь від застосування антигіпертензивних препаратів часто може перевищувати користь, описану в результатах РКВ, тому що аналізи досліджень зазвичай проводять за принципом охоплення результатів усіх учасників, тобто з урахуванням результатів пацієнтів незалежно від того, чи дотримувалися вони призначеної схеми лікування. Відомо, що в клінічній практиці рівень дотримання призначеної стратегії медикаментозного лікування є недостатнім, але рівень прихильності до лікування учасниками досліджень також далекий від оптимального [474–477]. Це призводить до послаблення захисної дії, оскільки прихильність до лікування тісно пов’язана з користю, яку приносить антигіпертензивне медикаментозне лікування [478, 479]. Зрештою, було задокументовано декілька комплексних аналізів економічної ефективності медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії [480–483], і було досягнуто загального консенсусу щодо того, що лікування артеріальної гіпертензії має високу економічну ефективність, оскільки профілактика значної кількості фатальних і нефатальних подій (останні призводять до госпіталізації, проведення складних медичних утручань і часто стають причиною інвалідності) супроводжується помітним зменшенням витрат на послуги з охорони здоров’я. Витрати можна ефективно знижувати, якщо обирати схеми лікування із класів недорогих лікарських засобів, що майже завжди наявні як генеричні. Подальші рекомендації спираються на отримані під час РКВ докази щодо наслідків. Утім, коли це доцільно, тут також наводяться й інші дані, тому що зосереджені на наслідках РКВ за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією мають деякі серйозні обмеження, які полягають, наприклад, у тому, що наявні дані значною мірою обмежені даними щодо пацієнтів середнього або похилого віку або пацієнтів із вищим рівнем ризику, а тривалість лікування охоплює порівняно короткий період — як правило, 3–5 років. Це означає, що для таких важливих рекомендацій, як рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії в молодих пацієнтів і подальшого проведення втручань зі зниження АТ, завжди потрібна буде екстраполяція, доцільність якої можуть підтверджувати доказові дані з інших джерел. Великі обсяги даних, які зараз збирають у реєстрах національних систем охорони здоров’я, компаніях медичного страхування, базах даних щодо користування послугами з охорони здоров’я, а також під час тривалого ПС у межах РКВ, стають важливим джерелом довгострокової інформації в ширших стратах населення. Отримані із цих джерел доказові дані підтверджують, що користь антигіпертензивного лікування, задокументована під час РКВ, які тривали обмежену кількість років, зберігається ще багато років після завершення таких досліджень.

9. ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

9.1 Чи має рішення щодо початку лікування залежати від загального ризику ССЗ?

У нещодавньому мета-аналізі РКВ було задокументовано, що зниження рівня АТ мало позитивні результати майже в усіх діапазонах АТ [484], водночас у процесі стратифікації даних щодо зниження АТ за рівнем серцево-судинного ризику було виявлено, що відносні зниження рівня ризику були однаковими в різних групах ризику [485, 486], але абсолютні зниження ризику були більшими в пацієнтів із вищим вихідним рівнем серцево-судинного ризику. Такі

дані вважають доказом того, що час початку антигіпертензивного лікування залежить від рівня серцево-судинного ризику, а цільовими пацієнтами потрібно вважати тих, хто перебуває в групі вищого ризику, незалежно від їхнього рівня АТ. У цих настановах не поділяються такі висновки, оскільки є докази того, що, попри те, що порівняно з пацієнтами з низьким ризиком у пацієнтів із високим чи дуже високим серцево-судинним ризиком лікування більшою мірою знижує абсолютний ризик розвитку серцево-судинних наслідків, за вищих рівнів серцево-судинного ризику непропорційно вищим буде й залишковий ризик, якщо його порівнювати з вихідним низьким чи помірним ризиком. Це означає, що в пацієнтів із високим рівнем ризику лікування не забезпечує належного захисту, імовірно, через те, що істотну частку такого високого ризику вже не можна усунути за допомогою лікування [80]. Крім того, у відмові від рекомендування антигіпертензивного лікування за нижчих рівнів ризику, наприклад, у пацієнтів молодшого віку, не враховано, що за таких обставин користь неможливо визначати лише зниженням ризику настання серцево-судинних подій чи смерті. Така користь охоплює і відтермінування чи профілактику безсимптомного чи субклінічного ураження органів і, як наслідок, значною мірою незворотного прогресування до вищих рівнів ризику через кілька років.

Наведені вище дані й міркування підтверджують доцільність початку лікування гіпертензії на більш ранніх етапах життя та проведення лікування, доки рівень серцево-судинного ризику досі є низьким або помірним. Загальний рівень серцево-судинного ризику є клінічно важливою інформацією, і його завжди потрібно визначати, але наявні дані також свідчать про те, що рішення щодо початку антигіпертензивного лікування доцільно ухвалювати з огляду на офісний рівень АТ з урахуванням значень, зазначених у наступних розділах.

9.2 Порогові значення офісного АТ, за яких рекомендовано починати медикаментозне лікування

Усі настанови містять рекомендацію щодо доповнення втручань зі зміни способу життя антигіпертензивним медикаментозним лікуванням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2-го чи 3-го ступеня [4, 32, 487, 488]. У настановах також збігається рекомендація щодо призначення пацієнтам з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня й високим серцево-судинним ризиком як утручань зі зміни способу життя, так і антигіпертензивних препаратів. Раніше призначення антигіпертензивних препаратів пацієнтам з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня й низьким або помірним ризиком (без ССЗ, цукрового діабету, ХХН чи ГУОМ) не вважали доцільним; щодо цієї практики досі тривають суперечки. Така непевність пояснюється тим, що до участі в більшості РКВ переважно залучали пацієнтів з артеріальною гіпертензією щонайменше 2-го ступеня та таких вікових категорій, у яких сам вік уже є фактором, що значно підвищує серцево-судинний ризик [489]. Крім того, під час деяких мета-аналізів РКВ не було виявлено значущого позитивного впливу лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня та низьким серцево-судинним ризиком на їхню серцево-судинну систему [486]. Утім, під час трьох більш нещодавніх мета-аналізів [472, 490, 491] було задокументовано досягнуте завдяки лікуванню значуще зниження частоти серцево-судинних подій і смертей у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня. Авторитетність висновку, отриманого під час двох із цих мета-аналізів [472, 491], послаблює той факт, що значна кількість пацієнтів отримувала антигіпертензивне лікування, а отже, мала вищі початкові рівні АТ, і тому, імовірно, не всі із цих пацієнтів мали артеріальну гіпертензію 1-го ступеня. Окрім того, у декількох пацієнтів був цукровий діабет, тому вони належали до групи високого серцево-судинного ризику. Ситуація була інакшою у третьому мета-аналізі [490], у межах якого в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня й справді низьким рівнем ризику було задокументовано зниження ризику інсульту й ІХС на 31% та зниження САТ приблизно на 7 мм рт. ст. (4 дослідження, 8073 пацієнти). Такі висновки були пізніше підкріплені результатами дослідження HOPE-3 [492], які продемонстрували зниження частоти серйозних несприятливих серцево-судинних наслідків на 27% у разі зниження САТ на 6 мм рт. ст. у підгрупі пацієнтів, більшість (80%) яких не отримувала лікування та які мали

середній рівень серцево-судинного ризику й вихідні значення САТ > 143,5 мм рт. ст. (в середньому 154 мм рт. ст.). З огляду на наведені вище дані рекомендовано разом зі вказівками зі зміни способу життя призначати антигіпертензивне медикаментозне лікування всім пацієнтам з артеріальною гіпертензією, включно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня, незалежно від їхнього рівня серцево-судинного ризику (рис. 9). Утім, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня, за якої АТ більш наближений до нижчої межі, відсутністю ГУОМ і з низьким рівнем серцево-судинного ризику можна розглядати можливість застосування лише модифікації способу життя (див. розділ 7). Тривалість самого втручання зі зміни способу життя може становити декілька місяців (наприклад, 3–6 місяців) і залежить від рівня АТ у діапазоні значень, характерних для артеріальної гіпертензії 1-го ступеня (САТ ближче до 140 мм рт. ст.), можливості впровадження змін у способі життя та передбачуваного дотримання плану змін у способі життя, від чого залежить імовірність досягнення контролю АТ. Якщо впродовж декількох місяців застосування підходу, орієнтованого на зміну способу життя, не буде забезпечено контролю АТ, необхідно буде розпочати медикаментозне лікування.

Порогові значення офісного АТ, за яких рекомендовано починати медикаментозне лікування

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком 18–79 років офісні порогові значення, за яких рекомендовано починати медикаментозне лікування, становлять 140 мм рт. ст. для САТ та/або 90 мм рт. ст. для ДАТ.	I	A
У пацієнтів віком ≥ 80 років офісне порогове значення САТ, за якого рекомендовано починати медикаментозне лікування, становить 160 мм рт. ст.	I	B
Утім, у пацієнтів віком ≥ 80 років може бути доцільним орієнтування і на нижче порогове значення САТ — 140–159 мм рт. ст.	II	C
У пацієнтів зі старечою астенією порогові офісні значення САТ і ДАТ, за яких потрібно починати медикаментозне лікування, визначають індивідуально.	I	C
У дорослих пацієнтів, у яких в анамнезі реєструються ССЗ, переважно ІХС, медикаментозне лікування потрібно починати за високого нормального АТ (САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст.).	I	A

РИСУНОК 9. Діагностика на основі офісних значень АТ і початкового ведення артеріальної гіпертензії.

9.3 Чи потрібно починати антигіпертензивне лікування в пацієнтів із рівнем офісного АТ < 140/90 мм рт. ст.?

У попередніх настановах [4] було рекомендовано уникати призначення антигіпертензивного лікування людям із високим нормальним АТ і низьким рівнем серцево-судинного ризику. Це рішення спиралося на такі дані: (і) усі або велика частка учасників РКВ і мета-аналізів, результати яких вказували на те, що зниження початкового високого нормального АТ сприяло зниженню частоти несприятливих серцево-судинних наслідків, уже отримували антигіпертензивне лікування, і тому їхній початковий рівень АТ був вищим за значення, задокументовані під час досліджень [466]. Така ситуація виникла, наприклад, і в дослідженні SPRINT, у якому вихідний рівень САТ пацієнтів був дещо нижчим за 140 мм рт. ст., причому всі пацієнти застосовували в середньому майже по два антигіпертензивні препарати [97]; (іі) результати дослідження HOPE-3 [492] показали, що антигіпертензивне лікування не знижувало ризику виникнення серцево-судинних подій у людей із низьким або помірним серцево-судинними ризиками та високими нормальними значеннями САТ; та (ііі) результати мета-аналізу 13 РКВ чи даних щодо підгруп пацієнтів-учасників РКВ із низьким чи помірним рівнем серцево-судинного ризику та початковим високим нормальним чи нормальним АТ, стосовно якого вони не отримували лікування, продемонстрували (n =21 128 пацієнтів) відсутність впливу антигіпертензивного лікування на наслідки ССЗ [493]. Ці настанови підтверджують правильність рекомендації щодо недоцільності початку антигіпертензивного медикаментозного лікування в пацієнтів із низьким чи помірним рівнями ризику та з високим нормальним АТ. У таких пацієнтів втручання потрібно обмежувати рекомендаціями щодо ведення здорового способу життя, оскільки це допоможе знизити ризик прогресування розвитку артеріальної гіпертензії та підвищення серцево-судинного ризику. Важливо зауважити, що в рекомендації не призначати медикаментозне лікування людям із високим нормальним АТ і низьким або помірним серцево-судинними ризиком не враховано результатів нещодавнього масштабного мета-аналізу РКВ, зосередженого на індивідуальних особливостях учасників, які свідчать про те, що в межах первинної і вторинної профілактики серцево-судинних ризиків зниження САТ на 5 мм рт. ст. знижувало ризик несприятливих наслідків у пацієнтів із вихідними значеннями САТ у межах майже всього нормального діапазону, зокрема й значеннями САТ < 120 мм рт. ст. [484]. Утім, тлумачення даних цього мета-аналізу становить деякі труднощі з низки різних причин [36]. Наприклад, багато пацієнтів, охоплених цим мета-аналізом, раніше отримували антигіпертензивне медикаментозне лікування, що свідчить про те, що їхній справжній вихідний рівень АТ був вищим за задокументовані рівні. Більше того, під час аналізу даних було виявлено невідповідність результатів різних підгруп: у пацієнтів із вихідним рівнем САТ < 120 мм рт. ст. були задокументовані позитивні результати, чого не можна сказати про деякі підгрупи пацієнтів, у яких рівень САТ був вищим за 120, 130 чи навіть 140 мм рт. ст. Зрештою, під час цього мета-аналізу позитивні результати антигіпертензивного лікування за нормального вихідного рівня АТ були принаймні частково визначені після порівняння пацієнтів, у яких зміна АТ була досягнута завдяки збільшенню інтенсивності лікування, у групі людей із нижчим рівнем АТ, що отримували лікування, та завдяки припиненню лікування, у групі людей із вищим рівнем АТ, що отримували лікування. Є імовірність того, що припинення лікування спричинило повторне підвищення ризику несприятливих наслідків і посилило відмінності в наслідках відносно групи з нижчими значеннями АТ чи призвело до появи таких відмінностей [494, 495].

Рішення щодо призначення лікування можуть різнитися у випадку пацієнтів із високим нормальним АТ і дуже високим рівнем серцево-судинного ризику. Результати мета-аналізу 10 РКВ чи даних підгруп РКВ, що охоплювали людей зі встановленим діагнозом ССЗ (переважно це був інфаркт міокарда) та високим нормальним рівнем АТ, щодо якого вони не отримували лікування (26 863 пацієнти), вказували на те, що зниження САТ на декілька мм рт. ст. супроводжувалося зниженням ризику виникнення інсульту, але не інших серцево-судинних подій [493]. В інших мета-аналізах РКВ у пацієнтів із ІХС в анамнезі та середнім

вихідним САТ 138 мм рт. ст. лікування супроводжувалося зниженням ризику серйозних серцево-судинних подій на 10%, але не подовженням виживаності [472]. Тому можна рекомендувати призначати лікування людям із високим нормальним АТ і діагностованими ССЗ, особливо ІХС, оскільки таке лікування матиме захисний ефект, попри те, що захист поширюватиметься лише на окремі, залежні від АТ наслідки та буде ефективним лише в пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком. Утім, потрібно враховувати, що значна частка таких пацієнтів уже, швидше за все, отримуватиме антигіпертензивне лікування у формі медикаментозної терапії відповідно до настанов (МТВН) (наприклад, інгібітори РАС чи ББ у пацієнтів з ІХС) з огляду на захисні властивості такого лікування, що прямо впливають на серцево-судинні ризики.

9.4 Початок медикаментозного лікування в людей похилого віку

Для цілей цих настанов людьми похилого віку вважають людей віком ≥ 60 чи 65 років [489], хоча зараз на позначення таких людей використовують і інші вікові рамки — ≥ 80 років (див. розділ 15.3.2). Докази того, що у віці ≥ 60 чи 65 років антигіпертензивне лікування дає позитивні результати, є беззаперечними та перевищують за обсягом докази щодо користі лікування в пацієнтів молодшого віку. Упродовж багатьох років пороговим значенням для початку проведення медикаментозних утручань у пацієнтів похилого віку був САТ ≥ 160 мм рт. ст., тому що саме таким був пов'язаний із АТ критерій включення до всіх РКВ за участі людей похилого віку з артеріальною гіпертензією [5]. Інформація щодо користі від лікування в пацієнтів із нижчим рівнем САТ виявилася не надто помічною, тому що охоплювала дані щодо значної кількості пацієнтів, які вже отримували лікування на момент початку дослідження. Утім, нещодавно з'явилися доказові дані щодо пацієнтів похилого віку, які більшою мірою або взагалі не отримували лікування на момент початку дослідження. Згідно з результатами дослідження Thomopoulos *et al.* [489], в учасників трьох масштабних досліджень віком 60–79 років антигіпертензивне лікування супроводжувалося явним зниженням ризику смерті від серцево-судинних причин, серйозних серцево-судинних подій та смерті від усіх причин [489]. Це було підтверджено під час ще двох більш нещодавніх досліджень. У межах дослідження HOPE-3 [492] позитивна дія антигіпертензивного лікування на наслідки ССЗ спостерігалася в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня із середнім віком приблизно 66 років, які здебільшого раніше не отримували лікування. Результати дослідження STEP [496], проведеного серед пацієнтів віком 60–80 років, продемонстрували, що більш інтенсивне антигіпертензивне лікування знижувало ризик серйозних серцево-судинних подій, а позитивні результати для серцево-судинної системи спостерігалися, насамперед, у людей із вихідним САТ > 152 мм рт. ст. та рівнем ризику ≥ 15% за Фремінгемською шкалою. Тому, згідно із цими настановами, у пацієнтів віком ≥ 60 чи 65 років антигіпертензивне медикаментозне лікування рекомендовано починати, якщо САТ становить ≥ 140 мм рт. ст., незалежно від рівня ДАТ. У пацієнтів похилого віку 60–79 років лікування також рекомендовано починати, якщо підвищення САТ супроводжується нормальними чи навіть низькими значеннями ДАТ, оскільки результати зосереджених на наслідках РКВ показали, що для пацієнтів з ІСАГ у цій віковій категорії антигіпертензивне лікування приносить позитивні результати й у випадках, коли ДАТ < 90 чи 80 мм рт. ст. [145, 497, 498]. Це було нещодавно підтверджено під час мета-аналізу п'яти РКВ за участі 15 636 пацієнтів з ІСАГ віком 70–84 роки (із середнім віком 71,5 року), у яких зниження САТ зі 171,3 до 145,2 мм рт. ст. супроводжувалося 30%-вим зниженням ризику серйозних серцево-судинних наслідків порівняно з пацієнтами, що отримували плацебо [144]. Оскільки до участі в дослідженнях ІСАГ допускали лише пацієнтів із мінімальним рівнем САТ 160 мм рт. ст., зрозуміло, що кандидатами на отримання антигіпертензивного лікування були пацієнти з ІСАГ 2-го й 3-го ступенів [497, 498]. Утім, з огляду на значну кількість пацієнтів з ІСАГ чи превалентне підвищення САТ, задокументоване під час більшості РКВ за участі пацієнтів віком 60–79 років із САТ ≥ 140 мм рт. ст. [499], можливий розгляд доцільності призначення лікування пацієнтам з ІСАГ 1-го ступеня. Це підтверджують і результати нещодавнього мета-аналізу 23 РКВ, у яких антигіпертензивне лікування мало позитивні результати в пацієнтів із

середнім віком 67 років, у яких середні вихідні значення САТ і ДАТ були ≥ 140 мм рт. ст. та < 90 мм рт. ст. відповідно [500, 501]. Детальнішу інформацію про антигіпертензивне лікування в разі ІСАГ можна знайти в розділах 14.6 та 15.3.

Доказових даних щодо порогових значень АТ, за яких рекомендовано лікування, значно менше для пацієнтів віком ≥ 80 років, у яких позитивні результати зниження САТ були задокументовані лише в одному спеціальному дослідженні, зосередженому на наслідках, — HYVET [502]. Критерієм включення до цього дослідження був задокументований рівень САТ ≥ 160 мм рт. ст., незалежно від того, чи підвищений був ДАТ. Це означає, що в такому старшому віці призначення антигіпертензивного лікування можна рекомендувати в разі артеріальної гіпертензії 2-го чи 3-го ступенів. Ця рекомендація є застосовною і до пацієнтів віком від 80 років з ІСАГ, оскільки в такому віці селективне чи превалентне підвищення САТ трапляється в більшості пацієнтів, як показало й дослідження HYVET. Утім, попри недоступність безпосередніх даних РКВ, іноді доцільним може бути встановлення й нижчих порогових значень САТ, за яких потрібно починати медикаментозне лікування, наприклад, доцільно було б розглядати й пороговий рівень САТ ≥ 150 мм рт. ст. на основі екстраполяції даних дослідження HYVET, у якому було задокументовано позитивні результати лікування за рівнів САТ < 150/80 мм рт. ст. Крім того, хоча значення АТ, імовірно, були недооцінені, під час піддослідження SPRINT, яке обмежувалося пацієнтами віком 75–84 роки (із середнім віком 80 років), позитивні результати лікування проявлялися в зниженні САТ із початкових значень, що були набагато нижчими за 160 мм рт. ст. [503].

Важлива фінальна рекомендація полягає в продовженні лікування в пацієнтів, які добре переносять таке лікування, у разі досягнення ними віку 80 років, оскільки є докази того, що припинення постійного лікування антигіпертензивними препаратами в пацієнтів з артеріальною гіпертензією на восьмому десятку років спричиняє повторне підвищення ризику негативних наслідків. Приблизно дві третини загальної кількості (3845) пацієнтів, що брали участь у дослідженні HYVET, отримували антигіпертензивне лікування на момент випадкового розподілення пацієнтів на групи, що отримуватимуть активну речовину або плацебо [495]. Отже, значна кількість пацієнтів припинила отримувати лікування, коли їх було випадковим способом відібрано в групу, що мала отримувати плацебо, і в цих пацієнтів спостерігалася явно виражена тенденція до підвищення ризику несприятливих наслідків порівняно з пацієнтами, що отримували лікування. Виняток до рекомендації щодо продовження антигіпертензивного лікування в пацієнтів віком від 80 років становлять пацієнти дуже похилого віку з низькими значеннями САТ (120 мм рт. ст. чи менше) або з важкою ортостатичною гіпотензією, особливо у випадку поліпрагмазії чи високого рівня старечої астенії. У таких випадках потрібно розглядати доцільність поступового зниження інтенсивності медикаментозного лікування, але до остаточного скорочення чи припинення лікування потрібно ставитися з обережністю, тому що досі немає даних щодо ефективності такого рішення.

У цих настановах рішуче підтримується концепція, яка полягає в тому, що вік не має бути перешкодою для отримання антигіпертензивного лікування, на чому ще більше наголошено в розділі, присвяченому артеріальній гіпертензії в людей похилого віку. Утім, тут також зважають на докази того, що антигіпертензивне лікування у людей похилого віку має свої обмеження, які виходять далеко за межі потреби в більшій кількості доказів для вибору найбільш доцільного порогового значення АТ для призначення антигіпертензивного лікування. Одне з обмежень полягає в тому, що вік пацієнтів, які брали участь у дослідженні HYVET, здебільшого наближався до 80 років (середній вік — 83 роки) [502], а отже, даних РКВ щодо користі антигіпертензивного лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком майже або більше ніж 90 років, що стають дедалі більшою групою населення в Європі, наразі немає. Крім того, загальновизнаним є той факт, що доказові дані щодо пацієнтів похилого віку з фізичними чи психічними проявами старечої астенії значно обмежені, а даних щодо пацієнтів, які перебувають у закладах для людей похилого віку, взагалі немає, тому що таких пацієнтів, як правило, не залучають до участі в РКВ. Тому наведені вище рекомендації

переважною мірою стосуються незалежних людей похилого віку в порівняно хорошій формі. Дані, отримані під час декількох спостережних досліджень, вказують на зворотну залежність між САТ і рівнями смертності/захворюваності серед пацієнтів дуже похилого віку зі старечою астенією, особливо серед тих, які отримують антигіпертензивне лікування [504–511]. Утім, в одному з таких досліджень було задокументовано зниження рівнів смертності за кращого дотримання схем антигіпертензивного медикаментозного лікування, зокрема в підгрупі пацієнтів, у яких низка супутніх захворювань та велика кількість госпіталізацій в анамнезі за 6 років призвели до підвищення ризику смерті приблизно до 70%. Це також слугувало аргументом на користь призначення статинів людям віком від 85 років, серед яких рівень смертності перевищував 80%. Маючи обмеження, що стосуються їхнього спостережного характеру, ці дослідження також вказують на те, що антигіпертензивне й інше медикаментозне лікування, спрямоване на захворювання серцево-судинної системи, може мати захисну дію і в пацієнтів похилого віку зі значно вираженою старечою астенією [512, 513]. Утім, для отримання надійних доказів щодо захисної дії антигіпертензивного лікування та доцільних порогових (і цільових) значень АТ для лікування потрібно провести РКВ, які будуть зосереджені виключно на пацієнтах похилого віку зі старечою астенією.

10. ЦІЛЬОВІ РІВНІ ОФІСНОГО АТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ

10.1 Цільові рівні офісного АТ для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією

З огляду на дані РКВ, а також мета-аналізи та ретроспективні аналізи цих даних, у настановах ЄТК/ESH 2018 р. рекомендовано, що першою ціллю антигіпертензивного лікування у всіх пацієнтів має бути зниження АТ до < 140/90 мм рт. ст. Якщо медикаментозне лікування добре переноситься, цільовими показниками АТ мають бути 130/80 мм рт. ст. або нижчі показники, із застереженням, що за деяких клінічних станів (напр., ХХН) докази щодо такого нижчого цільового рівня АТ є невизначеними. Крім того, було рекомендовано в жодному разі не ставити за мету зниження АТ до рівня < 120/70 мм рт. ст. через відсутність узгоджених доказів того, що це має додатковий захисний ефект, ризик завдання шкоди та підвищений ризик побічних ефектів, що призводять до припинення лікування та повторного збільшення частоти подій. За результатами великого популяційного дослідження, проведеного на півночі Італії, припинення вживання антигіпертензивних препаратів на кілька місяців було пов’язане зі збільшенням частоти госпіталізації у зв’язку з ІХС, інсультом та СН майже на 40% порівняно з пацієнтами, які продовжували лікування [514]. За винятком випробування STEP [496], з моменту виходу настанов 2018 р. не було опубліковано даних жодного нового випробування щодо цільового рівня АТ, але це питання додатково вивчалося в межах двох Кокранівських мета-аналізів РКВ і великого мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів [484]. Під час першого Кокранівського мета-аналізу [515] проводилося оцінювання того, чи пов’язане встановлення цільового рівня АТ < 135/85 мм рт. ст. зі зниженням смертності та захворюваності порівняно зі стандартними цільовими рівнями АТ, тобто < 140/90 мм рт. ст., у досить загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Аналіз охоплював 11 РКВ за участю 38 688 пацієнтів із середньою тривалістю ПС 3,7 року. Пацієнти, рандомізовані до групи з нижчим цільовим рівнем, досягли середніх значень САТ/ДАТ 122,8/82,0 мм рт. ст., водночас у групі зі стандартним цільовим рівнем відповідні показники становили 135,0/85,0 мм рт. ст. Автори дійшли висновку, що користь від спроб досягти нижчого цільового рівня АТ не переважає шкоду, пов’язану з таким втручанням, оскільки кількість пацієнтів, яким необхідно знизити АТ до нижчого цільового рівня, щоб отримати користь для одного пацієнта, коливається від 167 до 250, а відповідна кількість пацієнтів для заподіяння шкоди становить 37 [515]. Однак результати цього мета-аналізу можна критикувати, оскільки нижчий цільовий рівень АТ був певною мірою довільним (у жодному великому випробуванні не порівнювалися цільові рівні < 140/90 і < 135/85 мм рт. ст.), а метою його вибору було підвищення невеликої кількості випробувань, охоплюваних метааналізом. Крім того, досягнутий рівень САТ у пацієнтів, рандомізованих до групи з нижчим цільовим рівнем, становив < 123 мм рт. ст., із чого можна зробити висновок радше проти цільового рівня САТ < 120 мм рт. ст., ніж проти

цільового рівня САТ < 135 мм рт. ст. Насамкінець, одним з охоплених мета-аналізом випробувань було випробування SPRINT [97], тобто в значної частки пацієнтів дані про АТ були отримані методом вимірювання АТ без нагляду, що, імовірно, призвело до нижчих значень АТ, ніж значення, що були отримані в усіх інших випробуваннях [516]. Про подібний брак клінічної користі зниження цільового рівня САТ було повідомлено в межах другого Кокранівського мета-аналізу, який проводився серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ССЗ в анамнезі [517]. Однак кількість випробувань і пацієнтів у ньому була меншою, ніж у першому мета-аналізі; кілька великих випробувань щодо вторинної профілактики не були охоплені, а для охоплених випробувань було виявлено високий ризик систематичної помилки, пов'язаної з відмінностями між групами, та якість досліджень була оцінена як низька. Натомість, результати третього мета-аналізу відрізнялися: за його результатами, зниження САТ на 5 мм рт. ст. пов'язане зі зменшенням частоти наслідків у пацієнтів, які раніше мали та не мали ССЗ, у яких вихідний рівень АТ коливався від > 170 до < 120, що означає, що захисна роль зниження АТ була виявлена навіть у разі цільового значення САТ < 115 мм рт. ст. [484]. На додаток до проблем цього мета-аналізу, обговорених у розділі 9.3, дані пацієнтів із вихідним рівнем САТ < 120 мм рт. ст. становили менше ніж 2% від загальної бази даних та охоплювали дані дослідження SPRINT, у якому значення АТ, імовірно, були заниженими [36].

Отже, інформація про цільові рівні САТ і ДАТ для медикаментозного лікування все ще значною мірою ґрунтується на результатах двох великих мета-аналізів РКВ, згаданих у настановах ЄТК/ESH 2018 р. [466, 518]. В обох мета-аналізах було зроблено висновок, що частота фатальних серцево-судинних наслідків, нефатальних серцево-судинних наслідків і смертності від усіх причин знижується за значень САТ 130–139 мм рт. ст. під час лікування порівняно зі значенням САТ ≥140 мм рт. ст. під час лікування, але в разі зниження САТ до значень діапазону 120–129 мм рт. ст. спостерігається подальша додаткова користь. У результаті стратифікації РКВ за досягнутим рівнем ДАТ також було виявлено додаткове зниження частоти серцево-судинних наслідків усіх типів і смертності за значень ДАТ < 80 мм рт. ст. порівняно з рівнями 80–89 мм рт. ст. і 90 мм рт. ст. Така тенденція спостерігалася також у пацієнтів віком від 65 років [489]. Користь інтенсивного зниження АТ спостерігалася в пацієнтів з усіма рівнями ризику, зокрема в пацієнтів із наявними ССЗ, цукровим діабетом і ХХН та без них. Двома важливими висновками одного з двох мета-аналізів було також те, що в абсолютних значеннях додаткова користь зниження АТ в розрізі наслідків поступово зменшувалася зі зниженням цільового рівня АТ. Крім того, частота повного припинення лікування (через побічні ефекти, пов'язані з лікуванням) різко зростала в пацієнтів, для яких було встановлено ціль поступового зниження показників АТ. Цей висновок узгоджується з набагато більшою інцидентністю побічних ефектів із боку нирок та інших основних побічних ефектів, зареєстрованих за нижчих рівнів АТ у кількох великих випробуваннях. Із зазначених причин у цих настановах рекомендованим цільовим рівнем САТ для більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією є < 140 мм рт. ст. На відміну від настанов ЄТК/ESH 2018 р. [4], рекомендованим цільовим рівнем ДАТ є < 80 мм рт. ст., оскільки ДАТ зазвичай становить < 80 мм рт. ст. за САТ < 140 мм рт. ст., за винятком ізольованої діастолічної артеріальної гіпертензії (див. розділ 14.7).

Однак, попри меншу додаткову користь, потрібно докладати зусиль для досягнення діапазону САТ 120–129 мм рт. ст., але лише за умови хорошої переносимості лікування, щоб уникнути ризику припинення лікування через несприятливі події, які можуть частково або повністю нівелювати додаткове зниження частоти серцево-судинних наслідків. Потрібно також звернути увагу на той факт, що немає доказів переваг нижчого цільового рівня АТ або наявні докази не є однозначними в низці клінічно значущих підгруп пацієнтів. Ці питання обговорюватимуться в розділах, присвячених конкретним станам.

10.2 Цільові рівні офісного та домашнього й амбулаторного АТ

Суттєвою прогалиною в дослідженнях щодо артеріальної гіпертензії є те, що в жодному РКВ, зосередженому на наслідках, не використовували ДМАТ або АМАТ для визначення лікування артеріальної гіпертензії. Одна зі спроб дослідити це питання була зроблена понад

20 років тому в невеликому РКВ, за результатами якого не було виявлено значущої різниці в кількості серцево-судинних подій, зареєстрованих протягом ПС, що тривало декілька років, у пацієнтів, які отримували лікування на основі показників АМАТ та офісного АТ, хоча, зважаючи на їх загальну кількість (*n*=25), дані не є переконливими [519]. Інша майже одночасна спроба не була зосереджена на серцево-судинних подіях, але за її результатами було виявлено, що протягом 1 року антигіпертензивного лікування зниження рівня добового АТ було пов'язане з більш ефективним регресом ГЛШ, ніж зниження рівня офісного АТ, а зниження рівня домашнього АТ мало проміжний сприятливий ефект [520]. Отже, хоча ДМАТ й АМАТ виявилися прогностично більш чутливими та мали додатковий вплив на прогностичну цінність офісного АТ [128, 521], немає інформації про те, (i) чи має визначення антигіпертензивного лікування на основі ДМАТ або АМАТ більший захисний ефект, ніж визначення лікування на основі офісного АТ; та (ii) якими є оптимальні цільові рівні ДМАТ і АМАТ для лікування. Як згадувалося в розділах 4.7 і 4.8, на сьогодні такі цільові рівні опосередковано визначаються на основі середнього АТ за 24 години, який відповідає цільовому офісному АТ < 130/80 мм рт. ст., що, на жаль, має суттєві обмеження. Однак, у цьому контексті заведено вважати, що різниця між офісним АТ і показником ДМАТ або середнім АТ за 24 години зменшується зі зниженням офісного АТ. Це означає, що різниця між офісним і позаофісним АТ значно менш виражена під час лікування, ніж за його відсутності, особливо якщо лікування забезпечує досягнення значень офісного АТ, наближених до цільових. На певному значенні офісний і позаофісний АТ збігаються, але це значення варіюється в різних дослідженнях, хоча для офісного та добового САТ (щодо якого доступно більше даних) воно, імовірно, становить приблизно 120 мм рт. ст. [522].

10.3 Час контролю АТ та час у терапевтичному діапазоні

У РКВ досягнутий цільовий рівень АТ зазвичай визначається як середнє значення АТ протягом періоду лікування. Утім, тепер зрозуміло, що це призводить до надмірного спрощення взаємозв'язку між зниженням АТ та наслідками захворювання. Під час ретроспективних аналізів або вторинних аналізів у межах декількох РКВ, як-от VALUE, було виявлено, що в пацієнтів із високим ризиком, які досягли контролю АТ раніше (протягом 6 місяців [523] і навіть протягом 1 місяця [524]), ризик наслідків був нижчим, ніж у пацієнтів, у яких контроль АТ був досягнутий пізніше. Крім того, під час ретроспективних аналізів великих РКВ серед пацієнтів із високим ризиком або великих спостережних досліджень був задокументований узгоджений результат: що більший відсоток візитів, під час яких АТ був контрольованим, то нижчий ризик наслідків, незалежно від середнього АТ упродовж усього періоду лікування [183, 185, 525]. Подібні спостереження нещодавно були проведені серед пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, які отримували лікування методом ниркової денервації (НДН) [191], та в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, у яких відповідно рахували кількість візитів, під час яких АТ був у межах цільового діапазону АТ, та співвідношення між кількістю візитів із контрольованим АТ і загальною кількістю доступних візитів [190]. Ці дані підкреслюють важливість уникнення тривалого періоду титрування, протягом якого АТ пацієнтів залишається неконтрольованим, особливо якщо вони належать до категорії високого серцево-судинного ризику, що свідчить на користь рекомендації про початок лікування двома препаратами (див. розділ 11). Якщо припустити, що неконтрольований АТ під час певного візиту відображає неконтрольований АТ протягом попереднього інтервалу між візитами, дані також переконливо вказують на важливість забезпечення постійного контролю АТ лікарем під час візитів та уникнення розгляду високого АТ під час одного візиту як просто випадкового результату. Обмеження даних про наслідки на основі середніх значень АТ під час лікування вказують на те, що в майбутніх дослідженнях артеріальної гіпертензії потрібно розглянути доцільність аналізу контролю АТ із часом.

10.4 Залишковий ризик

Хоча ефективне антигіпертензивне лікування суттєво знижує частоту пов'язаних з артеріальною гіпертензією наслідків, воно не знижує серцево-судинний ризик у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування, до рівня людей із нормотензією, якщо

проводити порівняння за віком, статтю та етнічною належністю. Іншими словами, навіть коли лікування допомагає досягти цільового показника АТ, який, як вважається, забезпечує максимальний захист серцево-судинної системи, серцево-судинний ризик не нормалізується, а перевищення ризику називається «залишковим ризиком» [526–528]. Розмір залишкового ризику в різних дослідженнях варіюється, але було виявлено, що він є постійним у межах ПС тривалістю приблизно 20 років [528, 529]. Залишковий ризик може бути зумовлений значною кількістю факторів; деякі з них усе ще залишаються гіпотетичними, а інші підтверджені доказами, та для них можна розглядати доцільність терапевтичних утручань. Є ймовірність того, що генетичний компонент артеріальної гіпертензії містить частку незворотного ризику. Також можливо, що часткова незворотність ризику спричинена пізнім лікуванням, тобто втручанням, проведеним тоді, коли ризик є надто високим [485], а зміни структури та функції серцево-судинної системи є принаймні частково незворотними. З іншого боку, у дослідженнях, проведених за останні кілька десятиліть, були отримані докази того, що в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування, контроль супутніх факторів серцево-судинного ризику є низьким [530– 532], що має очевидний несприятливий вплив на загальний серцево-судинний ризик. Крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією серцево-судинний ризик залежить від аспектів АТ, які є набагато складнішими, ніж усереднений показник офісного АТ за кілька років лікування. В окремих пацієнтів оптимальний цільовий рівень офісного АТ може відхилятися від середніх значень, зареєстрованих у випробуваннях, а залишковий ризик може бути спричиненим нездатністю очевидно ефективного антигіпертензивного лікування знизити підвищену добову варіабельність АТ, яка є характерною для артеріальної гіпертензії та негативно впливає на профіль серцево-судинного ризику [180]. Також можливе співіснування контролю офісного АТ із недосконалим контролем прогностично значущих реальних середніх значень і піків АТ (див. розділи 4.7 і 4.8). У цьому контексті протягом останніх років за результатами спостереження був зроблений цікавий висновок, що в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування, ризик серцево-судинних подій залежить від часу, протягом якого АТ є контрольованим, незалежно від середнього значення АТ впродовж усього періоду лікування (див. розділ 10.3). Під час ретроспективного аналізу досліджень OnTarget-Transcend було виявлено, що більша міжвізитна варіабельність АТ (яка відображає ступінь нестабільності АТ у різні періоди лікування [188]) підвищує ризик виникнення подій у разі її врахування додатково до середнього АТ під час лікування [189]. Отже, окрім покращення контролю супутніх факторів ризику, ще одним важливим практичним втручанням для боротьби із залишковим ризиком може бути оцінювання стабільності контролю АТ під час ПС, можливо, завдяки широкому використанню ДМАТ.

10.5 Виклики, пов’язані з доказовими даними щодо цільових рівнів АТ

Рекомендувати в настановах цільові рівні АТ, яких необхідно досягти за допомогою лікування, є складним завданням. По-перше, рекомендації щодо оптимальних (тобто таких, що забезпечують найбільший захист) цільових рівнів АТ можуть відрізнятися в різних настановах, а часто й у тих самих настановах, які оновлюються з інтервалом у кілька років, попри незначне супутнє збільшення кількості наявних доказів. Це пов’язано з обмеженою узгодженістю наявних даних, прикладом чого є те, що додаткова користь від зниження САТ до < 130 мм рт. ст., продемонстрована в межах деяких РКВ і метааналізів, не була чітко виявлена в інших великих випробуваннях. По-друге, як зазначено в цих настановах (розділи щодо конкретних станів), докази щодо оптимальних цільових рівнів АТ не завжди є однозначними або однаково переконливими для всіх клінічних підгруп пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Прикладом можуть слугувати пацієнти з ГЛШ, що є досить поширеним станом серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Під час реального дослідження, проведеного серед великої популяції в Кореї, було виявлено нижчий ризик серцево-судинних наслідків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ГЛШ на ЕКГ, у яких САТ був знижений до < 130 або навіть < 120 мм рт. ст., порівняно з пацієнтами з вищими показниками САТ під час лікування [533]. На противагу цим даним, у дослідженні LIFE у пацієнтів із ГЛШ на ЕКГ смертність від усіх

причин зростала за рівнів САТ під час лікування < 130 мм рт. ст. [534] порівняно з пацієнтами, які мали середній САТ під час лікування > 130 мм рт. ст. Аналогічно, під час ретроспективного аналізу даних популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією з категорії високого ризику, що брали участь у випробуванні VALUE [524], було виявлено, що смертність від захворювань серця та від усіх причин була вищою в групі, яка мала ГЛШ на ЕКГ і досягла рівня САТ у середньому < 130 мм рт. ст., на відміну від пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ГЛШ, у яких зниження САТ < 130 мм рт. ст. забезпечувало захисний ефект [535, 536]. Патофізіологічно це можна пояснити вищим споживанням кисню, пов'язаним зі збільшеною МЛШ, а також дегенеративними змінами мікроциркуляції, які супроводжують гіпертрофію міокарда, — обидва фактори роблять його більш чутливим до зниження перфузійного тиску. Під час невеликого старого механістичного дослідження [537] поступове зниження ДАТ приблизно до 70 мм рт. ст. (інфузії нітропрусиду, вимірювання внутрішньоартеріального тиску) не впливало на коронарний кровообіг (вимірювання в коронарному синусі методом термодилюції) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ГЛШ, а в пацієнтів із ГЛШ коронарний кровообіг різко знижувався в разі зниження ДАТ до рівня менше ніж 90 мм рт. ст. Насамкінець, результати ретроспективних аналізів РКВ часто демонстрували підвищений ризик наслідків у загальній популяції випробування або в зазвичай обмеженої кількості пацієнтів, які отримували інтенсивне антигіпертензивне лікування, тобто залежність між показниками АТ і частотою наслідків, зображувану J-подібною кривою. Хоча спостережний характер ретроспективного підходу до аналізу не дає змоги встановити, чи спричинений підвищений ризик, який спостерігається за нижчих значень АТ, гіпоперфузією життєво важливих органів або ж початково високим ризиком або старечою астенією [538], це свідчить про те, що пацієнти з артеріальною гіпертензією можуть мати різну відповідь на лікування за однакового цільового рівня АТ. У майбутніх дослідженнях потрібно розширити знання про оптимальний цільовий рівень АТ для лікування в різних клінічних підгрупах і спробувати уточнити фактори та механізми можливої гетерогенності (рис. 10).

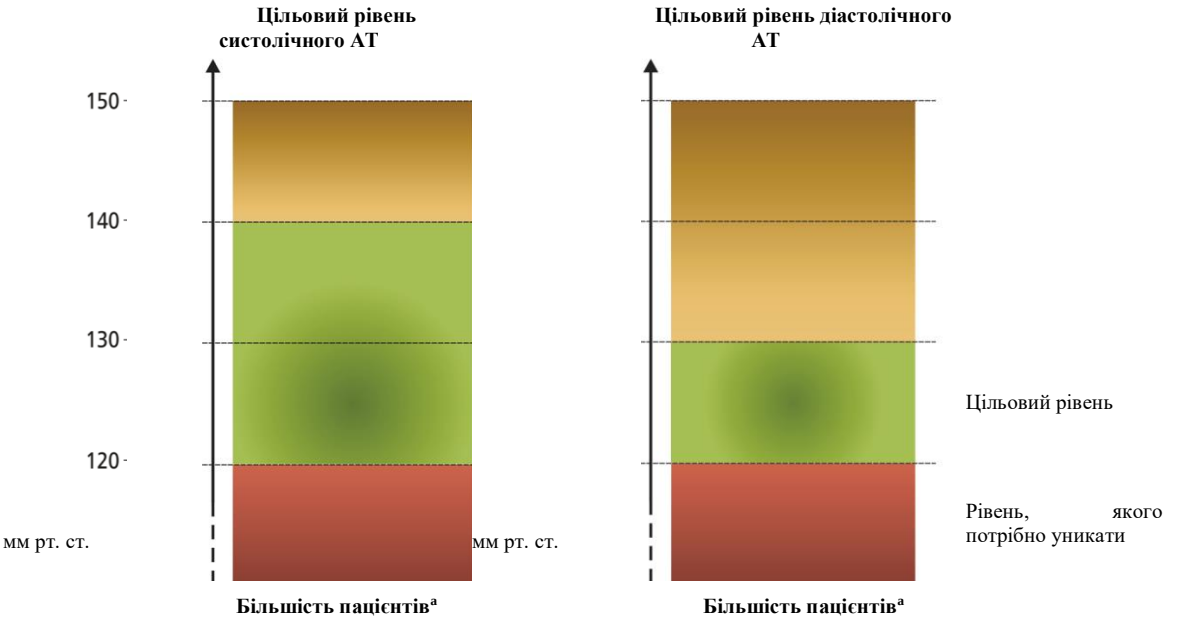


РИСУНОК 10. Цільові рівні офісного АТ для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

[a] Першою ціллю антигіпертензивного лікування в більшості пацієнтів має бути зниження АТ до <140/80 мм рт. ст., оскільки на такий рівень припадає основна частина захисного ефекту зниження АТ.

[a] Якщо медикаментозне лікування добре переноситься, у більшості пацієнтів віком до 79 років рівень САТ потрібно знижувати до 130 мм рт. ст. або нижче.

[a] Попри меншу додаткову користь, у пацієнтів віком до 79 років потрібно докладати зусиль для досягнення діапазону АТ 120–129/70–79 мм рт. ст., але лише за умови хорошої переносимості лікування. Немає доказів переваг такого нижчого цільового діапазону АТ або наявні докази не є однозначними в низці клінічно значущих

підгруп пацієнтів (напр., пацієнтів із ГЛШ, ХХН або ІСАГ). Ці питання обговорюються в розділах, присвячених конкретним станам (див. розділи 17–20).

[a] У пацієнтів віком від 80 років, які не мають старечої астенії, першочерговим завданням антигіпертензивного лікування є зниження АТ до рівня нижче ніж 150 мм рт. ст. Однак цільовий діапазон САТ 130–139 мм рт. ст. може бути розглянутий, якщо лікування добре переноситься.

[a] У пацієнтів зі значно вираженою старечою астенією цілі лікування потрібно визначати індивідуально.

Цільові рівні офісного АТ для медикаментозного лікування

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Пацієнти віком від 18 до 64 років		
Ціллю є зниження офісного АТ до < 130/80 мм рт. ст.	I	A
Пацієнти віком від 65 до 79 років		
Першочерговою ціллю лікування є зниження АТ до < 140/80 мм рт. ст.	I	A
Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження АТ до рівня менше ніж 130/80 мм рт. ст.	II	B
Пацієнти віком від 65 до 79 років з ІСАГ		
Першочерговою ціллю лікування є зниження САТ до діапазону 140–150 мм рт. ст.	I	A
Утім, якщо лікування добре переноситься, потрібно розглянути доцільність зниження офісного САТ до діапазону 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.	I	B
Пацієнти віком ≥ 80 років		
Рівень офісного САТ потрібно знижувати до 140–150 мм рт. ст.	I	A
Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження офісного САТ до 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.	II	B
Додаткові рекомендації з питань безпеки		
У пацієнтів зі старечою астенією цільові рівні САТ і ДАТ для лікування потрібно визначати індивідуально.	I	C
Під час медикаментозного лікування не потрібно активно намагатися досягти офісного САТ нижче ніж 120 мм рт. ст. або ДАТ нижче ніж 70 мм рт. ст.	III	C
Однак у пацієнтів із низьким офісним ДАТ, тобто з показником ДАТ нижче ніж 70 мм рт. ст., САТ потрібно знижувати, хоча і з обережністю, якщо рівень САТ під час лікування все ще значно перевищує цільові значення.	II	C
У випадку пацієнтів віком від 80 років із низьким САТ (< 120 мм рт. ст.) або з вираженою ортостатичною гіпотензією чи високим рівнем старечої астенії можна розглядати доцільність деескалації лікування.	II	C

11. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ ТА ЛІКУВАННЯ

У настановах ЄТК/ESH 2018 р. [4] п’ять основних класів препаратів, а саме ІАПФ, БРА, БКК, тіазидні/тіазидоподібні діуретики та ББ, рекомендовані як препарати першого ряду для лікування артеріальної гіпертензії. Однак рекомендації містили два конкретні вагові коефіцієнти в межах цієї групи класів препаратів. По-перше, застосування інгібітора РАС (ІАПФ або БРА) за відсутності протипоказань розглядалося як звичайний компонент загальної стратегії комбінованого лікування; по-друге, використання ББ обмежувалося конкретними клінічними станами або ситуаціями. Вибір цих п’яти класів препаратів ґрунтувався на зазначених нижче критеріях.

1. Доведена здатність знижувати АТ за їх використання як монотерапії.
2. Докази, отримані в РКВ, свідчать про те, що вони знижують захворюваність і смертність.
3. Сприятливий профіль переносимості та безпечності.

На основі даних РКВ та проведених на їхній основі метааналізів [539–541] у настановах 2018 р. було зроблено висновок, що всі згадані вище класи препаратів відповідають необхідним критеріям, тобто вони: (i) ефективно знижують САТ і ДАТ; (ii) знижують частоту основних конкретних наслідків, пов’язаних з артеріальною гіпертензією, порівняно з плацебо;

та (iii) мають загалом подібний або лише трохи відмінний вплив на комбінований ризик основних серцево-судинних наслідків і смертності в разі їх призначення як початкового етапу лікування, хоча і з деякими відмінностями для деяких наслідків, викликаних конкретними причинами (слабша профілактика інсульту в разі застосування ББ та ІАПФ, слабша профілактика СН у разі застосування БКК і сильніша профілактика СН у разі застосування тіазидних діуретиків) [539]. Додаткові міркування: (iv) зниження частоти подій, по суті, пов'язане зі зниженням рівня АТ як таким, а не з конкретними властивостями препаратів, а це означає, що чим більше варіантів препаратів, тим більша можливість адаптувати ефективне антигіпертензивне лікування до індивідуальних характеристик пацієнта; (v) антигіпертензивний ефект цих п'яти класів препаратів поширюється на результати АМАТ та ДМАТ; (vi) здатність до зниження АТ і захисний ефект цих препаратів поширюються на використання в комбінації з іншими препаратами, як було продемонстровано в РКВ, у яких антигіпертензивне лікування кількома препаратами було пов'язане зі зниженням частоти серцево-судинних наслідків; (vii) побічні ефекти класів препаратів значною мірою пов'язані з дозами, що застосовуються, та відмінності між класами мінімізуються в разі застосування нижчих доз у межах комбінованого лікування. Ці настанови підтримують такі міркування та рекомендації, як і другорядне місце, відведене іншим антигіпертензивним препаратам (альфа-блокаторам, препаратам із центральним механізмом дії і АМР), оскільки такі препарати є менш широко дослідженими в РКВ, зосереджених на наслідках, або, як відомо, пов'язані з вищим ризиком побічних ефектів. Ці препарати можуть бути корисним доповненням до основного арсеналу антигіпертензивних препаратів у деяких конкретних випадках, або якщо контролю АТ не вдається досягнути за допомогою різних комбінацій основних класів препаратів.

Крім того, згадуються нові класи препаратів, як-от інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2) і нестероїдні АМР, що стали доступними та виявляють антигіпертензивні ефекти. Ці ефекти можуть бути менш вираженими, ніж у класичних антигіпертензивних препаратів [542], але на сьогодні є переконливі докази РКВ щодо того, що вони зменшують частоту подій із боку серцево-судинної системи та нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та — у випадку ІНЗКТГ2 — також у пацієнтів без цукрового діабету [543–547]. Також обговорюються нові критерії ефективності препаратів, як-от докази відмінностей у показниках безперервності лікування та припинення лікування між основними класами препаратів і навіть між препаратами чи комбінаціями препаратів у межах певного класу [548]. Це має клінічну значущість, оскільки припинення антигіпертензивного лікування призводить до збільшення частоти серцево-судинних наслідків. Точне та правильне призначення препаратів у разі задокументованого серцево-судинного захворювання або інших медичних станів є одним із найважливіших рішень, які можуть бути ухвалені лікарями для підтримання або покращення прихильності до призначених препаратів і безперервності їх вживання (див. розділ 21). Короткий огляд основних класів препаратів і додаткових класів препаратів для зниження АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією наведений на рис. 11.

Переконливі або можливі протипоказання для вибору класів препаратів підсумовані в таблиці 15.

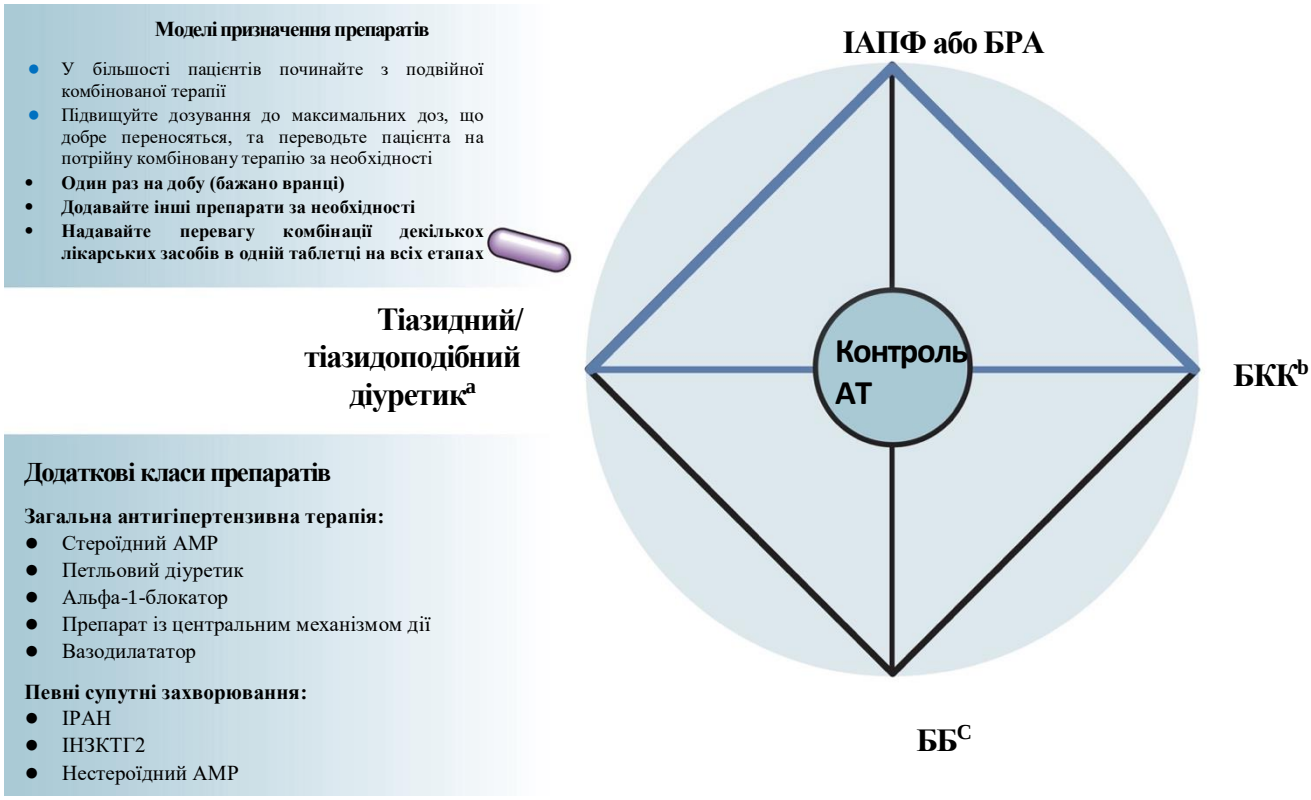


РИСУНОК 11. Класи препаратів для антигіпертензивної терапії. (a) Використання діуретиків: Розглядайте доцільність переходу на петльовий діуретик, якщо рШКФ становить від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2. Якщо рШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м^2, застосовуйте петльовий діуретик. (b) НДГП-БКК не потрібно комбінувати з ББ. (c) ББ потрібно застосовувати як МТВН або розглядати доцільність їх застосування за деяких інших станів (таблиця 16). Починайте з подвійної комбінованої терапії, що охоплює блокатор РАС (ІАПФ або БРА) та тіазидний/тіазидоподібний діуретик або БКК (зображено товстими синіми лініями). Потрійна терапія передбачає комбінацію трьох класів, як зображено синіми лініями.

ТАБЛИЦЯ 15. Переконливі протипоказання та стани, що вимагають обережного використання антигіпертензивних препаратів

Клас препарату	Протипоказання	Категорії пацієнтів, у яких використовують обережно
ІАПФ	• Вагітність • Жінки, які планують вагітність • Ангіоневротичний набряк в анамнезі • Тяжка гіперкаліємія (напр., рівень калію > 5,5 ммоль/л) • Двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз єдиної (функціональної) нирки	• Жінки репродуктивного віку без надійної контрацепції
БРА	• Вагітність • Жінки, які планують вагітність • Тяжка гіперкаліємія (напр., рівень калію > 5,5 ммоль/л) • Двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз єдиної (функціональної) нирки	• Жінки репродуктивного віку без надійної контрацепції
Бета-блокатор	• Тяжка бронхіальна астма • Будь-яка синоатріальна або атріовентрикулярна (АВ) блокада високого ступеня • Брадикардія (напр., частота серцевих скорочень < 60 уд/хв)	• Бронхіальна астма • Порушення толерантності до вуглеводів • Спортсмени та фізично активні пацієнти
Дигідропіридинові БКК (ДГП-БКК)		• Тахіаритмія

		• Серцева недостатність (СН зі зниженою ФВ, клас III або IV) • Наявний значний набряк ніг
НДГП-БКК (верапаміл, дилтіазем)	• Будь-яка синоатріальна або АВ-блокада високого ступеня • Тяжка дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ < 40%), СН зі зниженою ФВ • Брадикардія (напр., частота серцевих скорочень < 60 уд/хв) • Супутнє застосування препаратів, для яких характерні значущі взаємодії між лікарськими засобами, опосередковані Р-глікопротеїном (P-gp) або CYP3A4	• Закреп
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики	• Гіпонатріємія • ХХН унаслідок обструктивної уропатії • Алергія на сульфаніламіди	• Подагра • Порушення толерантності до вуглеводів • Вагітність • Гіперкальціємія • Гіпокаліємія • Пацієнти з раком та метастазами в кістки
АМР	• Тяжка гіперкаліємія (напр., рівень калію > 5,5 ммоль/л) • рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2	• Супутнє застосування препаратів, для яких характерні значущі взаємодії між лікарськими засобами, опосередковані P-gp або CYP3A4 (для еплеренону)

11.1 Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС)

11.1.1 Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІАПФ є одним із найпоширеніших класів антигіпертензивних препаратів. Завдяки тому, що вони стали доступними в давніший період часу, та, отже, більш ранньому оцінюванню порівняно з плацебо в РКВ, зосереджених на наслідках, знання про ІАПФ ґрунтуються на великій кількості даних РКВ, особливо серед пацієнтів із СН, ІХС і високим серцево-судинним ризиком [549–551]. Під час таких випробувань було продемонстровано, що застосування ІАПФ супроводжується суттєвою користю [550, 551]. ІАПФ пов’язані з підвищеним ризиком такої дуже рідкісної події, як ангіоневротичний набряк, особливо в чорношкірих пацієнтів африканського походження. Вони пов’язані з кашлем, який вражає приблизно 5–10% пацієнтів, що отримують лікування, хоча й і зі значною варіабельністю (1,5–11,0%) між дослідженнями та з більшою частотою серед жінок і пацієнтів азійського походження [552, 553]. Такі побічні ефекти можуть впливати на довгострокову безперервність їх застосування [554], хоча в дослідженні, у якому брали участь приблизно півмільйона осіб, частота припинення застосування ІАПФ була значно нижчою, ніж у ББ, БКК та діуретиків, і лише незначною мірою, хоча і значущо вищою, ніж у БРА [514]. ІАПФ є порівняно однорідним класом препаратів завдяки доступності декількох сполук у класі.

11.1.2 Блокатори рецепторів ангіотензину

БРА мають антигіпертензивну ефективність і захисний ефект, подібні до ІАПФ [554–556], хоча й із дещо іншим механізмом інгібування РАС і меншою базою даних РКВ. Різниця між ІАПФ та БРА полягає в їх переносимості; частота побічних ефектів БРА подібна до плацебо. БРА пов’язані з найнижчою частотою припинення лікування порівняно з усіма іншими антигіпертензивними препаратами [514]. БРА є порівняно однорідним класом препаратів завдяки доступності декількох сполук у класі.

11.1.3 Інгібітори реніну

Інгібітор реніну аліскірен є потужним антигіпертензивним препаратом тривалої дії, якщо його призначають окремо або в комбінації з діуретиком або БКК [557]. Було проведено кілька РКВ впливу аліскірену на ГУОМ або серцево-судинні наслідки, але два з них були перервані передчасно через збільшення інцидентності несприятливих подій, переважно у випадках, коли

аліскірен комбінували з іншим блокатором РАС [558]. Після цього аліскірен майже зник із медичної практики в європейських країнах.

Коментар робочої групи
Станом на 01.05.2024 лікарський засіб аліскірен в Україні не зареєстровано.

11.1.4 Комбінація інгібіторів РАС

ІАПФ, БРА або аліскірен не потрібно комбінувати, оскільки жодної додаткової користі в розрізі серцево-судинних наслідків у разі подвійного інгібування РАС виявлено не було [559]. Хоча подвійне блокування РАС, як було продемонстровано, забезпечує більший ефект у перешкоджанні альбумінурії та може мати сприятливий ефект у разі СН, комбінація може спричинити надмірну кількість побічних ефектів із підвищенням ризику порушення функції нирок (40%), гіперкаліємії (44%) і гіпотензії (42%) [560] у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком [559] або цукровим діабетом 2-го типу [561].

11.2 Блокатори кальцієвих каналів

БКК є гетерогенним класом препаратів, які можна розділити на селективні до судин дигідропіридинові (ДГП) та НДГП-БКК. БКК широко застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії. Вони є особливо ефективними в пацієнтів африканського походження, а також у загальній популяції пацієнтів похилого віку.

11.2.1 Дигідропіридинові БКК

У більшості РКВ, що демонструють користь препаратів у розрізі наслідків, використовувалися ДГП-БКК, особливо амлодипін [539]. ДГП- і НДГП-БКК відрізняються за профілем переносимості та побічними ефектами. ДГП-БКК можна використовувати за необхідності для контролю підвищеного АТ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, але водночас потрібно виявляти обережність через їхні помірні негативні інотропні ефекти. ДГП-БКК мають обмежений потенціал для взаємодії між лікарськими засобами.

11.2.2 Недигідропіридинові БКК

Дилтіазем і верапаміл є неселективними до судин БКК, але вони також є ефективними в зниженні АТ. НДГП-БКК порівнювалися з іншими препаратами в меншій кількості РКВ, а в мета-аналізах, під час яких оцінювалися ДГП- і НДГП-БКК порівняно з іншими препаратами, не було виявлено суттєвих відмінностей в ефективності [539]. Дилтіазем і верапаміл також належать до IV класу антиаритмічних препаратів. Відповідно, вони можуть затримувати атріовентрикулярну провідність і сповільнювати частоту серцевих скорочень у пацієнтів із синусовим ритмом. ДГП-БКК також використовуються для контролю частоти серцевих скорочень як альтернатива ББ у разі ФП. Обидва препарати мають потенціал для взаємодії між лікарськими засобами, оскільки вони інгібують фермент цитохром P450 3A4 й ефлюксний транспортер лікарських засобів P-глікопротеїн, що може погіршувати переносимість і безпечність інших препаратів, деяких статинів (напр., симвастатину, аторвастатину [562] або пероральних антикоагулянтів [563, 564]) через підвищення їхніх рівнів у плазмі крові (див. розділ 17.3.4). Використання НДГП-БКК не рекомендоване пацієнтам із СН зі зниженою ФВ через виражений негативний інотропний ефект.

11.3 Діуретики

11.3.1 Тіазидні/тіазидоподібні діуретики

Ефективність тіазидних/тіазидоподібних діуретиків у запобіганні серцево-судинній захворюваності та смертності від ССЗ була доведена в РКВ і мета-аналізах [539–541, 565]; їхня дія подібна до дії антигіпертензивних препаратів інших основних класів. За результатами мета-аналізів РКВ було виявлено, що тіазидні/тіазидоподібні препарати є ефективнішими, ніж інші основні класи препаратів, у запобіганні СН, але на цей висновок могли вплинути результати дослідження ALLHAT [566], під час якого пацієнтів, що переважно отримували фонову терапію діуретиками, переводили на препарати порівняння; це зі свого боку могло спричинити розвиток симптомів СН, який раніше симптоматично контролювався діуретиками. Тіазидоподібні діуретики хлорталідон та індапамід є більш потужними й мають довшу

тривалість дії порівняно з гідрохлортіазидом, але за результатами деяких досліджень повідомлялося про більшу інцидентність побічних ефектів у разі застосування хлорталідону [567]. Під час мета-аналізу плацебо-контрольованих досліджень на основі тіазидів, хлорталідону та індапаміду було виявлено подібний вплив цих трьох типів діуретиків на серцево-судинні наслідки [539]. За результатами іншого мета-аналізу повідомлялося про вищий ризик серцево-судинних подій та СН у разі застосування тіазидних діуретиків [568]. Проте у великому спостережному когортному дослідженні [LEGEND] з використанням бази даних, що охоплює період із січня 2001 р. до грудня 2018 р., не було виявлено суттєвої різниці між гідрохлортіазидом та хлорталідоном [569]. Крім того, подібні результати були отримані в нещодавньому відкритому дослідженні DCP, проведеному серед американських ветеранів з артеріальною гіпертензією віком від 65 років [570]. У цьому дослідженні пацієнти, які вже отримували гідрохлортіазид, були рандомізовані для застосування хлорталідону (n=6756) або подальшого вживання гідрохлортіазиду (n=6767). Пацієнти, які отримували 25 або 50 мг гідрохлортіазиду, були переведені на дозу 12,5 або 25 мг хлорталідону відповідно. Різниці в серцево-судинних наслідках між двома препаратами виявлено не було, за винятком пацієнтів, які раніше мали інсульт, — у них спостерігалася більша користь від застосування хлорталідону. Попри деякі обмеження (в останньому дослідженні зовсім невелика кількість пацієнтів застосовували гідрохлортіазид як монотерапію на початковому етапі, а отже, на результати могли вплинути супутні препарати та прихильність до їх застосування), наведені вище нещодавні спостереження обґрунтовують рекомендацію, надану в цих настановах, і надалі розглядати тіазидні/тіазидоподібні діуретики як доцільні антигіпертензивні препарати та як препарати, що мають подібну ефективність у профілактиці ССЗ. І тіазидні, і тіазидоподібні діуретики можуть знижувати рівень калію в сироватці крові та мають менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж блокатори РАС. Цим може пояснюватися вищий рівень припинення лікування такими препаратами. Залежно від дози, вони також можуть підвищувати інсулінорезистентність та, отже, ризик розвитку цукрового діабету. Калій відіграє важливу роль у метаболічних ефектах тіазидних/тіазидоподібних препаратів; наявні докази того, що такі ефекти зменшуються в разі поєднання тіазидних/тіазидоподібних препаратів із калійзберігальними діуретиками [571, 572] або блокаторами РАС. Під час нещодавнього плацебо-контрольованого дослідження [573] було продемонстровано, що хлорталідон ефективно знижує АТ та альбумінурію в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та ХХН 4-ї стадії (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) у разі додавання до відповідної цим станам терапії, яка часто охоплює петльовий діуретик (у 60% пацієнтів) (див. розділ 12).

11.3.2 Петльові діуретики

Тіазидні/тіазидоподібні діуретики вважаються менш ефективними антигіпертензивними препаратами для пацієнтів зі зниженою ШКФ (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2). Отже, хоча петльові діуретики (фуросемід, буметанід, торасемід) зазвичай не показані для лікування неускладненої артеріальної гіпертензії, вони рекомендовані пацієнтам із ХХН 4-ї та 5-ї стадії (із рШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м^2) та пацієнтам із тяжкими перевантаженням рідиною/затримкою рідини, напр., пацієнтам із СН або нефротичним синдромом. Нещодавно в РКВ за участю 2859 пацієнтів із СН, які отримували той чи інший препарат на момент виписки з лікарні, було виявлено, що фуросемід і торсемід однаково ефективно впливають на смертність, незалежно від фракції викиду [574]. Як зазначено вище, петльовий діуретик можна комбінувати із хлорталідоном для покращення контролю АТ у пацієнтів із пізньою ХХН (4-ї стадії) та неконтрольованою або резистентною артеріальною гіпертензією [573].

11.3.3 Калійзберігальні діуретики

Амілорид — це препарат, який безпосередньо інгібує епітеліальні натрієві канали на люмінальній стороні кінцевої частини дистального канальця та збиральної трубочки. Тому його застосовують як калійзберігальний діуретик у разі станів, які супроводжуються набряками, та для збереження калію в комбінації з тіазидними або петльовими діуретиками в пацієнтів з артеріальною гіпертензією або СН [575]. Амілорид використовувався для лікування

неконтрольованої або резистентної артеріальної гіпертензії в дослідженнях PATHWAY-3 [571] і PATHWAY-2 [576]. У першому дослідженні не було виявлено значущої різниці в середньому зниженні домашніх показників САТ протягом 24-тижневого періоду лікування в пацієнтів, які застосовували амілорид (10–20 мг один раз на добу, –12,2 мм рт. ст. САТ), і пацієнтів, які застосовували гідрохлортіазид (25–50 мг один раз на добу, –12,9 мм рт. ст. САТ). Однак ефект комбінації низьких доз амілориду (5–10 мг) і гідрохлортіазиду (12,5–25 мг) був пов'язаний із більшим зниженням АТ, ніж ефект застосування вищих доз тільки гідрохлортіазиду. За результатами субдослідження PATHWAY-2, амілорид не впливав на толерантність до глюкози. Крім того, вища доза амілориду, тобто 10–20 мг один раз на добу, за результатами оцінювання, проведеного під час додаткового 6–12-тижневого відкритого дослідження фази виведення, знижувала офісний САТ на 20,4 мм рт. ст. порівняно зі зниженням на 18,3 мм рт. ст. у разі застосування спіронолактону (25 мг один раз на добу). Серйозних несприятливих подій не було зареєстровано. Середня концентрація калію в плазмі крові зросла з 4,02 ммоль/л у разі застосування плацебо до 4,50 ммоль/л у разі застосування амілориду ($P < 0,0001$) [576]. Триамтерен — ще один калійзберігальний діуретик, що діє на епітеліальний натрієвий канал. Його незалежний вплив на АТ недостатньо вивчений, але наявні дані свідчать про адитивний антигіпертензивний ефект у разі поєднанні з гідрохлортіазидом [577]. Триамтерен входить до складу комбінації із чотирьох лікарських засобів, яка доступна для лікування артеріальної гіпертензії в Китаї [578].

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби амілорид і триамтерен в Україні не зареєстровані.

11.4 Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Стероїдні АМР спіронолактон та еплеренон є узвичаєними препаратами для лікування СН зі зниженою ФВ на основі даних зосереджених на наслідках РКВ, але жодного зосередженого на наслідках випробування в контексті артеріальної гіпертензії проведено не було. Брак даних про наслідки та ризик гіперкаліємії, спричиненої АМР, та інших побічних ефектів обмежили застосування АМР у лікуванні артеріальної гіпертензії, за винятком конкретних станів, як-от гіперальдостеронізм або резистентна артеріальна гіпертензія. Під час мета-аналізу 12 РКВ (1655 пацієнтів) [579] оцінювався вплив спіронолактону на АТ порівняно з іншими методами лікування або плацебо за резистентної артеріальної гіпертензії; було виявлено значущу здатність спіронолактону знижувати АТ, що підтверджує результати дослідження PATHWAY-2 [580] (див. розділ 12). Триває дослідження застосування кількох нових нестероїдних АМР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу або ХХН. До них належить фінеренон — нестероїдний АМР, який, як було доведено, знижує АТ порівняно з плацебо [581] та покращує наслідки з боку серця та нирок у більшості (понад 95%) пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною ХХН, які отримують лікування [545–547]. У дослідженні Fidelio-DKD фінеренон знижував САТ (–2,7 мм рт. ст.) у разі застосування одночасно з блокатором РАС [582], переважно в пацієнтів, які мали артеріальну гіпертензію на вихідному рівні. Аналіз змін у часі показав, що 13,8 і 12,6% ефекту лікування фінереноном зумовлені впливом зміни офісного САТ на первинну композитну кінцеву точку щодо наслідків із боку нирок і ключову вторинну кінцеву точку щодо наслідків із боку серцево-судинної системи відповідно [582]. У разі застосування фінеренону в 1,7% пацієнтів спостерігалася гіперкаліємія, що призводила до припинення лікування [545] (див. розділ 19).

11.5 Бета-блокатори

За результатами РКВ і мета-аналізів було виявлено, що ББ першого та другого покоління, як-от пропранолол, атенолол і метопролол, достовірно знижують ризик інсульту, СН та основних серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією порівняно з плацебо. Порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами ББ мали майже еквівалентний ефект у запобіганні основним серцево-судинним подіям, за винятком меншої

ефективності в профілактиці інсульту [539–541, 583, 584]. Можливо, така різниця в даних щодо інсульту між ББ та іншими класами антигіпертензивних препаратів зумовлена невеликими відмінностями в досягнутому АТ, включно із центральним САТ, до якого цереброваскулярні події можуть бути особливо чутливими. Застосування ББ також пов'язують із підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету в людей, які мають схильність до нього (переважно з метаболічним синдромом). Вони також мають менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж блокатори РАС, і вищу частоту припинення лікування за результатами оцінювання в реальних умовах [514]. У попередніх настановах [4, 32, 488] ББ були серед п'яти основних класів антигіпертензивних препаратів. Однак у загальному алгоритмі лікування вони були рекомендовані лише за наявності конкретних показань, напр., для пацієнтів із СН, стенокардією, станом після інфаркту міокарда, ФП або для молодих жінок репродуктивного віку чи молодих жінок, які планують вагітність, з артеріальною гіпертензією. ББ не є однорідним класом; вони мають декілька фармакологічних відмінностей, серед яких особливий інтерес становлять бета-1-селективність і додаткові прямі судинорозширювальні властивості. ББ третього покоління, як-от небіволол або карведилол, мають прямі судинорозширювальні властивості. Під час дослідження з використанням не тільки небівололу, а й бісопрололу, тобто бета-блокаторів із вищою бета-1-селективністю та властивою тільки небівололу додатковою судинорозширювальною дією, зумовленою підвищенням вивільнення оксиду азоту, було виявлено більш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж в інших ББ, зокрема менший негативний вплив на статеву функцію [585, 586]. Під час РКВ із використанням карведилолу, бісопрололу, метопрололу та небівололу було виявлене покращення результатів лікування в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ [587]. Однак випробування, зосереджені на наслідках, із застосуванням судинорозширювальних ББ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не проводилися; те саме стосується й бісопрололу. Є також кілька нещодавніх великих досліджень у реальних умовах із використанням судинорозширювальних ББ, проведених у США, що мають суперечливі результати. В одному дослідженні не було виявлено статистично значущої різниці в серцево-судинних наслідках у 118 133 пацієнтів, які отримували небіволол або карведилол, та 267 891 пацієнта, які отримували атенолол [588]. В інших дослідженнях застосування небівололу призводило до кращого захисту серцево-судинної системи порівняно з атенололом або метопрололом [589, 590].

Під час нещодавнього прагматичного аналізу ретельно вивчалося використання ББ у медичному лікуванні [591]. Було виявлено, що на додаток до їх аргументованого використання як МТВН у разі конкретних захворювань, ББ демонструють сприятливі ефекти в пацієнтів із приблизно 50 клінічними станами, зокрема: (i) різними захворюваннями серця, менш пов'язаними або не пов'язаними з артеріальною гіпертензією; (ii) іншими судинними захворюваннями; та (iii) захворюваннями, не пов'язаними із серцево-судинною системою (таблиця 16). Крім того, занепокоєння щодо впливу ББ на психічне здоров'я не мають впливати на їх застосування в клінічній практиці, оскільки результати нещодавнього систематичного огляду й мета-аналізу психіатричних несприятливих подій під час терапії з використанням ББ продемонстрували, що застосування ББ не мало негативного зв'язку з депресією та більшістю інших психіатричних несприятливих подій [592]. Насамкінець, підвищення частоти серцевих скорочень у стані спокою (> 80 уд/хв) часто трапляється в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, за якої воно відображає підвищену активність симпатичної нервової системи [593]. Поступове підвищення частоти серцевих скорочень у стані спокою супроводжується поступовим підвищенням ризику ФП, СН та смертності як у загальній популяції, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [594–596]. Хоча за артеріальної гіпертензії докази переваг зниження частоти серцевих скорочень обмежені ретроспективним аналізом РКВ [597, 598], наявні докази показують, що пацієнти з підвищеною частотою серцевих скорочень, які отримують лікування, є клінічним фенотипом, та свідчать на користь застосування ББ [599].

ТАБЛИЦЯ 16. Окремі захворювання та стани, за яких показане застосування ББ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [591]

Окремі показання для застосування ББ у межах МТВН
Хронічні коронарні синдроми, антиішемічна терапія
Стан після інфаркту міокарда: аритмії, стенокардія, відома неповна реваскуляризація, СН
Гострий коронарний синдром
СН зі зниженою ФВ та СН зі збереженою ФВ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ішемією), аритмією та тахікардією
Фібриляція передсердь: профілактика, контроль ритму, контроль частоти серцевих скорочень
Жінки репродуктивного віку/жінки, які планують вагітність
Гіпертензивні розлади в період вагітності
Інші окремі стани, у разі яких застосування ББ може бути доцільним
Артеріальна гіпертензія з підвищеною частотою серцевих скорочень у стані спокою > 80 уд/хв
Критичні та невідкладні стани, необхідність парентерального введення
Періопераційна артеріальна гіпертензія
Великі некардіальні хірургічні втручання
Надмірна пресорна відповідь на фізичні навантаження та стрес
Гіперкінетичний серцевий синдром
Синдром постуральної ортостатичної тахікардії
Ортостатична артеріальна гіпертензія
ОАС
Захворювання периферичних артерій із переміжною кульгавістю
ХОЗЛ
Портальна гіпертензія, розширення вен стравоходу внаслідок цирозу та повторні кровотечі з розширених вен
Глаукома
Тиреотоксикоз, гіпертиреоїдизм
Гіперпаратиреоз у пацієнтів з уремією
Мігренозний головний біль
Есенціальний тремор
Тривожність щодо виконання завдань і тривожні розлади
Психічні розлади (посттравматичний стрес)

11.6 Альфа-1-блокатори

Лікування альфа-1-блокатором доксазозином було настільки ж ефективним, як і лікування хлорталідоном, у запобіганні досягненню первинної кінцевої точки дослідження ALLHAT [566], якою була нефатальна або фатальна ІХС. Однак застосування доксазозину супроводжувалося помітним збільшенням кількості випадків СН, що призвело до дострокового припинення лікування в групі, яка отримувала доксазозин. Це рішення було суперечливим, оскільки збільшення частоти СН у групі, що отримувала доксазозин, могло бути наслідком установлення помилкового діагнозу СН через затримку рідини, пов’язану із застосуванням доксазозину, а також припинення лікування діуретиками в пацієнтів, які мали СН на початковому етапі, з метою їх рандомізації до групи, що отримувала доксазозин. У випробуванні ASCOT [600] доксазозин призначали як терапію третього ряду; підвищення ризику СН виявлено не було. У дослідженні PATHWAY-2 він був ефективнішим, ніж плацебо, але менш ефективним, ніж спіронолактон, у зниженні АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [580]. Застосування альфа-1-блокаторів також може бути необхідним за наявності конкретних станів (напр., за необхідності супутнього лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози). Ортостатична артеріальна гіпотензія та затримка рідини можуть спричиняти занепокоєння в разі застосування альфа-1-блокаторів, особливо в пацієнтів похилого віку [601]. У дослідженні в реальних умовах за участю пацієнтів похилого віку призначення альфа-1-блокаторів пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які нещодавно розпочали лікування, супроводжувалося значущим збільшенням кількості

госпіталізацій у зв'язку з переломом стегнової кістки протягом наступного місяця, імовірно, унаслідок ортостатичного зниження АТ та травматичних падінь [602].

11.7 Препарати із центральним механізмом дії

В останні десятиліття препарати з центральним механізмом дії використовуються рідше, переважно через брак доказів, зосереджених на наслідках РКВ, та/або їхню гіршу переносимість порівняно з новішими основними класами препаратів. Отже, раніше використовувані сполуки, як-от резерпін, альфа-метилдопа, клонідин, моксонідин або рилменідин, більше не рекомендовані для рутинного лікування артеріальної гіпертензії та переважно застосовуються для додаткової терапії в поодиноких випадках резистентної артеріальної гіпертензії, коли інші варіанти лікування виявилися неефективними, або за конкретних станів, як-от застосування метилдопи в період вагітності. Варто зазначити, що під час нещодавнього дослідження було продемонстровано значущий антигіпертензивний ефект клонідину в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, подібний до ефекту спіронолактону [603](див. розділ 12).

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 в Україні резерпін зареєстрований у складі комбінованого лікарського засобу, який містить у своєму складі клопамід, дигідроергокристин та резерпін, та показаний при есенціальній артеріальній гіпертензії та всіх формах симптоматичних артеріальних гіпертензій.

Станом на 01.05.2024 лікарський засіб рилменідин в Україні не зареєстровано.

11.8 Вазодилататори

Вазодилататори — це гетерогенна група препаратів, які чинять пряму розслаблювальну дію на клітини гладких м'язів судин, тим самим знижуючи АТ через вазодилатацію та зменшення системного судинного опору. Потужні вазодилататори, як-от гідралазин і міноксидил, іноді використовувалися в минулому, але зараз від них практично відмовилися через їхній зв'язок із серйозними побічними ефектами. Побічні ефекти охоплюють виражену активацію барорефлексу з тахікардією та підвищенням активності симпатичної нервової системи й активацію системи РАС, що призводить до тахікардії та затримки рідини. Доцільність застосування гідралазину може іноді розглядатися в разі резистентної артеріальної гіпертензії, коли численні спроби контролю АТ виявилися неефективними; він завжди застосовується в комбінації з ББ і діуретиками для обмеження його побічних ефектів. Серйозним специфічним побічним ефектом міноксидилу є гірсутизм. Нітрати та нітропрусид також розслаблюють клітини гладких м'язів судин і можуть знижувати АТ. Внутрішньовенне введення нітропрусиду має дуже ефективний і добре контрольований антигіпертензивний ефект, тому воно використовується для лікування гіпертензивних невідкладних станів (див. розділ 16.2).

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби нітропрусид, гідралазин в Україні не зареєстровані, а міноксидил відповідно до інструкції для медичного застосування використовується у дерматології.

11.9 Інгібітор рецептора ангіотензину-неприлізину (ІРАН)

ІРАН — це хімічна комбінація БРА валсартану та інгібітора неприлізину сакубітрилу, яка одночасно блокує ефекти ангіотензину-II на АТ1-рецептор (валсартан) та інгібує розщеплення натрійуретичних пептидів, сприяючи в такий спосіб периферичній вазодилатації (сакубітрил) [604]. Початкові дослідження, зокрема успішне РКВ фази 2, результати якого показали значуще та повністю адитивне зниження САТ і ДАТ у разі лікування комбінацією сакубітрил-валсартан порівняно з валсартаном (320 мг) [605], були проведені серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, але пізніше виробник змістив акцент на лікування СН. На сьогодні

в більшості країн препарат дозволений лише для лікування СН (див. розділи 17.2.2 та 17.2.3). Результати нещодавнього мета-аналізу 10 досліджень за участю 5931 пацієнта з артеріальною гіпертензією підтвердили достовірно вищу ефективність комбінації сакубітрил-валсартан у зниженні АТ порівняно з іншими засобами, зокрема з валсартаном, олмесартаном та амлодипіном [604]. Комбінація сакубітрил-валсартан не схвалена для лікування артеріальної гіпертензії ні в Європі, ні в США, але схвалена як антигіпертензивний препарат у Китаї та Японії.

11.10 Комбінації антигіпертензивних препаратів

11.10.1 Вплив на стратегію медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії

У настановах було сформульовано багато різних стратегій для початку лікування та збільшення дози антигіпертензивних препаратів із метою контролю підвищеного АТ. До 2018 р. настанови здебільшого зосереджувалися на поетапному підході до допомоги, який передбачав початок лікування з різних варіантів монотерапії та послідовне додавання інших препаратів, доки не буде досягнуто контролю АТ. Починати лікування з комбінації двох препаратів було запропоновано лише для пацієнтів із вираженим підвищенням АТ та/або високим/дуже високим серцево-судинним ризиком. Попри це, показники контролю АТ у Європі та світі залишаються низькими. Нездатність досягти контролю АТ у більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією попри численні ітерації розроблення настанов свідчить про те, що, незалежно від причин, стратегія поетапної допомоги є недостатньо ефективною, та потрібен інший підхід. Нова стратегія, розроблена в межах настанов ЄТК/ESH 2018 р., ґрунтується на зазначених нижче основних міркуваннях.

1. **Ефективність медикаментозної терапії.** Дані РКВ, під час яких досліджувалася відповідь АТ на антигіпертензивні препарати, демонструють, що контроль АТ може бути досягнутий у більшості пацієнтів, та що резистентність до обраної схеми лікування спостерігається не більше ніж у 5–10% пацієнтів [606]. Отже, неефективність медикаментозної терапії навряд чи є джерелом проблеми.

2. **Лікарська або терапевтична інерція.** Докази свідчать, що медична інерція, тобто непроведення належних інтенсифікації лікування або підвищення дозування, сприяє неефективності або затримці початку лікування, а також відіграє важливу негативну роль у недостатньому контролі АТ, оскільки багато пацієнтів і надалі отримують монотерапію та/або субоптимальні дози препаратів [607, 608]. Інерція була визнана основною причиною відсутності контролю АТ у великих РКВ [609]. У дослідженні ACCOMPLISH контролю АТ було досягнуто приблизно у 80% учасників (найвищий показник контролю АТ, досягнутий у великих РКВ антигіпертензивного лікування в Західному світі), але більшості пацієнтів, у яких не було досягнуто контролю АТ, не було підвищено дозування препаратів [609]. Як і очікувалося, терапевтична інерція є кількісно набагато більш значущим фактором у реальній практиці, де її можна оцінити як основний фактор, що спричиняє недостатній контроль АТ [608]. Усунення клінічної інерції за допомогою вжиття конкретних заходів пов’язане з покращенням контролю АТ [610].

3. **Прихильність пацієнтів до лікування.** Накопичуються докази того, що прихильність до лікування є фундаментальним фактором, який потрібно враховувати. Результати досліджень із використанням аналізів сечі або крові, що підтверджують наявність чи відсутність у них препарату, показали, що низька або часткова прихильність до лікування є частим явищем, зокрема, серед пацієнтів із неконтрольованим АТ [611]. Це також було продемонстровано в дослідженнях серед загальної популяції, у яких прихильність до лікування, оцінена на основі поповнення запасів рецептурних антигіпертензивних препаратів, у половини пацієнтів становила менше ніж 50% [476, 612]. Як показали результати нещодавнього огляду, низька прихильність до лікування була пов’язана з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у кількох дослідженнях [478, 479, 613].

4.**Недостатнє застосування комбінованого лікування.** АТ є змінною, на яку впливає багато факторів, та яка залежить від багатьох патофізіологічних механізмів. Тому монотерапія, імовірно, буде невідповідним або недостатнім варіантом для контролю АТ у більшості пацієнтів. Комбінації препаратів, що діють через різні механізми, необхідні для досягнення цільових рівнів АТ у більшості людей з артеріальною гіпертензією [608, 614]. Дійсно, майже всі пацієнти під час РКВ потребували застосування комбінацій препаратів для контролю АТ [615].

5.**Складність поточних стратегій лікування.** Є також докази того, що на прихильність до лікування негативно впливає складність призначеної схеми лікування [479, 616]. Результати кількох досліджень продемонстрували, що на прихильність до лікування сильно впливає кількість таблеток, призначених пацієнту для лікування артеріальної гіпертензії, а також частота застосування: що більшою є кількість таблеток, то нижчою є прихильність.

Наведені вище міркування свідчать про те, що найефективнішою доказовою стратегією лікування для покращення контролю АТ буде стратегія, яка:

1.заохочує до застосування комбінованого лікування в більшості пацієнтів, особливо в контексті нижчих цільових рівнів АТ;

2.сприяє застосуванню спрощених варіантів терапії з використанням комбінованих препаратів для підтримки довгострокової прихильності до лікування;

3.містить рекомендацію починати лікування з комбінованої терапії в більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією, оскільки є докази того, що порівняно з монотерапією початкова комбінована терапія дає змогу уникнути проблеми інерційної монотерапії [608], покращує довгострокову прихильність до лікування [617–619], супроводжується кращим короткостроковим і довгостроковим контролем АТ [617, 620] та, за результатами спостережних досліджень, знижує інцидентність наслідків [612, 621–623].

Це основні причини того, що в настановах ЄТК/ESH 2018 р. був рекомендований новий простий і прагматичний алгоритм лікування, застосовний для більшості пацієнтів, із використанням комбінації декількох лікарських засобів в одній таблетці (SPC) як початкової терапії першого ряду. Виняток становлять пацієнти зі старечою астенією та пацієнти дуже похилого віку через порушення барорефлексу та вищий ризик гіпотензії, а також пацієнти з дуже високим ризиком і високим нормальним АТ, у яких невелике зниження АТ, пов’язане з монотерапією, може забезпечити досягнення цільового рівня АТ. Із цієї ж причини доцільність початкової монотерапії може також розглядатися у випадку пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 ступеня з низьким ризиком та АТ, що лише незначною мірою перевищує порогове значення АТ для медикаментозного лікування.

11.10.2 Комбінації препаратів

Серед великої кількості РКВ антигіпертензивної терапії лише в декількох випробуваннях безпосередньо порівнювалися дві різні комбінації препаратів за систематичного застосування обох комбінацій в обох групах. У більшості випробувань лікування в одній із груп починали з монотерапії, а потім додавали інший препарат (часто більше ніж один), як правило, за нерандомізованим методом, відповідно до заздалегідь визначеного алгоритму лікування. У декількох випробуваннях, як-от ALLHAT [566], дизайн випробування унеможливлював використання оптимальних комбінацій, оскільки проводилося оцінювання кількох варіантів монотерапії. Із цим застереженням, у таблиці 17 показано, що принаймні в одній активній групі плацебо-контрольованих випробувань використовувалися різні комбінації препаратів, які були пов’язані зі значущою користю в розрізі основних серцево-судинних подій.

У випробуваннях, у яких порівнювалися різні схеми лікування [624] (таблиця 18), усі комбінації застосовувалися в більшої або меншої частки пацієнтів без суттєвих відмінностей у користі. Єдиним винятком є два випробування, у яких значна частина пацієнтів отримувала комбінацію БРА/діуретик або комбінацію БКК/ІАПФ; причому обидві схеми були більш ефективними, ніж комбінація ББ (атенолол)/діуретик, у зниженні частоти серцево-судинних наслідків [600, 625]. У трьох зосереджених на наслідках випробуваннях безпосередньо порівнювали дві різні комбінації, кожна з яких передбачала комбінацію блокатора РАС (ІАПФ

або БРА) і БКК, з іншими комбінаціями. У дослідженні ACCOMPLISH [626] комбінація ІАПФ/БКК виявилася більш ефективною, ніж той самий ІАПФ у комбінації з тіазидним діуретиком, у запобіганні основним серцево-судинним наслідкам і прогресуванню ХХН попри невелику різницю в рівнях АТ між двома групами (САТ/ДАТ: 0,7/1,7 мм рт. ст.). Висновок дослідження ACCOMPLISH [626] не був підтверджений у випробуваннях COLM та COPE, під час яких не було виявлено значущої різниці в частоті серцево-судинних подій у разі порівняння комбінації блокатора РАС із БКК та комбінації блокатора РАС із тіазидним діуретиком [627, 628]. Однак два останні випробування не були достатньо статистично потужними, отже, їхні результати щодо наслідків мають обмежену цінність.

З огляду на результати зосереджених на наслідках РКВ, останніх мета-аналізів і доказів антигіпертензивної ефективності, усі п’ять основних класів препаратів у принципі можна комбінувати один з одним, за винятком ІАПФ і БРА (див. розділ 11.10). Проте ми рекомендуємо, щоб лікування артеріальної гіпертензії переважно ґрунтувалося на комбінації ІАПФ або БРА з БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. Такі комбінації зараз широко доступні у формі однієї таблетки та в різних дозах, що полегшує гнучке призначення та титрування від нижчих до вищих доз. Вони також: (і) обмежують потенційні побічні ефекти, пов’язані з монотерапією діуретиками або БКК, тобто зменшують ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиками, або превалентність периферичних набряків, спричинених БКК; та (іі) забезпечують інгібування РАС як частину стратегії лікування, що є важливим для багатьох груп пацієнтів (пацієнтів із цукровим діабетом, ГЛШ, ХХН із протеїнурією або без неї тощо). Як згадано в настановах ЄТК/ESH 2018 р., також наявні докази з РКВ на підтримку застосування інших комбінацій, як-от БКК або ББ і діуретик. Крім того, вони можуть бути пріоритетними комбінаціями за певних станів. У чорношкірих пацієнтів з Африки на південь від Сахари комбінація амлодипіну та гідрохлортіазиду або периндоприлу була ефективнішою в зниженні АТ, ніж комбінація периндоприлу та гідрохлортіазиду [643].

ТАБЛИЦЯ 17. Основні комбінації препаратів, що використовувалися у випробуваннях антигіпертензивного лікування в межах поетапного підходу або рандомізованої комбінації

Випробування	Порівняння	Тип пацієнтів	Різниця в САТ (мм рт. ст.)	Результати лікування (зміна відносного ризику)
Комбінація ІАПФ та діуретика				
PROGRESS [629]	Плацебо	Пацієнти з інсультом або ТІА в анамнезі	–9	–28% ризику інсульту (P < 0,001)
ADVANCE [630]	Плацебо	Пацієнти із цукровим діабетом	–5,6	–9% ризику мікросудинних/макросудинних подій (*P* = 0,04)
HYVET [502]	Плацебо	Пацієнти з артеріальною гіпертензією віком ≥80 років	–15	–34% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
Комбінація БРА та діуретика				
SCOPE [631]	Діуретик + плацебо	Пацієнти з артеріальною гіпертензією віком ≥70 років	–3,2	–28% ризику нефатального інсульту (P = 0,04)
HOPE-3 [492]	Плацебо	Пацієнти із середнім серцево-судинним ризиком без ССЗ (38% пацієнтів з артеріальною гіпертензією)	–6	Незначуща загальна різниця в ризику серцево-судинних подій, але –27% ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із початковим рівнем АТ > 143,5 мм рт. ст.
БРА та БКК				
OSCAR [632]	БРА	Пацієнти старшого віку з артеріальною гіпертензією та високим ризиком	–2,4	Незначуща загальна різниця в ризику серцево-судинних подій, але –31% ризику подій у пацієнтів із ССЗ (P = 0,02)

Комбінація БКК та діуретика				
FEVER [633]	Діуретик + плацебо	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	–4	–27% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
Комбінація ІАПФ та БКК				
Syst-Eur [498]	Плацебо	Пацієнти старшого віку з ІСАГ	–10	–31% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
Syst-China [145]	Плацебо	Пацієнти старшого віку з ІСАГ	–9	–37% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,004)
Комбінація ББ та діуретика				
Coope та Warrender [634]	Плацебо	Пацієнти старшого віку з артеріальною гіпертензією	–18	–42% ризику інсульту (*P* < 0,03)
SHEP [635]	Плацебо	Пацієнти старшого віку з ІСАГ	–13	–36% ризику інсульту (*P* < 0,001)
STOP-Hypertension [636]	Плацебо	Пацієнти старшого віку з артеріальною гіпертензією	–23	–40% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,003)
STOP-Hypertension 2 [637]	ІАПФ або традиційні антигіпертензивні препарати	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
Комбінація двох блокаторів РАС/ІАПФ + БРА або блокатор РАС + інгібітор реніну				
ONTARGET [638]	ІАПФ або БРА	Пацієнти з високим ризиком		Більше ниркових подій
ALTITUDE [561]	ІАПФ або БРА	Пацієнти із цукровим діабетом і високим ризиком		Більше ниркових подій

Порівняння комбінацій із плацебо або монотерапією

ТАБЛИЦЯ 18. Основні комбінації препаратів, що використовувалися у випробуваннях антигіпертензивного лікування в межах поетапного підходу або *рандомізованої комбінації*

Випробування	Порівняння	Тип пацієнтів	Різниця в САТ (мм рт. ст.)	Результати лікування (зміна відносного ризику)
Комбінація ІАПФ та діуретика				
CAPPP [639]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	+3	+5% ризику серцево-судинних подій (незначуща)
ACCOMPLISH [626]	ІАПФ + БКК	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	+1	+21% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
Комбінація БРА та діуретика				
LIFE [640]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ГЛШ	–1	–26% ризику інсульту (*P* <0,001)
Комбінація БКК та діуретика				
ELSA [641]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
CONVINCE [642]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій

		гіпертензією та факторами ризику		
VALUE [524]	БРА + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та високим ризиком	–2,2	–3% ризику серцево-судинних подій (*P* = різниця незначуща)
COPE [627]	БКК + ББ	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	+0,7	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій або інсульту
CREOLE [643]	ІАПФ + БКК	Чорношкірі пацієнти з артеріальною гіпертензією та неконтрольованим АТ	–0,14	Немає даних щодо наслідків; комбінації БКК + діуретик та
	ІАПФ + діуретик		–3,14	ІАПФ + БКК є більш ефективними, ніж ІАПФ + діуретик, у забезпеченні контролю АТ
Комбінація ІАПФ та БКК				
NORDIL [644]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	+3	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
INVEST [645]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ІХС	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
ASCOT [600]	ББ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	–3	–16% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
ACCOMPLISH [626]	ІАПФ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	–1	–21% ризику серцево-судинних подій (*P* < 0,001)
Комбінація ББ та діуретика				
CAPPP [639]	ІАПФ + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	–3	–5% ризику серцево-судинних подій (*P* = різниця незначуща)
LIFE [640]	БРА + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ГЛШ	+1	+26% ризику інсульту (*P* <0,001)
ALLHAT [566]	ІАПФ + ББ	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	–2	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
ALLHAT [566]	БКК + ББ	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	–1	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
CONVINCE [642]	БКК + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
NORDIL [644]	ІАПФ + БКК	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	–3	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій
INVEST [645]	ІАПФ + БКК	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ІХС	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій

ASCOT [600]	ІАПФ + БКК	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та факторами ризику	+3	+16% ризику серцево-судинних подій (P < 0,001)
Комбінація ББ і БКК				
COPE [627]	БРА + БКК	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	+0,8	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій або інсульту
Комбінація БРА та БКК				
COPE [627]	БКК + діуретик	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	–0,7	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій або інсульту
COPE [627]	БКК + ББ	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	–0,8	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій або інсульту
COLM [628]	БРА + діуретик	Пацієнти старшого віку з артеріальною гіпертензією	0	Незначуща різниця в ризику серцево-судинних подій

Порівняння комбінацій з іншими комбінаціями.

11.10.3 Підґрунтя для призначення початкової подвійної комбінованої терапії

Як зазначалося вище, а також з огляду на акцент цих настанов на досягненні цільового рівня АТ < 130/80 мм рт. ст. у більшості пацієнтів, переважна більшість пацієнтів потребуватиме комбінованої терапії. Хоча в жодному РКВ не порівнювалися основні серцево-судинні наслідки за початкового призначення комбінованої терапії та монотерапії, є багато аргументів на користь використання комбінації двох антигіпертензивних препаратів як початкового етапу лікування. По-перше, початкова комбінована терапія майже завжди є ефективнішою в зниженні АТ, ніж монотерапія, та навіть комбінована терапія з використанням низьких доз препаратів зазвичай є ефективнішою, ніж монотерапія в максимальних дозах. Крім того, комбінація препаратів, націлених на кілька механізмів: (і) зменшує гетерогенність відповіді АТ на початкове лікування; (іі) забезпечує більш різкий дозозалежний ефект, ніж ефект, що спостерігається за підвищення доз монотерапії; та (ііі) є безпечною та добре переноситься без підвищення або з незначним підвищенням ризику гіпотензивних епізодів, навіть у разі призначення пацієнтам з артеріальною гіпертензією 1 ступеня. По-друге, початкова подвійна комбінована терапія пов’язана зі швидшим зниженням АТ порівняно з монотерапією, а спостережні дані свідчать про те, що час, необхідний для досягнення контролю АТ, є важливою детермінантою клінічних результатів, особливо в пацієнтів із високим ризиком, причому коротший час для досягнення контролю супроводжується нижчим ризиком [646]. По-третє, дані, отримані в більш загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією, показують, що порівняно з пацієнтами, яким призначають спочатку монотерапію, пацієнти, які починають лікування подвійною комбінацією, частіше досягають контролю АТ через 1 рік [620], імовірно, тому, що початкове призначення комбінованої терапії запобігає терапевтичній інерції [608, 617], а початкове призначення подвійної комбінації пов’язане з кращою довгостроковою прихильністю до призначеної схеми лікування та її безперервністю [619]. Результати досліджень за участю великих когорт пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію, також показали, що початкове призначення комбінованого лікування призводило до зниження ризику серцево-судинних подій порівняно з початковим призначенням монотерапії та подальшим застосуванням традиційного поетапного підходу до допомоги [608, 622, 623, 647]. В одному дослідженні вдалося проаналізувати дані понад 2200 пацієнтів, які були госпіталізовані протягом періоду ПС (1 рік) із приводу ССЗ, а також перейшли від початкового комбінованого лікування до монотерапії або навпаки. Результати такого порівняння, проведеного на одних і тих самих пацієнтах (що усунуло основне обмеження спостережних досліджень — зіставлення зовнішніх і, можливо, різних

груп пацієнтів), показали, що ризик госпіталізації значно знижувався, якщо пацієнти отримували комбіноване лікування, порівняно з ризиком у разі отримання терапії одним препаратом [648].

Загальні рекомендації щодо лікування антигіпертензивними препаратами

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Зниження АТ має бути пріоритетнішим, ніж вибір конкретних класів антигіпертензивних препаратів, оскільки користь лікування значною мірою зумовлена зниженням АТ.	I	A
П'ять основних класів препаратів, до яких належать ІАПФ, БРА, ББ, БКК і тіазидні/тіазидоподібні діуретики, ефективно знижували АТ і ризик серцево-судинних подій у межах РКВ. Ці препарати та їхні комбінації рекомендовані як основа стратегій антигіпертензивного лікування.	I	A
Початок лікування подвійною комбінацією рекомендований для більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Пріоритетні комбінації мають містити блокатор РАС (ІАПФ або БРА) з БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. Можна використовувати й інші комбінації п'яти основних класів препаратів.	I	A
Доцільність початку лікування з монотерапії потрібно розглядати в пацієнтів із: • артеріальною гіпертензією 1 ступеня та низьким ризиком, якщо АТ лише трохи підвищений (САТ менше ніж 150 мм рт. ст. і ДАТ менше ніж 95 мм рт. ст.); • високим нормальним АТ та дуже високим серцево-судинним ризиком; • старечою астенією та/або пацієнтів похилого віку.	I	C
Якщо контролю АТ не вдається досягнути за допомогою початкової подвійної комбінації в разі застосування максимальної рекомендованої та переносимої дози відповідних компонентів, лікування потрібно розширити до потрійної комбінації, як правило, блокатора РАС + БКК + тіазидного/тіазидоподібного діуретика.	I	A
Якщо контролю АТ не вдається досягнути за допомогою потрійної комбінації в разі застосування максимальної рекомендованої й переносимої дози відповідних компонентів, рекомендовано розширювати лікування відповідно до рекомендацій для істинно резистентної артеріальної гіпертензії.	I	A
Потрібно надавати перевагу використанню фіксованим комбінаціям на будь-якому етапі лікування, тобто на початку лікування подвійною комбінацією та на будь-якому іншому етапі лікування.	I	B
ББ потрібно використовувати на початку терапії або на будь-якому етапі лікування як МТВН, наприклад: • у разі СН зі зниженою ФВ; • як антиішемічну терапію в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами; • для контролю частоти серцевих скорочень у разі ФП.	I	A
Можливість використання ББ можна розглядати за наявності кількох інших станів, за яких їх використання може бути доцільним, як зазначено в таблиці 16.	I	C
Використання комбінації двох блокаторів РАС не рекомендоване через підвищений ризик виникнення несприятливих подій, зокрема гострого ураження нирок.	III	A

11.10.4 Підвищення інтенсивності лікування до потрійної комбінації

Дані РКВ демонструють, що подвійна комбінована терапія забезпечує контроль АТ у приблизно від половини до двох третин пацієнтів [649]. Для пацієнтів, у яких контролю АТ не вдається досягти за допомогою подвійної комбінованої терапії, можливим варіантом може бути використання іншої подвійної комбінації або, як запропоновано в настановах щодо лікування ІСАГ [32], використання тієї ж подвійної комбінації у вищих дозах компонентів. Утім, третім логічним варіантом є лікування потрійною комбінацією, як правило, блокатора РАС, БКК і тіазидного/тіазидоподібного діуретика. Потрійна комбінація може забезпечувати контроль АТ у 90% пацієнтів, що значно перевищує поточний показник контролю АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування, у Європі. Також є докази того, що фіксовані комбінації, до складу яких входять три компоненти, забезпечують кращий контроль АТ, ніж звичайна терапія [650]. У цих настановах не рекомендовано розпочинати лікування з потрійної комбінації через ризик занадто швидкого та/або надмірного зниження АТ, особливо в пацієнтів похилого віку.

11.10.5 Підґрунтя для застосування комбінованої терапії у формі декількох лікарських засобів в одній таблетці

У настановах ESH/ЄТК 2013 та 2018 рр. [3,4] пріоритетним варіантом вважалося використання двох антигіпертензивних препаратів у формі фіксованих комбінацій, оскільки зменшення кількості таблеток, які потрібно вживати щодня, підвищує показники прихильності до лікування та контролю АТ. Ця рекомендація підтримується чинними настановами. На користь використання фіксованих комбінацій свідчать також дані нещодавніх досліджень із використанням різних методів для оцінювання прихильності до лікування, зокрема кількісного визначення вмісту антигіпертензивних препаратів у сечі та крові, таких розрахункових показників, як поповнення запасів рецептурних антигіпертензивних препаратів і розрахунок відсотка днів, охоплених лікуванням, які, хоча й опосередковано, дають змогу вимірювати прихильність до лікування на тривалій основі й у такий спосіб враховувати її залежний від часу характер [479, 616, 621, 647]. Результати цих досліджень однозначно продемонстрували безпосередню зворотну залежність між кількістю таблеток та ймовірністю прихильності до лікування. Цей підхід зараз видається простішим через наявність декількох фіксованих комбінацій із діапазоном дозувань, що допомагають усунути часто згадуваний недолік терапії фіксованими комбінаціями, тобто неможливість збільшувати дозу одного компонента незалежно від іншого. Також зручно, що найпоширеніші фіксовані комбінації містять комбінації основних класів препаратів, рекомендованих цими настановами. Основною перевагою фіксованих комбінацій як звичайного терапевтичного підходу до лікування артеріальної гіпертензії є те, що пацієнти можуть перейти на таке лікування зі схеми, що передбачала вживання одного, двох або трьох препаратів, залишаючись на простій схемі, що передбачає постійне вживання комбінації декількох лікарських засобів у формі однієї таблетки, — у такий спосіб підвищується ймовірність прихильності до терапії та одночасного прогресу в досягненні контролю АТ. Такий підхід може значно збільшити відсоток пацієнтів, які досягають високої прихильності до лікування (напр., > 80% часу лікування, охопленого застосуванням призначених препаратів), та водночас помітно зменшити кількість пацієнтів із низькою прихильністю до лікування (напр., < 20% часу лікування, охопленого застосуванням призначених препаратів), із чітким впливом на захисний ефект у пацієнтів незалежно від їхнього віку, статі, супутнього лікування та клінічного статусу [647]. Цей підхід має продемонстрований потенціал для подвоєння показників контролю АТ у пацієнтів, що отримують лікування, порівняно з поточним низьким рівнем і покращення результатів лікування [651]. Фіксовані комбінації, що містять ББ та діуретик або БКК, доступні вже багато років, але на момент виходу настанов ЄТК/ESH щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2018 р. вибір додаткових фіксованих комбінацій майже виключно обмежувався блокатором РАС (ІАПФ або БРА) із БКК або діуретиком. За 5 років, що минули з моменту виходу настанов 2018 р., було розроблено та випробувано велику кількість нових двокомпонентних фіксованих комбінацій, які продемонстрували свою здатність покращувати прихильність до лікування та знижувати частоту серцево-судинних наслідків. На сьогоднішній день доступні двокомпонентні фіксовані комбінації містять більшість ІАПФ або БРА в комбінації з БКК тривалої дії або діуретиком, що належить до класу тіазидних (зазвичай гідрохлортіазид) або тіазидоподібних (індапамід чи хлорталідон) діуретиків. Крім того, на сьогодні доступні двокомпонентні фіксовані комбінації, що містять блокатор РАС (ІАПФ або БРА) з ББ, зокрема фіксовані комбінації, що містять небіволол із його додатковою судинорозширювальною дією та фіксовані комбінації БКК із діуретиком (напр., амлодипін + індапамід або ніфедипін + тіазидний діуретик). Доступність трикомпонентних фіксованих комбінацій також зросла, та хоча їхньою основою майже завжди є діуретик, блокатор РАС і БКК, на сьогодні вони охоплюють різні сполуки в межах кожного з трьох класів препаратів. Це забезпечує можливість адаптувати лікування фіксованими комбінаціями до різних клінічних вимог [647, 651–653].

11.10.6 Концепція комбінації чотирьох лікарських засобів в одній таблетці

Іншим інноваційним терапевтичним підходом для покращення контролю АТ та одночасного покращення переносимості є використання комбінацій низьких або навіть наднизьких доз рекомендованих антигіпертензивних препаратів. За такого підходу здатність ефективно знижувати підвищений АТ зберігається, водночас вдається уникнути більшості побічних ефектів. У 2017 р. повідомлялося про проведення дослідження для підтвердження концепції, а також систематичного огляду щодо застосування антигіпертензивних препаратів у чверті дози [654, 655]. Систематичний огляд охоплював 36 досліджень (n=4721 учасник) застосування одного препарату у чверті дози та 6 досліджень (n=312) застосування двох препаратів у чверті дози порівняно з плацебо. Сукупний скоригований на плацебо ефект зниження САТ/ДАТ становив відповідно 5/2 мм рт. ст. і 7/5 мм рт. ст. без повідомлених побічних ефектів. Антигіпертензивний ефект був ще більшим у разі застосування чотирьох лікарських засобів у чверті дози, тобто комбінованої таблетки із чотирьох лікарських засобів. Такі попередні дані були підтверджені дослідженням фази 3 тих самих авторів, у якому 591 пацієнта було рандомізовано для застосування комбінованої таблетки із чотирьох лікарських засобів або монотерапії повною дозою БРА. Зміни АТ оцінювали через 12 тижнів і 12 місяців. В обох часових точках показник контролю АТ був вищим у групі, що отримувала комбіновану таблетку із чотирьох лікарських засобів. Необхідні дослідження в ширших популяціях, а також більше інформації з низки питань, як-от стратегія, яку потрібно застосовувати в разі виникнення побічних ефектів або розвитку гіпотензії в разі застосування підходу з використанням комбінованої таблетки із чотирьох лікарських засобів.

11.10.7 Концепція полікомпонентної таблетки (поліпілу)

Поліпіли являють собою фіксовані комбінації, які складаються з одного або двох антигіпертензивних компонентів і статину з низькою дозою ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або без неї [656]. Доступні варіанти з різними дозами антигіпертензивних препаратів, зазвичай одним із компонентів є ІАПФ. Обґрунтуванням для цього є те, що: (i) пацієнти з артеріальною гіпертензією часто також мають дисліпідемію та підвищений серцево-судинний ризик; та (ii) спрощення лікування, тобто вживання однієї таблетки замість кількох таблеток на добу, покращує прихильність до лікування, яка є низькою в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [479, 612, 657–659]. Дослідження біоеквівалентності свідчать про те, що в разі поєднання в одній таблетці різні засоби зберігають очікуваний ефект [660], зокрема ефективність у зниженні АТ. Крім того, результати досліджень, проведені в контексті вторинної профілактики серцево-судинних ризиків, зокрема в пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, показали, що застосування поліпілів супроводжується кращою прихильністю до лікування порівняно із застосуванням окремих препаратів [656]. Це стосується спрощення лікування в цілому. На основі таких доказів застосування поліпілів було рекомендоване для лікування інфаркту міокарда [660]. Однак наявні дані також свідчать про те, що поліпіли знижують ризик серцево-судинних наслідків. Про це спочатку повідомляли в межах великих спостережних досліджень за участю пацієнтів із діагностованими атеросклеротичними ССЗ [656], а нещодавно це було підтверджено результатами великих зосереджених на наслідках РКВ за участю пацієнтів із серцево-судинними подіями в анамнезі та без них [661, 662]. За результатами мета-аналізу на основі даних окремих учасників трьох випробувань у контексті первинної профілактики, комбінація двох антигіпертензивних препаратів і статину в низьких дозах знижувала ризик серцево-судинних наслідків на 38%. Застосування поліпілів, що містять низьку дозу аспірину, супроводжувалося зниженням ризику наслідків майже на 50%. Користь спостерігалася в різних підгрупах пацієнтів (з різними рівнями ліпідів та АТ, пацієнтів із цукровим діабетом, ожирінням, а також курців), а найменший ефект спостерігався в пацієнтів віком < 55 років [663]. У четвертому РКВ за участю пацієнтів, які нещодавно мали інфаркт міокарда, стратегія лікування поліпілами (які містили аспірин, ІАПФ і статин) знижувала ризик досягнення первинної кінцевої точки щодо наслідків (смерть від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і ургентна реваскуляризація) на 24% порівняно зі звичайною допомогою, знову ж таки в підгрупах із різними клінічними характеристиками

та з додатковими доказами кращої прихильності до лікування в групі, що отримувала поліпіли. Несприятливі події в різних групах були подібними; найпоширенішою несприятливою подією в групі, що отримувала поліпіли, було запаморочення [662]. Наведені вище докази свідчать на користь використання наявних на сьогоднішній день поліпілів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та підвищеним серцево-судинним ризиком. Поліпіли без низьких доз аспірину можна використовувати для первинної профілактики, а використання поліпілів з аспірином необхідно обмежити вторинною профілактикою. Надана раніше рекомендація перевіряти ефективність компонентів комбінації в окремих таблетках перед переходом на поліпіли видається непрактичною [4, 664]. Потенційні незручності можуть охоплювати обмежену гнучкість дозування компонентів поліпілів, а також обмежений потенціал наявних поліпілів для досягнення нижчих цільових рівнів холестерину ЛПНЩ та АТ, рекомендованих на сьогодні настановами. Через це в деяких пацієнтів може виникати потреба в окремому застосуванні додаткових препаратів із частковою втратою переваг поліпілів.

Коментар робочої групи: *Аспірин – це торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота.*

11.10.8 Вибір комбінацій препаратів для початку лікування

З огляду на докази, розглянуті вище, та з урахуванням потреби уникнення або мінімізації факторів, що сприяють недостатньому контролю АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування, можна надати кілька простих і прагматичних рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії (рис. 11 і 12), які зазначені нижче.

1. У більшості пацієнтів лікування потрібно починати з двокомпонентних фіксованих комбінацій для покращення швидкості, ефективності та передбачуваності контролю АТ.
2. Хоча можна використовувати кілька подвійних комбінацій, пріоритетними подвійними комбінаціями є блокатор РАС із БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком.
3. ББ можна використовувати на будь-якому кроці в комбінації з будь-яким препаратом з інших основних класів препаратів як МТВН або за деяких інших станів (таблиця 16).
4. Початкова монотерапія рекомендована пацієнтам із дуже високим ризиком та високим нормальним АТ, а також (із міркувань обережності) пацієнтам дуже похилого віку та пацієнтам зі старечою астенією. Її доцільність також може розглядатися для пацієнтів із низьким ризиком та артеріальною гіпертензією 1 стадії, у яких підвищення САТ є менш проявленим (< 150 мм рт. ст.).
5. SPC, що містить блокатор РАС, БКК і тіазидний/тіазидоподібний діуретик, потрібно використовувати, якщо подвійні комбінації не допомагають досягнути контролю АТ (у максимально переносимих дозах), а ББ не показані.
6. Незалежно від початкового вибору лікування, у кінцевому результаті більшість пацієнтів мають отримувати комбіноване лікування з використанням SPC за можливості.

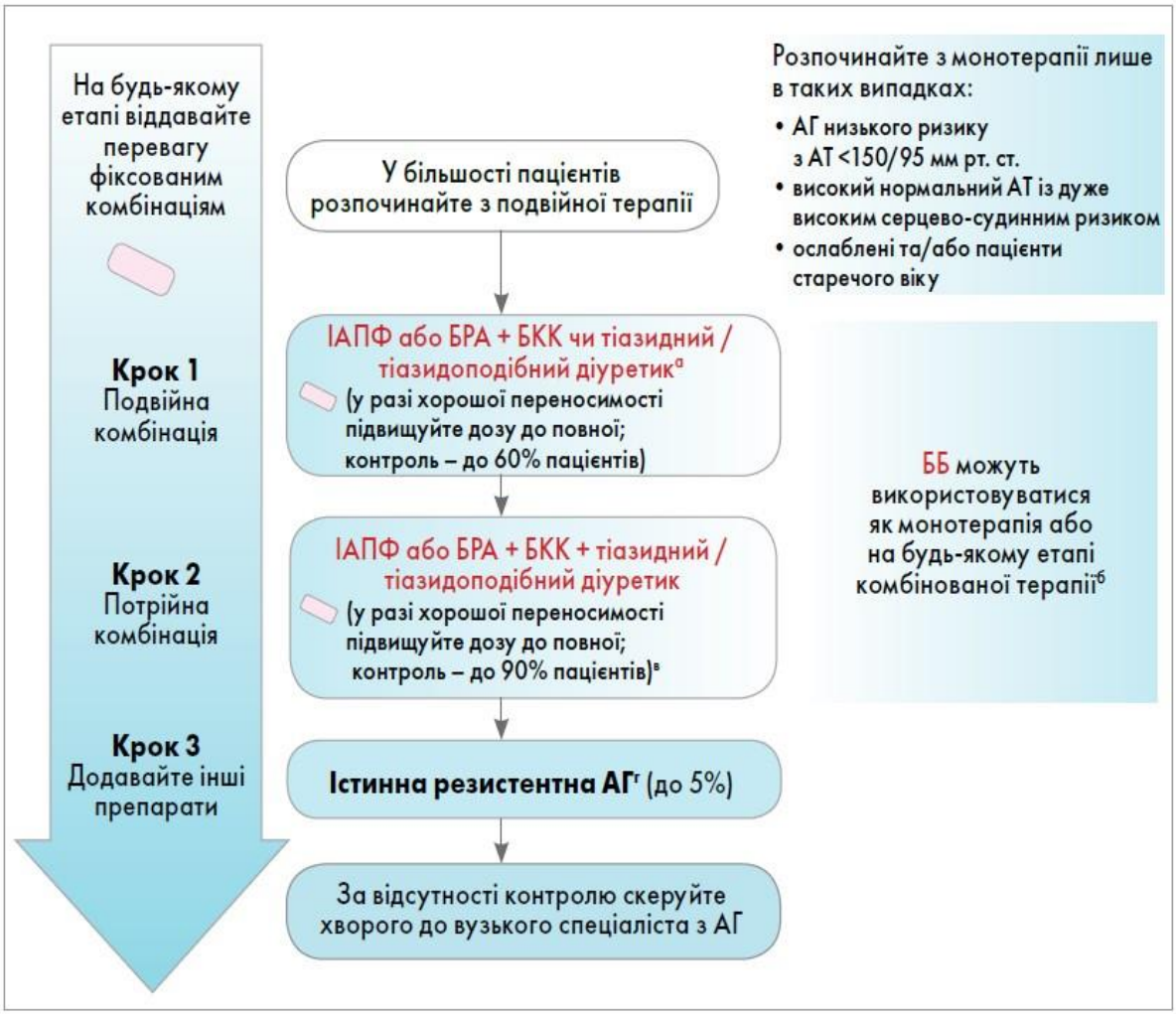


РИСУНОК 12 Загальна стратегія зниження АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

[a] Використання діуретиків:

- Розглядайте доцільність переходу на петльовий діуретик, якщо рШКФ становить від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2
- Якщо рШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м^2, призначайте петльовий діуретик

[b] ББ потрібно застосовувати як МТВН або розглядати доцільність їх застосування за деяких інших станів (таблиця 16)

[c] Контроль на рівні менше ніж 140/90 мм рт. ст.

[d] Якщо САТ становить ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ становить ≥ 90 мм рт. ст., за умови, що:

- використовувалися максимальні рекомендовані та переносимі дози потрійної комбінації, що містила блокатор РАС (ІАПФ або БРА), БКК і тіазидний/тіазидоподібний діуретик;
- належний контроль АТ підтверджений АМАТ або ДМАТ, якщо АМАТ провести неможливо;
- виключені різні причини псевдорезистентної гіпертензії (особливо низька прихильність до лікування) та вторинної артеріальної гіпертензії (див. розділ 12).

11.10.9 Переносимість і побічні ефекти препаратів

Усі антигіпертензивні препарати можуть спричиняти побічні ефекти, які можуть бути помірними або, у деяких випадках, серйозними, що призводить до припинення лікування. Побічні ефекти відіграють важливу роль у неприхильності до лікування та його припиненні [665] та можуть бути пов'язані як зі зниженням АТ як таким, так і з ефектами, специфічними для певного класу препаратів [666, 667]. Проте рекомендовані основні класи антигіпертензивних препаратів демонструють загалом хорошу переносимість, що є одним із критеріїв для підтримання рекомендації щодо їх застосування, на додаток до антигіпертензивного ефекту та доведеного зниження ризику наслідків. Побічні ефекти відрізняються не тільки між різними класами, але й у межах одного класу препаратів, напр., між різними ББ та між ДГП-БКК і НДГП-БКК. На щастя, потенціал фармакокінетичних взаємодій між лікарськими засобами, які можуть впливати на концентрацію препаратів у плазмі крові, є незначним для будь-якого з основних класів антигіпертензивних препаратів, що є основою для їх безпечного застосування в комбінованій терапії. Потрібно також зазначити,

що між основними антигіпертензивними препаратами виникають клінічно сприятливі взаємодії, найбільш значущою з яких є адитивний антигіпертензивний ефект. Крім того, є взаємодії, які підвищують переносимість препаратів, наприклад, зменшення інцидентності або інтенсивності набряків гомілковостопних суглобів у разі додавання блокатора РАС до БКК або зменшення гіпокаліємії в разі додавання блокатора РАС до тіазидного/тіазидоподібного діуретика [665].

11.10.10 Призначення антигіпертензивних препаратів

11.10.10.1 Стандартний спосіб застосування препаратів

Основна мета антигіпертензивного лікування — забезпечення контролю АТ протягом 24 годин (короткострокова) і підтримання такого контролю протягом тривалого часу (довгострокова). Для досягнення цієї мети клініцисти мають ураховувати: (1) періоди напіввиведення та дози призначуваних препаратів, а також їхню взаємодію з препаратами, що застосовуються одночасно з ними (фармакокінетику); (2) механізм дії препаратів (фармакодинаміку); та (3) характеристики пацієнта, які можуть впливати на абсорбцію, метаболізм або елімінацію препарату [668]. Загальновизнаним є те, що використання кількох щоденних доз протягом дня може прискорити досягнення контролю АТ ціною зниження прихильності пацієнтів до лікування [479, 612, 657, 659, 669]. Із цієї причини потрібно надавати перевагу препаратам, які мають тривалість дії протягом періоду 24 години за одноразового щоденного застосування. Цій рекомендації відповідають не всі препарати [670] з основних класів антигіпертензивних препаратів. Цей недолік був урахований завдяки призначенню препаратів у вищих дозах, що також може подовжувати дію препаратів короткої дії, хоча і з ризиком індукції гіпотензії під час піку ефекту. Для забезпечення вживання препаратів один раз на добу також були розроблені препарати з пролонгованим вивільненням. Різна тривалість дії антигіпертензивних препаратів, що вживаються один раз на добу [670], також може впливати на короткострокову або довгострокову варіабельність АТ [180] і, можливо, на наслідки, але ступінь таких впливів досі не з'ясований.

Більшість наявних доказів користі антигіпертензивної терапії в розрізі наслідків були отримані в РКВ, під час яких препарати призначалися вранці. Однак нещодавні докази того, що нічна артеріальна гіпертензія не є рідкісним явищем, а також того, що профіль відсутності достатнього зниження АТ вночі може мати несприятливі прогностичні наслідки [671], свідчать на користь гіпотези про те, що потрібно надавати перевагу застосуванню антигіпертензивних препаратів перед сном для більш ефективного зниження нічного АТ та ризику серцево-судинних наслідків [671, 672]. Обмеженість підтверджувальних даних обговорювалася в деяких критичних статтях [671, 672] і в систематичному огляді восьми досліджень щодо впливу ранкового та нічного вживання антигіпертензивних препаратів. Дійти висновків не вдалося; цей процес було визнано проблематичним через суттєві методологічні обмеження й упередженість [673]. У цьому контексті важливі дані були отримані в нещодавньому прагматичному випробуванні TIME [670]. У випробуванні TIME 21 104 учасники зі Сполученого Королівства були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для вживання звичайних антигіпертензивних препаратів вранці або ввечері. Середній вік учасників становив 65 років, 58% із них були чоловічої статі. Медіана тривалості ПС становила 5,2 року, але спостереження за деякими пацієнтами тривало понад 9 років [670]. Загалом, у дослідженні не було виявлено жодних проблем, пов'язаних із безпечністю. Було повідомлено, що прихильність до терапії була достовірно вищою в разі застосування ввечері порівняно з ранковим застосуванням (39,0 порівняно з 22,5%, $P < 0{,}0001$). Однак значущої різниці в досягненні первинної кінцевої точки щодо наслідків (госпіталізація у зв'язку з основними серцево-судинними подіями та смерть від судинних причин) між групами, які отримували препарати вранці та ввечері, виявлено не було. Отже, отримані дані не свідчать на користь пріоритетного застосування антигіпертензивних препаратів перед сном, яке, однак, не завдає шкоди. З огляду на результати випробування TIME, пацієнти можуть вибирати, коли їм зручніше вживати препарати, а лікарі можуть розглядати доцільність застосування препаратів перед сном у пацієнтів із задокументованим високим нічним АТ [674]. Загалом, цими настановами рекомендовано

вживати антигіпертензивні препарати вранці, оскільки прихильність до антигіпертензивних препаратів у разі застосування перед сном є гіршою [670, 674, 675].

11.10.10.2 Часткова деескалація або повне припинення лікування

Повне припинення антигіпертензивної медикаментозної терапії через побічні ефекти або з інших причин супроводжується більш-менш швидким поверненням АТ до підвищених значень, які спостерігалися до лікування [676]. У разі використання препаратів із центральним механізмом дії, особливо клонідину, може виникнути різке повторне підвищення АТ, а різке припинення застосування ББ у пацієнтів з ІХС може призвести до стенокардії або інших симптомів чи ускладнень ІХС, напр., аритмії. Також повідомлялося про головний біль, біль у суглобах, пальпітації, набряк і погане загальне самопочуття [676]. Помітне збільшення серцево-судинного ризику після припинення антигіпертензивного лікування було задокументоване в багатьох дослідженнях [494, 677, 678], хоча в деяких випадках також не повідомлялося про жодні несприятливі наслідки [676, 679]. У деяких дослідженнях спостерігалися відсутність або незначне підвищення АТ після припинення лікування в значної частини (до 25%) пацієнтів з артеріальною гіпертензією, але тлумачення цього висновку є невизначеним та, можливо, пов'язане з помилковим діагнозом артеріальної гіпертензії або усуненням гіпертензіогенних факторів ризику, як-от надмірна вага [676], протягом періоду лікування. Не можна виключати можливість того, що довгострокове ефективне антигіпертензивне лікування призводить до регресії структурних змін, спричинених артеріальною гіпертензією, і сприяє тривалому підтриманню нормального рівня АТ після лікування. На сьогоднішній день бракує доказів щодо впливу часткового припинення антигіпертензивних препаратів на АТ та наслідки або ж наявних доказів недостатньо (таблиця 19).

ТАБЛИЦЯ 19. Припинення застосування антигіпертензивних препаратів

Клас препарату	Наслідки різкого припинення лікування
БКК	• Ризик стенокардії
ББ	• Ризик стенокардії та інших ускладнень у пацієнтів з ІХС
Препарати із центральним механізмом дії	• Гіперактивність симпатичної нервової системи (знервованість, тахікардія, головний біль, збудження та нудота протягом 36–72 годин після припинення застосування препарату) • Швидке повторне підвищення АТ, що перевищує навіть рівень АТ до лікування • Стенокардія та інші ускладнення в пацієнтів з ІХС
Діуретики	• Затримка рідини, набряки, декомпенсація СН

11.10.10.3 Антигіпертензивні препарати та ризик раку

Питання про те, чи може артеріальна гіпертензія як така або лікування антигіпертензивними препаратами впливати на ризик розвитку раку, залишається предметом дискусій протягом багатьох років [680–682]. Нещодавно у двох дослідженнях типу «випадок-контроль» було зроблено припущення, що застосування гідрохлортіазиду пов'язане з підвищеним ризиком розвитку плоскоклітинного раку шкіри та губ [683, 684]. Інших діуретиків або антигіпертензивних препаратів це припущення не стосувалося. Однак, хоча не можна заперечувати, що більшість діуретиків (зокрема гідрохлортіазид) є потенційними фотосенсибілізаторами [681, 685], та що це може бути основою для несприятливого впливу на розвиток раку шкіри, згадані дослідження мали методологічні обмеження [681], та їхні результати були підтверджені деякими, але не всіма, подальшими дослідженнями, проведеними в інших країнах або етнічних групах [686]. Питання є складним ще й тому, що в нещодавньому дослідженні з Бази даних клінічних досліджень Сполученого Королівства також повідомлялося про підвищений ризик плоскоклітинної карциноми шкіри в пацієнтів, які отримували гідрохлортіазид. Однак підвищений ризик спостерігався лише в жінок, і жодного

біологічного обґрунтування для цього висновку не було запропоновано [687]. Насамкінець, під час великого когортного дослідження на основі підбору за показником схильності, проведеного в Німеччині, було виявлено, що гідрохлортіазид пов'язаний не лише з невеликим підвищенням ризику раку шкіри, але й із загальним нижчим ризиком розвитку будь-якого типу раку порівняно з іншими діуретиками [688]. Необхідні подальші спостережні дослідження з належним дизайном для отримання більш надійних доказів зв'язку між гідрохлортіазидом і ризиком раку шкіри. Тим часом, важливим доказом, який потрібно згадати, є те, що в нещодавньому мета-аналізі даних окремих учасників 33 РКВ, що охоплював 260 447 учасників і 15 012 випадків раку, не було виявлено значущого зв'язку між тіазидами (зокрема гідрохлортіазидом) і раком шкіри [689]. Крім того, не було виявлено значущого зв'язку ІАПФ, БРА та ББ із жодним типом раку. Лише для БКК було виявлено невеликий, але значущий ефект у розрізі ризику розвитку всіх типів раку (відношення ризиків 1,06, 95%-й ДІ 1,01–1,11). Хоча порівняно коротка тривалість досліджень (трохи більше ніж 4 роки) є обмеженням, такі результати підтверджують рекомендацію не розглядати ризик розвитку раку як перешкоду для будь-якого медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії, зокрема гідрохлортіазидом, який є частим компонентом SPC [690] і має задокументований захисний ефект.

11.10.11 Супутні препарати

11.10.11.1 Зниження рівня холестерину ЛПНЩ

Артеріальна гіпертензія та дисліпідемія є широко поширеними в загальній популяції та часто співіснують, що сприяє адитивному підвищенню серцево-судинного ризику [531]. Ліпопротеїни в плазмі крові класифікуються за розміром і відрізняються за вмістом ліпідів та експресією аполіпопротеїнів [691]. Кілька різних показників ліпідів і ліпопротеїнів (зокрема рівень загального холестерину, холестерину не-ЛПВЩ, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів) мали логарифмічно-лінійний зв'язок із ризиком ССЗ. Наявні докази свідчать про те, що всі ліпопротеїни, що містять аполіпопротеїн В, діаметром < 70 нм можуть проходити через ендотеліальний бар'єр і сприяти утворенню атеросклерозу. Це пояснює, чому різні показники ліпідів використовуються в різних контекстах, наприклад, холестерин не-ЛПВЩ використовується в моделях SCORE2 і SCORE2-OP для оцінювання серцево-судинного ризику, а цільові рівні для лікування, як правило, визначаються за рівнем холестерину ЛПНЩ. Ці настанови підтримують концепцію ліпідознижувального лікування на основі оцінювання ризиків, запропоновану в настановах ЄТК 2021 р. щодо профілактики ССЗ [33]. Практично здорові дорослі пацієнти повинні проходити оцінювання серцево-судинного ризику за допомогою інструментів SCORE2 або SCORE2-OP [33]. Пацієнти з низьким ризиком не потребують специфічного лікування, окрім загальних рекомендацій щодо способу життя. У пацієнтів із високим або дуже високим ризиком, що потребують первинної профілактики, рекомендовано спочатку ставити за мету забезпечення рівня холестерину ЛПНЩ нижче ніж 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Залежно від 10-річного ризику та ризику протягом життя, супутніх захворювань, наявності старечої астенії та побажань пацієнта, кінцевою метою може бути рівень холестерину ЛПНЩ нижче ніж 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у пацієнтів із високим ризиком та нижче ніж 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пацієнтів із дуже високим ризиком [33].

Результати випробування ASCOT [692] продемонстрували, що в людей з артеріальною гіпертензією та помірно підвищеним серцево-судинним ризиком лікування аторвастатином у дозі 10 мг/добу знижує ризик досягнення композитної кінцевої точки щодо наслідків із боку серцево-судинної системи на 36%. Під час численних РКВ і кількох мета-аналізів було виявлено, що лікування статинами супроводжується зниженням ризику серцево-судинних наслідків, пропорційним зниженню рівня холестерину ЛПНЩ [693]. В останні роки накопичилися дані РКВ щодо езетимібу та інгібіторів PCSK9, які доповнили загальний масив доказів, що підтверджують причинно-наслідкову роль зниження рівня холестерину ЛПНЩ у захисті серцево-судинної системи [694]. Важливо, що відносна користь ліпідознижувального лікування в пацієнтів із помірно підвищеним ризиком не залежить від рівня АТ [695, 696], хоча абсолютна користь є більш вираженою в людей з артеріальною гіпертензією через підвищений

серцево-судинний ризик [697]. З огляду на результати випробувань ASCOT та HOPE-3 [692, 695], серед інших, люди з артеріальною гіпертензією та підвищеним серцево-судинним ризиком мають отримувати лікування статинами в помірних дозах, а в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, класифікованих як такі, що мають високий або дуже високий серцево-судинний ризик, тобто які відповідають критеріям для інтенсивного лікування з метою зниження рівня холестерину ЛПНЩ, потрібно забезпечувати досягнення необхідних нижчих цільових рівнів холестерину ЛПНЩ для профілактики серцево-судинних ризиків за допомогою підвищення дози статинів до максимально переносимої дози [691]. Потрібно зазначити, що більшість побічних ефектів, зокрема м'язові симптоми, є неспецифічними та не пов'язані з лікуванням статинами як таким [698]. Згідно з останніми настановами щодо лікування дисліпідемії, якщо контролю рівня холестерину ЛПНЩ не вдається досягнути, потрібно додавати езетиміб (бажано у формі SPC для покращення прихильності до лікування) [699], а в пацієнтів із дуже високим ризиком для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ можна розглядати доцільність застосування інгібіторів PCSK9 або малої інтерферуючої РНК (міРНК).

За ізольованої тригліцеридемії статини мають бути класом препаратів першого вибору для зниження серцево-судинного ризику; доцільність їх застосування також може розглядатися, якщо рівень тригліцеридів становить 2,3 ммоль/л (200 мг/дл), особливо в пацієнтів із цукровим діабетом. Припускають, що лікування фенофібратом забезпечує додаткову користь, пропорційну його впливу на рівень холестерину не-ЛПВЩ [691, 694]. Роль омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) залишається невизначеною через суперечливі результати двох великих випробувань, опублікованих в останні роки [700, 701].

З погляду антигіпертензивної терапії, ББ і діуретики можна вважати менш пріоритетними в разі складної для лікування дисліпідемії через їхню помірну дисліпідемічну дію, більш виражену в разі комбінованого лікування. Однак їхня здатність знижувати серцево-судинний ризик за допомогою зниження АТ значно переважає їхні недоліки в розрізі метаболізму, тому їх потрібно застосовувати для контролю АТ за необхідності.

11.10.11.2 Антитромбоцитарна терапія

Поширені ускладнення артеріальної гіпертензії пов'язані з атеротромботичними захворюваннями, тобто ІХС, ішемічним інсультом і ЗАНК [702]. Рішення про рекомендування антитромбоцитарної терапії пацієнтам з артеріальною гіпертензією має ґрунтуватися на індивідуальному серцево-судинному ризику, як і в пацієнтів із нормотензією, тобто відповідати контексту первинної чи вторинної профілактики, а також ризику кровотеч. Для вторинної профілактики необхідне застосування антитромбоцитарної терапії [зазвичай низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (аспірину)], оскільки в разі застосування пацієнтами з діагностованими ССЗ низькі дози аспірину пов'язані з клінічно значущим зниженням ризику основних серцево-судинних подій, хоча і з підвищенням ризику кровотеч, особливо зі шлунково-кишкового тракту [703].

Рекомендації щодо зниження рівня холестерину ЛПНЩ у разі артеріальної гіпертензії

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Рішення про початок лікування для зниження рівня холестерину ЛПНЩ, а також цілі лікування мають ґрунтуватися на результатах оцінювання загального серцево-судинного ризику, причому пріоритет мають пацієнти з високим ризиком.	**I**	**A**
Лікування статинами рекомендоване пацієнтам з артеріальною гіпертензією та підвищеним серцево-судинним ризиком.	**I**	**A**
Статини в максимальних переносимих дозах рекомендовані як клас препаратів першого ряду для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та високим серцево-судинним ризиком.	**I**	**A**
Езетиміб можна додавати до максимальної переносимої дози статину для досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ.	**I**	**A**
Доцільність використання інгібіторів PCSK9 та міРНК, націленої на PCSK9, можна розглядати для окремих пацієнтів із високим ризиком, у яких не вдається досягнути цільових рівнів холестерину ЛПНЩ за допомогою комбінованої терапії статинами/езетимібом.	**II**	**A**

Для первинної профілактики в пацієнтів з артеріальною гіпертензією можна розглядати доцільність застосування поліпілів, що містять два засоби для зниження АТ та статин для зниження рівня холестерину ЛПНЩ.	**II**	**A**

Що стосується первинної профілактики, у Кокранівському систематичному огляді [704], що охоплював 61 015 пацієнтів, залучених до шести випробувань (чотири випробування в контексті первинної профілактики, n=41 695 пацієнтів; і два випробування в контексті вторинної профілактики, n=19 320 пацієнтів), досліджувалися ефекти антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Під час чотирьох досліджень порівнювалися низькі дози аспірину з плацебо, та жодних доказів різниці в смертності від усіх причин або ССЗ виявлено не було. Лікування аспірином знижувало ризик усіх нефатальних серцево-судинних подій, але підвищувало ризик великих кровотеч. Автори зробили висновок, що на сьогодні немає доказів захисного ефекту антитромбоцитарної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в умовах первинної профілактики. Такого ж висновку було досягнуто понад 25 років тому у випробуванні HOT, під час якого, проте, був продемонстрований певний захисний ефект низьких доз аспірину в підгрупі пацієнтів, які не мали серцево-судинних подій в анамнезі, але натомість мали високий серцево-судинний ризик через захворювання нирок на пізніх стадіях [705].

Користь і шкода новіших препаратів, як-от клопідогрель, прасугрель і тикагрелор, недостатньо досліджені в клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії в разі артеріальної гіпертензії

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Низькі дози аспірину не рекомендовані для первинної профілактики в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	**III**	**A**
Антитромбоцитарна терапія рекомендована для вторинної профілактики в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	**I**	**A**
Для вторинної профілактики в пацієнтів з артеріальною гіпертензією можна розглядати доцільність застосування поліпілів, що містять низькі дози аспірину.	**II**	**A**

12. ІСТИННО РЕЗИСТЕНТНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

12.1 Визначення, поширеність, патофізіологія та серцево-судинний ризик

У настановах 2018 р. артеріальна гіпертензія визначалася як резистентна до лікування, якщо відповідні заходи зі зміни способу життя та лікування оптимальними або найкраще переносимими дозами трьох чи більше препаратів (тіазидний/тіазидоподібний діуретик, блокатор РАС та БКК) не допомагають знизити офісний АТ до < 140/90 мм рт. ст. [4]. Недостатній контроль АТ має бути підтверджений результатами позаофісного вимірювання АТ, які вказують на неконтрольований рівень добового АТ (САТ≥130 мм рт. ст. або ДАТ ≥80 мм рт. ст.). Для визначення істинно резистентної артеріальної гіпертензії необхідні докази прихильності до терапії та виключення вторинних причин артеріальної гіпертензії, інакше артеріальна гіпертензія вважається лише очевидно резистентною, та її називають псевдорезистентною артеріальною гіпертензією (рис. 13).

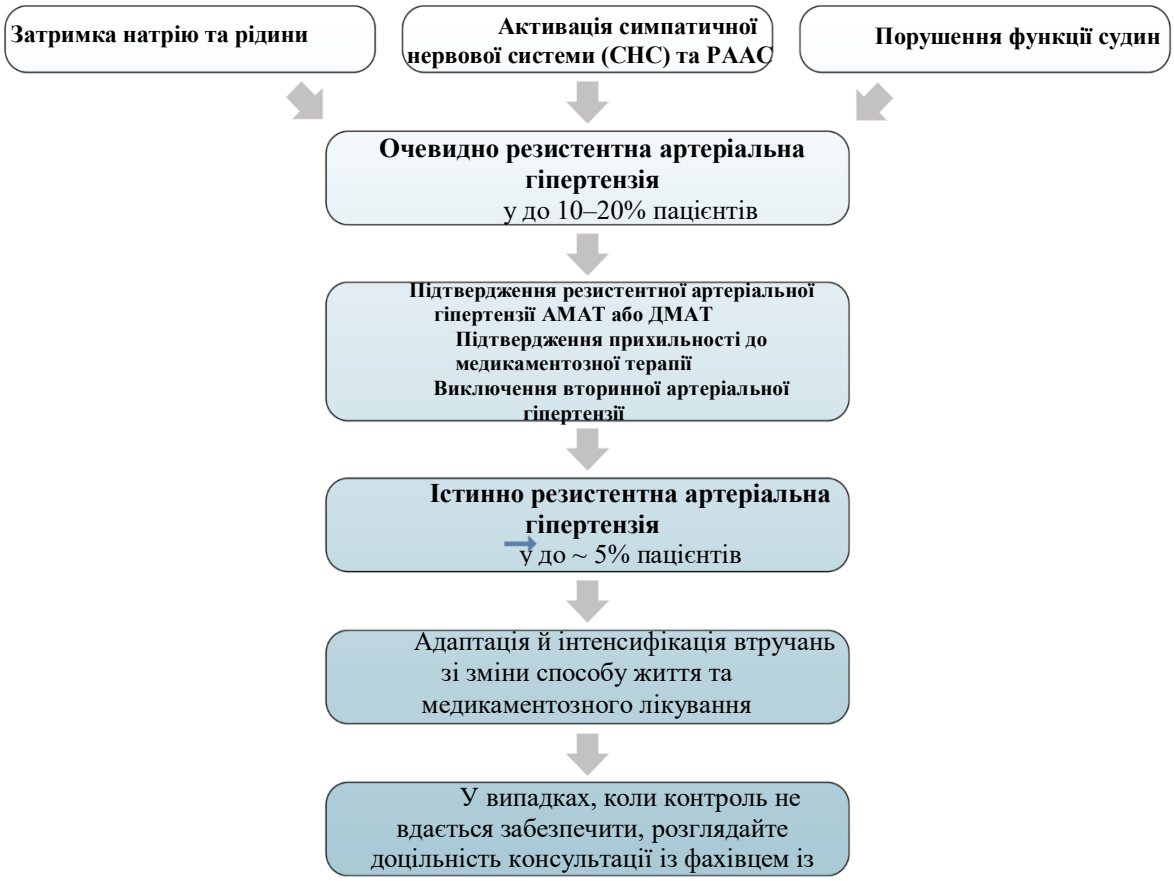


РИСУНОК 13. Характеристики істинно резистентної артеріальної гіпертензії. РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Поширеність резистентної артеріальної гіпертензії складно кількісно оцінити через її залежність від низки факторів: клінічних умов (напр., загальна популяція, центр направлення третинного рівня, клінічне випробування); (ii) класів та оптимальних доз антигіпертензивних препаратів, що використовуються; (iii) виключення або утримання пацієнтів, які не є прихильними до лікування; (iv) методу вимірювання АТ; та (v) визначення цільового значення АТ, що відображає контроль АТ [606, 706, 707]. Резистентна артеріальна гіпертензія може бути дуже поширеною серед пацієнтів із ХХН на пізніх стадіях [708]. Очевидно, що для визначення контролю АТ частіше використовують значення офісного АТ < 130/80 мм рт. ст., ніж < 140/90 мм рт. ст. [709]. Він має меншу превалентність після виключення пацієнтів із нормальними показниками позаофісного АТ, а відсоток пацієнтів, виключених із цієї причини, варіює від приблизно 14% до приблизно 37% у мета-аналізах спостережних досліджень, рандомізованих випробувань, опитувань і реєстрів [707, 710, 711]. Після застосування суворих критеріїв, описаних вище, обґрунтованим розрахунковим показником поширеності резистентної гіпертензії є охоплення приблизно 5% загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Таких пацієнтів називають пацієнтами з істинно резистентним фенотипом артеріальної гіпертензії. Демографічними та клінічними факторами, що сприяють цьому фенотипу, є ожиріння (або значний набір ваги), надмірне вживання алкоголю, високий рівень споживання натрію, ГУОМ на пізніх стадіях та атеросклероз, а також старший вік, чоловіча стать, належність до чорношкірої популяції африканського походження, низький рівень доходу, депресія, високі показники АТ на момент встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії та показник 10-річного серцево-судинного ризику > 20% [712–715]. Патофізіологія істинно резистентної артеріальної гіпертензії охоплює взаємодію між багатьма нейрогуморальними факторами, як-от підвищені рівні альдостерону [580, 716, 717], ендотеліну-1 [718], вазопресину [719] та підвищена активність СНС [720]. Ці фактори

сприяють перевантаженню рідиною та натрієм, підвищенню периферичного судинного опору, артеріальної ригідності та ГУОМ на більш пізніх стадіях, зокрема ураженню серця та нирок [721–723]. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією мають вищий ризик ГУОМ [724], ХХН [725] та передчасного виникнення серцево-судинних подій [726, 727] (рис. 13).

12.2 Діагностичне обстеження

Під час діагностичного обстеження потрібно виключити псевдорезистентну артеріальну гіпертензію, а після виявлення істинно резистентної артеріальної гіпертензії — охарактеризувати клінічний стан пацієнта на основі даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних досліджень і візуалізації для оцінювання факторів ризику та ГУОМ (див. розділ 5.5). Для виключення псевдорезистентної артеріальної гіпертензії необхідно: (i) підтвердити підвищені показники АМАТ; (ii) виключити неточне вимірювання АТ як причину підвищення АТ, напр., хибне підвищення АТ, пов'язане з вираженою кальцифікацією плечової артерії, особливо в пацієнтів похилого віку або в пацієнтів із ХХН на пізніх стадіях; (iii) виключити вторинні причини артеріальної гіпертензії (див. розділ 6); або (iv) виключити неналежну прихильність до призначеної схеми лікування (див. розділ 21). Превалентність вторинної артеріальної гіпертензії, особливо первинного альдостеронізму [728] й атеросклеротичного стенозу ниркових артерій (особливо в пацієнтів похилого віку або з ХХН) серед пацієнтів із резистентною гіпертензією може сягати 10–20% [716]. Перевірку на наявність ОАС (за даними анамнезу щодо сну та спеціальних тестів) не можна пропускати через часту наявність цього стану за резистентної артеріальної гіпертензії, зокрема нічної [729–733].

Низька прихильність до лікування антигіпертензивними препаратами є поширеним явищем у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [479], що особливо актуально для резистентної артеріальної гіпертензії [616], оскільки є обернений зв'язок між прихильністю та складністю лікування та кількістю призначених таблеток, які потрібно вживати щодня [479, 612, 616, 657, 659, 669]. Точну інформацію про прихильність може бути складно отримати. Першим кроком є ретельне опитування щодо медичних звичок пацієнта, з допомогою його родичів за потреби. Можна також дослідити деякі об'єктивні показники прихильності, що, на жаль, зробити непросто [616]. Підтвердженням прихильності до антигіпертензивних препаратів можуть бути результати скринінгу сечі чи крові на наявність препаратів, якщо такий варіант доступний [616, 659], або фармакодинамічні маркери впливу препаратів [брадикардія в разі застосування ББ, підвищення рівня сечової кислоти в крові в разі застосування діуретиків, підвищення концентрації реніну в плазмі крові в разі застосування діуретиків або блокаторів РАС, підвищення концентрації N-ацетил-серил-аспартил-лізил-проліну в сечі в разі застосування ІАПФ [734] та специфічні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням лікарських засобів] [616]. Анамнез має охоплювати точну інформацію про застосування препаратів або речовин, що потенційно можуть перешкоджати контролю АТ, знижуючи ефективність антигіпертензивних препаратів або підвищуючи АТ (таблиця 20). Ретельне оцінювання препаратів, які вживають пацієнти, полегшується завдяки використанню стандартизованих опитувальників [735] або застосунків чи веб-інструментів для перевірки взаємодії між препаратами.

12.3 Оптимізація змін способу життя та поточної медикаментозної терапії

Ефективне лікування істинно резистентної артеріальної гіпертензії має поєднувати: (i) зміни способу життя (зокрема, зменшення споживання натрію та алкоголю, впровадження регулярної фізичної активності та зниження ваги в пацієнтів із надмірною вагою чи ожирінням); (ii) припинення застосування речовин, що перешкоджають контролю АТ; (iii) раціоналізацію поточного лікування; та (iv) послідовне додавання антигіпертензивних препаратів до наявної потрійної комбінації.

Заміна поточних препаратів на більш доцільні та, можливо, простіші схеми лікування ґрунтується на використанні комбінованої терапії, що відповідає віку пацієнта, його етнічній належності, переконливим показанням до застосування певних класів препаратів, супутнім захворюванням і ризику взаємодії між препаратами. Препарати потрібно застосовувати в

максимально переносимих дозах, а також надавати перевагу фіксованим комбінаціям, якщо вони доступні, щоб зменшити тягар, пов'язаний із застосуванням великої кількості таблеток, та покращити прихильність до лікування [617]. Оскільки затримка рідини, зумовлена багатьма факторами, є частою проблемою, потрібно зменшувати споживання натрію (< 2 г/добу) або харчової солі (< 5 г/добу) та підвищувати інтенсивність терапії діуретиками, особливо в пацієнтів похилого віку, чорношкірих пацієнтів африканського походження або пацієнтів із ХХН. Якщо рШКФ становить 30 мл/хв, контроль АТ можна покращити за допомогою збільшення дози наявного тіазидного діуретика або переходу на більш потужний тіазидоподібний діуретик тривалішої дії (індапамід або хлорталідон). Якщо рШКФ становить < 30 мл/хв, потрібно замінити тіазидні/тіазидоподібні діуретики петльовим діуретиком (фуросемід, буметанід і торасемід), хоча навіть за таких обставин тіазиди можуть зберігати свою натрійуретичну й антигіпертензивну дію. У випробуванні CLICK [573] у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії (рШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м^2) та погано контрольованою артеріальною гіпертензією було виявлене зниження добового САТ приблизно на 10 мм рт. ст. у разі застосування хлорталідону порівняно з плацебо, причому антигіпертензивний ефект був особливо вираженим у пацієнтів, які вже отримували петльові діуретики [736]. Фуросемід і буметанід потрібно вживати двічі на день через їхню коротку тривалість дії, а препарати більш тривалої дії, як-от торасемід, можна вживати один раз на добу [737]. Дозу або частоту застосування петльового діуретика можна збільшувати в пацієнтів із тяжкою ХХН та/або альбумінурією [737]. Для виявлення зневоднення, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіповолемії або погіршення функції нирок необхідний ретельний моніторинг функції нирок, рівня електролітів у сироватці крові та волемічного статусу. Після оптимізації поточної терапії потрібно розглядати доцільність поетапного додавання інших антигіпертензивних препаратів, якщо АТ на цей момент досі не відповідає цільовому рівню.

Коментар робочої групи
Станом на 01.05.2024 лікарський засіб буметанід в Україні не зареєстрований.

12.4 Четвертий і подальші ряди антигіпертензивної терапії

У пацієнтів з істинно резистентною гіпертензією лікування четвертого ряду має містити АМР спіронолактон з огляду на докази його ефективності, отримані під час випробування PATHWAY-2 [580], а також мета-аналізів [579], зокрема за участю пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (рис. 14). Під час вторинного аналізу випробування TOPCAT були виявлені позитивні ефекти спіронолактону також у разі застосування в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ [738] — станом, за якого часто спостерігається артеріальна гіпертензія, яку складно контролювати [193]. У настановах 2018 р. рекомендовано з обережністю застосовувати спіронолактон (25–50 мг/добу) у пацієнтів із рШКФ < 45 мл/хв і концентрацією калію в плазмі крові > 4,5 ммоль/л, оскільки такі показники були критеріями виключення у випробуванні PATHWAY-2. Отже, ефективність і безпечність спіронолактону в пацієнтів із ХХН на більш пізніх стадіях або вищим рівнем калію на початковому етапі ще не встановлені.

ТАБЛИЦЯ 20. Препарати й інші речовини, які можуть сприяти підвищенню АТ

Препарат/речовина	Пропонований механізм	Коментарі
НПЗП	Інгібування циклооксигеназ (ЦОГ)-1 і 2 призводить до зменшення синтезу простагландинів I2 і E2 з подальшим зниженням екскреції Na із сечею і підвищенням системного судинного опору.	Невелике дозозалежне підвищення АТ. Ризик підвищується з віком, у разі попередньої наявності артеріальної гіпертензії, у чутливих до солі пацієнтів, пацієнтів із реноваскулярною артеріальною гіпертензією.
Парацетамол (ацетамінофен)	Імовірно, через інгібування циклооксигеназ та зменшення вироблення простагландинів.	Підвищений відносний ризик артеріальної гіпертензії в 1,34 разу за майже щоденного застосування парацетамолу.

Естрогени та прогестини	Збільшення синтезу реніну (під впливом естрогенів), що призводить до активації РАС і подальшої затримки Na+ та води.	Невелике стійке підвищення АТ (підвищення на 6/3 мм рт. ст. для високих доз естрогену — > 50 μг — і доз прогестину, що становлять 1–4 μг); можливе сильне підвищення АТ, поширене в жінок у період пременопаузи, що спричиняє артеріальну гіпертензію в 5% жінок.
Глюкокортикоїди	Посилення реабсорбції Na^+ та затримки рідини через стимуляцію мінералокортикоїдних рецепторів. Підвищення системного судинного опору внаслідок підвищення рівня експресії АТ1-рецепторів на клітинах гладких м'язів судин.	Дозозалежний ефект; низькі дози мають менший ефект на АТ, що частіше виникає в пацієнтів старшого віку або пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією в сімейному анамнезі.
Інгібітори кальциневрину	Зниження вироблення NO, надмірне вироблення ЕТ-1, системна та ниркова вазоконстрикція, затримка Na^+ в нирках.	Дозозалежний ефект, від невеликого до помірного підвищення АТ. Повідомлялося про тяжку артеріальну гіпертензію. Підвищений ризик у разі попередньо наявної артеріальної гіпертензії, підвищеного рівня креатиніну та підтримувальної терапії кортикостероїдами. Див. Розділ 20.8.2.
Антидепресанти-інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну	Збільшення вивільнення норадреналіну, що спричиняє активацію адренорецепторів та підвищення активності СНС.	Дозозалежне невелике (2/1 мм рт. ст.) підвищення АТ.
Назальні деконгестанти	Вазоконстрикція через стимуляцію альфа-1-рецепторів на гладких м'язах судин.	Дозозалежне стійке підвищення АТ.
Препарати, що стимулюють вироблення еритропоетину	Підвищення рівня тромбоксану, зниження рівня простацикліну й активація місцевої РАС. Підвищення вироблення ЕТ-1, зниження синтезу NO з подальшою вазоконстрикцією.	Дозозалежне невелике підвищення АТ, підвищений ризик у разі попередньо наявної артеріальної гіпертензії або низького початкового рівня гематокриту. Див. розділ 20.8.2.
Стимулятори		
- Модафініл	Блокують зворотне захоплення норадреналіну або дофаміну.	
- Амфетаміни	Сприяють вивільненню катехоламінів	
- Метилфенідат		
Інгібітори VEGF	Зниження вироблення NO через антагонізм VEGFR-2 та стимуляцію рецепторів ЕТ-1, що сприяє вазоконстрикції.	Класовий ефект. Інцидентність артеріальної гіпертензії залежить від дози, ризик підвищується в разі попередньо наявної артеріальної гіпертензії, похилого віку та надмірної ваги. Див. розділ 20.8.2.
Речовини, що спричиняють залежність	Збільшення вивільнення та інгібування зворотного захоплення моноамінових нейромедіаторів із подальшою активацією СНС.	Кокаїн спричиняє як гостре, так і хронічне підвищення АТ.
- MDMA		Алкоголь спричиняє дозозалежне стійке підвищення АТ.
- Фенциклідин	Збільшення вивільнення катехоламінів ЦНС зі зменшенням їх поглинання нейронами.	
- Метамфетамін		
- Кокаїн	Кокаїн спричиняє гострі симпатоміметичні ефекти та хронічне ГУОМ, тобто підвищення ригідності стінок артерій.	
- Алкоголь		

	Алкоголь підвищує активність СНС і РАС.	
Засоби рослинного походження - Солодка	Хронічне надмірне вживання солодки має ефект, подібний до гіперальдостеронізму, через стимуляцію мінералокортикоїдних рецепторів та інгібування метаболізму кортизолу.	Солодка: Дозозалежне стійке підвищення АТ, що характеризується гіпокаліємією, метаболічним алкалозом і пригніченням активності реніну в плазмі крові та рівня альдостерону в плазмі крові.
- Ефедра - Звіробій - Йохімбе - Женьшень (високі дози) - Махуан	Ефедра активує альфа-1-рецептор, підвищуючи активність СНС.	Йохімбін спричиняє гостре дозозалежне підвищення АТ.
Препарати для схуднення - Сибутрамін - Фенілпропаноламін	Підвищення рівнів норадреналіну з подальшою активацією норадренергічної нейротрансмісії	Невелике підвищення АТ.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби модафініл, амфетаміни, метамфетамін, кокаїн, сибутрамін в Україні не зареєстровані, а фенілпропаноламін зареєстрований тільки у складі комбінованих лікарських засобів.

Ризик гіперкаліємії, пов’язаний зі спіронолактоном, є вищим у пацієнтів із ХХН, особливо в разі додавання препарату до схеми лікування, яка зазвичай уже містить блокатор РАС [739], що створює необхідність у ретельному моніторингу рівня калію в плазмі крові та рШКФ після початку лікування і, залежно від індивідуального ризику та стадії ХХН, принаймні щороку або з інтервалом від трьох до 6 місяців після цього.

Використання нових засобів, що зв’язують калій, як-от патиромер [740] або циклосилікат натрію-цирконію [741], може знизити ризик гіперкаліємії без збільшення перевантаження натрієм (у випадку з патиромером) або зменшення абсорбції антигіпертензивних препаратів, що спостерігається в разі застосування полістирол сульфонату натрію. Не всі пацієнти добре переноситимуть спіронолактон через його антиандрогенні побічні ефекти, що призводять до болючості молочних залоз, гінекомастії та імпотенції в чоловіків і порушень менструального циклу в жінок. Інший стероїдний АМР еплеренон має менший потенціал впливу на рецептори прогестерону або андрогенів та, отже, може використовуватися як альтернатива для зниження АТ, але він є менш потужним, ніж спіронолактон [742]. Крім того, у багатьох країнах еплеренон схвалений лише для пацієнтів із СН, а в деяких європейських країнах ні еплеренон, ні спіронолактон не були схвалені для застосування за показанням артеріальна гіпертензія. Субоптимальний профіль переносимості, а також обмеження його застосування можуть частково пояснити низький рівень призначень і низький показник безперервності лікування спіронолактоном у реальних умовах. Лише 9,0% пацієнтів з очевидно резистентною артеріальною гіпертензією отримували лікування АМР у дослідженні, проведеному в США [711], і лише приблизно 30% пацієнтів був призначений спіронолактон на момент включення у випробування RADIANCE TRIO, під час якого вивчали ефективність ниркової денервації у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [743]. Альтернативними препаратами можуть бути амілорид, який застосовують у високих дозах (10–20 мг на добу), що виявився настільки ж ефективним у зниженні АТ, як і спіронолактон (25–50 мг на добу), під час відкритого подовженого періоду випробування PATHWAY-2 [576]. Однак це може призвести до збільшення тягаря, пов’язаного із застосуванням великої кількості таблеток, на пацієнта, оскільки доза амілориду, доступна на ринку, становить лише 5 мг, а в багатьох країнах препарат

доступний не як окремий засіб, а лише в комбінованих препаратах (зазвичай у дозі 5 мг). Насамкінець, нові більш селективні нестероїдні АМР, як-от фінеренон (схвалений для лікування пацієнтів із діабетичною нефропатією), есаксеренон (схвалений для лікування артеріальної гіпертензії в Японії) та оцедуренон (KBP-5074, у процесі розробки, призначений для лікування резистентної артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ХХН), можуть стати альтернативою спіронолактону для пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією в майбутньому [742]. Оцедуренон (0,25–0,50 мг/добу) знижував АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та ХХН стадії 3b/4 з вищою частотою гіперкаліємії в разі застосування найвищої дози [744]. Насамкінець, було доведено, що селективні інгібітори альдостеронової синтази, як-от баксдростат, ефективно знижували АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією у випробуванні 2 фази [717], тому вони можуть стати додатковими варіантами лікування. Такий підхід дає змогу уникнути шкідливих загальних ефектів альдостерону за допомогою зменшення його синтезу, а не блокування його ефектів на мінералокортикоїдні рецептори. Спіронолактон, як і всі зазначені вище альтернативи, потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам зі зниженою рШКФ і вихідним рівнем калію > 4,5 ммоль/л.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби патиромер, циклосилікат натрію цирконію, полістирол сульфонат, есаксеренон, оцедуренон та баксдростат в Україні не зареєстровані.

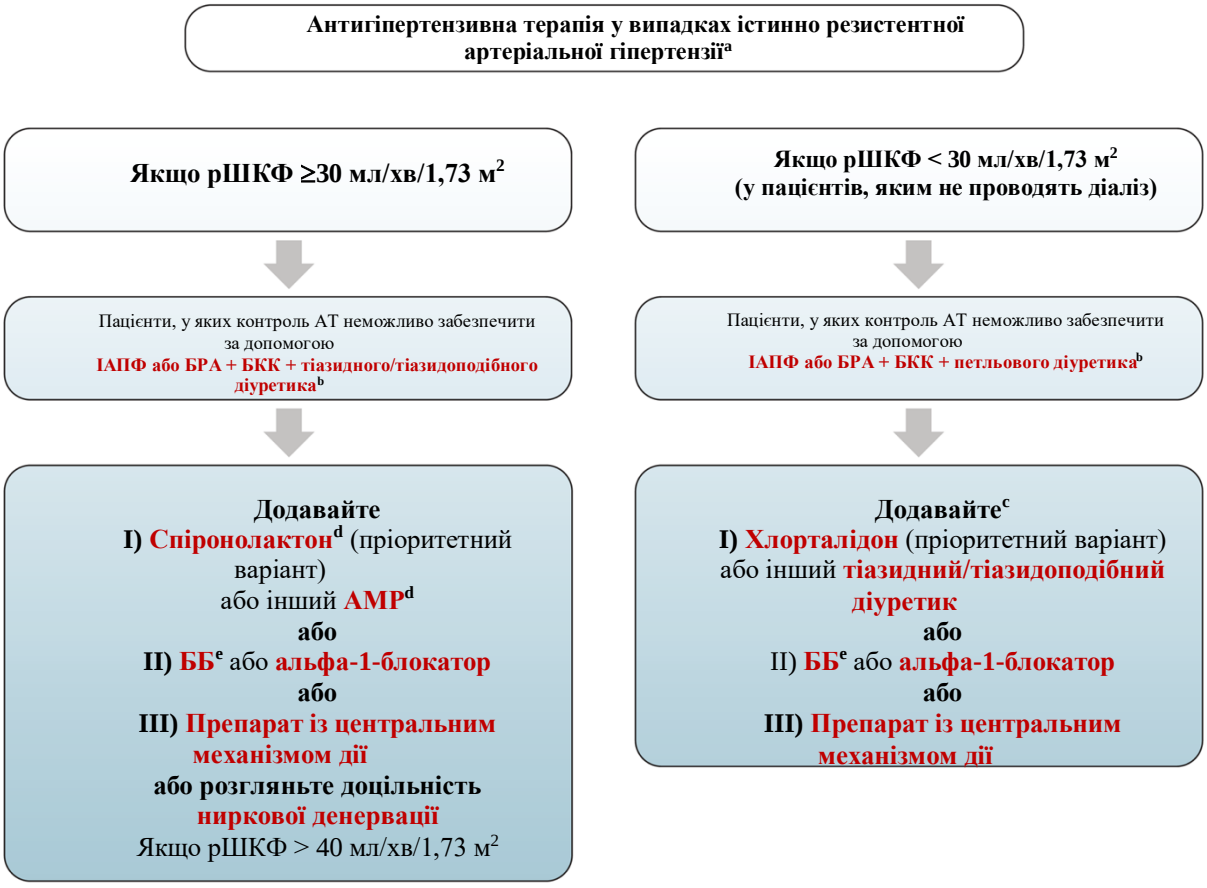


РИСУНОК 14. Стратегія зниження АТ у пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією відповідно до функції нирок. (a) У разі САТ 140 мм рт. ст. або ДАТ 90 мм рт. ст. за умови, що: застосовувалися максимальні рекомендовані та переносимі дози потрійної комбінації, що містить блокатор РАС (ІАПФ або БРА), БКК та тіазидний/тіазидоподібний діуретик, належний контроль АТ підтверджений АМАТ або ДМАТ, якщо АМАТ провести неможливо, виключені різні причини псевдорезистентної артеріальної гіпертензії (особливо низька прихильність до лікування) та вторинної артеріальної гіпертензії (див. розділ 12). (b) Використання діуретиків: використовуйте тіазидний / тіазидоподібний діуретик, якщо рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м². Розглядайте доцільність переходу на петльовий діуретик, якщо рШКФ становить від 30 до 45 мл/хв/1,73 м². Використовуйте петльовий діуретик, якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м². (c) АМР протипоказаний. (d) Потрібно застосовувати з обережністю, якщо рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² або рівень калію в сироватці крові >4,5 ммоль/л. (e) Потрібно

застосовувати раніше на будь-якому кроці як МТВН або розглядати доцільність застосування за деяких інших станів (таблиця 16).

Якщо спіронолактон та інші АМР погано переносяться або протипоказані (наприклад, у разі 4-ї стадії ХХН, рШКФ < 30 мл/хв), як альтернативні варіанти можна використовувати бісопролол (5–10 мг/добу), доксазозин із пролонгованим вивільненням (4–8 мг/добу) або препарати із центральним механізмом дії, як-от агоністи альфа-адренергічних рецепторів (клонідин, 0,1–0,3 мг двічі на добу) [603]. Утім, під час випробування PATHWAY-2 [580] бісопролол і доксазозин знижували АТ менш ефективно, ніж спіронолактон, а клонідин продемонстрував антигіпертензивний ефект, подібний до ефекту спіронолактону, під час відкритого РКВ із прямим порівнянням за участю пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [603]. Залежно від схвалення та наявності, можна також використовувати подвійний антагоніст рецепторів ендотеліну апроцитентан, оскільки цей препарат продемонстрував стійкий антигіпертензивний ефект у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією порівняно з плацебо [718]. Утім, також спостерігалося дозозалежне збільшення інцидентності набряків від легкого до помірного ступеня та затримки рідини, що може знижувати переносимість і безпечність терапії [718]. Вазодилататори прямої дії, як-от гідралазин або міноксидил, потрібно застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть спричиняти значну затримку рідини та рефлекторну активацію СНС із тахікардією. Під час нещодавніх РКВ було продемонстровано, що ендоваскулярна НДН може бути пов’язана зі значущим, хоча й непомітним, зниженням офісного й амбулаторного АТ у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією [743, 745, 746]. За результатами великого реєстрового дослідження пацієнтів, яким була проведена НДН, зниження АТ було довготривалим і не супроводжувалося значущими проблемами в розрізі безпечності [191, 747]. Отже, НДН можна пропонувати як додаткову терапію пацієнтам із резистентною артеріальною гіпертензією з рШКФ > 40 мл/хв/1,73 м^2, у яких не вдається досягти контролю АТ або уникнути серйозних побічних ефектів антигіпертензивних препаратів [743, 748] (див. розділ 13.1).

Важливо підкреслити, що спеціальні випробування в контексті резистентної артеріальної гіпертензії, як-от PATHWAY-2 [580] і ReHOT [603], були короткостроковими дослідженнями ефективності, результати яких підтвердили антигіпертензивний ефект після 12 тижнів лікування. До обох досліджень було включено порівняно невелику кількість пацієнтів (314 і 187 відповідно), і в порівняно великої частини пацієнтів контролю АТ після лікування спіронолактоном однаково не було досягнуто (приблизно 40% у дослідженні PATHWAY-2 на основі даних ДМАТ і приблизно двох третин пацієнтів у дослідженні ReHOT на основі даних офісного вимірювання АТ) [749]. Насамкінець, що найважливіше, у контексті резистентної артеріальної гіпертензії не проводилося зосереджених на наслідках РКВ. Під час нещодавнього дослідження даних із реальної практики, проведеного в США, за участі загалом 80 598 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, порівнювалася ефективність новопризначеного лікування АМР (6626 пацієнтів, 98% із яких отримували спіронолактон) та новопризначеного лікування ББ (73 972 пацієнти) як препаратів четвертого ряду [750]. Під час аналізу на основі підбору за показником схильності було виявлене незначуще (95%-й ДІ 0,50–1,19) зниження частоти досягнення комбінованої первинної кінцевої точки щодо наслідків — інсульту та інфаркту міокарда — на 23% на користь спіронолактону. Ризик гіперкаліємії та погіршення функції нирок був достовірно вищим у разі застосування спіронолактону. У попередньому подібному, але меншому спостережному дослідженні на основі бази даних первинної медичної допомоги Сполученого Королівства взяли участь 8639 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, що отримали нові призначення АМР (n=350), БКК (n=2869) та альфа-1-блокаторів (n=5420) [751]. Показник ризику досягнення первинної кінцевої точки щодо наслідків (комбінації смертності від усіх причин, інсульту та інфаркту міокарда) вказував на незначущу різницю в ризику на користь ББ порівняно зі спіронолактоном і значущу різницю в ризику (–32%) на користь альфа-1-блокаторів [751]. Разом результати цих спостережних досліджень продемонстрували значно нижчий рівень

використання АМР (спіронолактону) у клінічній практиці; даних, що підтверджують користь від використання спіронолактону в розрізі серцево-судинних наслідків або смертності, досі бракує. Необхідні РКВ для визначення медикаментозної терапії, що забезпечує найбільший захист у пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією.

Лікування істинно резистентної артеріальної гіпертензії охоплює лікування поширених супутніх захворювань пацієнтів, які можуть потребувати додаткового лікування. Отже, для пацієнтів з ОАС застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) може мати помірну користь [752, 753], особливо якщо стан має тяжкий перебіг (індекс апное-гіпопное (ІАГ) > 30 подій/год), а вихідний рівень АТ і прихильність до CPAP є високими [754]. За наявності ожиріння агоністи рецепторів GLP1 можуть знижувати масу тіла [755], помірно знижувати АТ [756, 757] та покращувати серцево-судинний прогноз у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу або діагностованими ССЗ [758]. Баріатрична операція може знижувати АТ, фактори серцево-судинного ризику та ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із тяжким ступенем ожиріння [759], та, отже, зменшувати тягар застосування антигіпертензивних препаратів, якщо такі пацієнти мають резистентну артеріальну гіпертензію [760]. У пацієнтів, які відповідають критеріям для лікування ІНЗКТГ2, їх застосування може додавати помірний антигіпертензивний ефект до фонової антигіпертензивної терапії для пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [761]. Насамкінець, порівняно з ізольованим застосуванням валсартану, комбінація сакубітрил-валсартан не знижувала частоту госпіталізацій із приводу СН і смертність у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ [762], але достовірно знижувала в цих пацієнтів клас за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). Крім того, за результатами ретроспективного аналізу того ж дослідження, її застосування знижувало АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією попри лікування щонайменше чотирма антигіпертензивними препаратами, включно з АМР [763]. Зазначені результати підтвердили антигіпертензивний ефект цієї комбінації, про який повідомлялося у випробуванні 2 фази за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією [605].

З огляду на зв'язок із багатьма супутніми захворюваннями та необхідність застосування численних і складних схем медикаментозної терапії, рекомендовано направляти пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією до фахівця з лікування артеріальної гіпертензії або, за необхідності, до спеціалізованого центру з лікування артеріальної гіпертензії. Направлення до спеціалізованої клініки для лікування артеріальної гіпертензії третинного рівня може бути корисним для проведення необхідних кроків діагностики, оптимізації схеми лікування кількома препаратами, зниження ймовірності побічних ефектів, пов'язаних із медикаментозним лікуванням, та підвищення прихильності до лікування. Для таких пацієнтів необхідно розробляти спеціальну програму ПС.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарський засіб апроцитентан в Україні не зареєстрований.

Істинно резистентна артеріальна гіпертензія

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Рекомендовано визначати артеріальну гіпертензію як істинно резистентну, якщо САТ становить ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ становить ≥ 90 мм рт. ст., за умови, що: - використовувалися максимальні рекомендовані та переносимі дози потрійної комбінації, що містила блокатор РАС (ІАПФ або БРА), БКК та тіазидний/тіазидоподібний діуретик; - неналежний контроль АТ, підтверджений АМАТа; - виключені різні причини псевдорезистентної гіпертензії (особливо низька прихильність до лікування) та вторинної артеріальної гіпертензії.	**I**	**C**
Якщо підтвердження істинно резистентної артеріальної гіпертензії за допомогою АМАТ неможливе, можна використовувати ДМАТ.	**II**	**C**

Рекомендовано вести випадки істинно резистентної артеріальної гіпертензії як випадки стану, що характеризується високим ступенем ризику, оскільки вона часто супроводжується ГУОМ і підвищеним серцево-судинним ризиком.	**I**	**B**
У пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією АТ потрібно знижувати до рівня менше ніж 140/90 мм рт. ст. і менше ніж 130/80 мм рт. ст., якщо такий рівень добре переноситься.	**I**	**B**
У разі істинно резистентної артеріальної гіпертензії рекомендовано посилювати заходи зі зміни способу життя.	**I**	**B**
До препаратів, доцільність застосування яких як додаткової терапії можна розглядати в пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією, переважно належать спіронолактон (або інші АМР), БКК, альфа-1-блокатори, препарати із центральним механізмом дії (клонідин) або амілорид (у разі доступності).	**II**	**B**
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики рекомендовані пацієнтам з істинно резистентною артеріальною гіпертензією, якщо рШКФ становить ≥ 30 мл/хв/1,73 м^2.	**I**	**B**
Доцільність застосування петльових діуретиків можна розглядати в пацієнтів із рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2; їх потрібно використовувати, якщо рівень рШКФ падає нижче за 30 мл/хв/1,73 м^2.	**I**	**B**
Хлорталідон (у дозі від 12,5 до 25 мг один раз на добу) можна застосовувати з петльовим діуретиком або без нього, якщо рШКФ становить < 30 мл/хв/1,73 м^2.	**II**	**B**
НДН може розглядатися як додатковий варіант лікування пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією, якщо рШКФ становить > 40 мл/хв/1,73 м^2.	**II**	**B**
За пацієнтами з істинно резистентною артеріальною гіпертензією потрібне дуже ретельне подальше спостереження. Подальше спостереження передбачає періодичні АМАТ та оцінювання ГУОМ, зокрема функції нирок і рівня калію в сироватці крові. Бажано регулярно проводити ДМАТ та моніторинг прихильності до лікування.	**I**	**C**

[a] Використання ДМАТ рекомендоване, якщо провести АМАТ неможливо.

13. АПАРАТНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

13.1 Ниркова денервація (НДН)

Підвищена активність СНС (рис. 3) є одним із важливих факторів патофізіології артеріальної гіпертензії, особливо в пацієнтів з ожирінням, ОАС та ХХН [764]. Еферентні симпатичні нерви нирок збільшують вивільнення реніну через активацію бета-1-адренергічних рецепторів на рівні юкстагломерулярних клітин, знижують ниркову перфузію та ШКФ, збільшують канальцеву реабсорбцію натрію та спричиняють зсув кривої АТ-виділення натрію вправо. І навпаки, посилення сигналів аферентних сенсорних нервів до центральної нервової системи у відповідь на ішемію нирок, травму або запальні, фіброзні процеси та інші зміни тканинного середовища призводить до рефлекторної активації СНС із периферичною вазоконстрикцією, підвищенням АТ та погіршенням ГУОМ [765–768]. Підґрунтям застосування НДН є регулювання гіперактивних сигналів між нирками та центральною СНС, що можуть принаймні частково спричиняти гіперактивність СНС у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [720]. Впровадження приладів для ендоваскулярної катетерної НДН дало змогу досягати НДН у мінімально інвазивний спосіб [769]. Було доведено, що НДН знижувала активність симпатичних нервів усього тіла та нирок у людей [770–772], хоча й не у всіх дослідженнях [773]. Однак під час нещодавнього мета-аналізу наявних досліджень було повідомлено про обмежений зв’язок між залежним від НДН зниженням активності СНС, виміряним за допомогою методу мікронейрографії, та зниженням АТ [774]. Цей висновок узгоджується з можливістю того, що за залежні від НДН терапевтичні ефекти відповідає не лише нейронний фактор.

13.1.1 Клінічні докази антигіпертензивного ефекту НДН

Під час досліджень для підтвердження концепції за участю людей із використанням радіочастотної енергії, високочастотної несфокусованої ультразвукової енергії та периваскулярних ін’єкцій спирту було виявлене суттєве зниження АТ у пацієнтів із неконтрольованою резистентною артеріальною гіпертензією [748, 769, 775]. Однак, коли у 2014 р. під час плацебо-контрольованого випробування SYMPLICITY-3 HTN не вдалося

продемонструвати значуще зниження АТ після НДН порівняно з імітацією процедури, клінічні дослідження НДН майже припинилися [776]. Недостатньо значуще зниження АТ у дослідженні SYMPLICITY-3-HTN пізніше було пояснене передаванням енергії в проксимальну (а не дистальну) ділянку іннервованої ниркової артерії, неповною нециркулярною денервацією, високою частотою зміни препаратів під час ввідної фази та фази лікування та недостатньою прихильністю до медикаментозного лікування [777]. Як наслідок, на конференціях для досягнення клінічного консенсусу в Європі та США рекомендували: (i) використовувати оптимізовані методики, що забезпечують повну циркулярну абляцію нервів нирок; (ii) застосовувати суворі критерії для залучення пацієнтів та під час ввідної фази; (iii) проводити об'єктивне вимірювання прихильності до медикаментозного лікування в індивідуальному порядку [778].

Для класифікації наукової якості опублікованих РКВ були застосовані такі критерії якості: (i) контрольоване імітацією процедури багатоцентрове випробування; (ii) належне засліплення пацієнтів та оцінювачів наслідків; (iii) зміна амбулаторного АТ як первинна кінцева точка щодо наслідків; (iv) завершення дослідження в заплановані терміни; та (v) використання сучасних систем для НДН [748, 769]. Із 18 РКВ, які вже були опубліковані чи зараз проводяться, 9 РКВ відповідали всім переліченим критеріям [748, 769]. Випробування REQUIRE, у якому брали участь пацієнти з неконтрольованою резистентною артеріальною гіпертензією, не відповідало всім критеріям якості через неповне засліплення препаратів для лікуючих лікарів і координаторів і брак об'єктивних вимірювань прихильності до лікування [779]. Результати двох РКВ, що передбачали периваскулярне введення спирту, ще не опубліковані [748, 769]. Отже, на сьогоднішній день НДН має ґрунтуватися на процедурах, у яких радіочастотна енергія застосовується до магістральних, допоміжних і дистальних артерій або високочастотна несфокусована ультразвукова енергія застосовується до магістральних і допоміжних артерій.

13.1.2 Дослідження, у яких не застосовували медикаментозне лікування

Під час чотирьох із дев'яти РКВ досліджувалися пацієнти з неконтрольованим АТ за результатами офісного вимірювання і добового АМАТ, що не отримували антигіпертензивних препаратів, із відповідними анатомічними характеристиками ниркових артерій і рШКФ від 40 до 45 мл/хв/1,73 м^2. Під час дослідження для підтвердження концепції SPYRAL HTN-Off MED НДН із використанням радіочастотної енергії знижувала добовий САТ (основна ціль) на 5,0 мм рт. ст. (P=0,041) порівняно з імітацією процедури [780]. В опорному дослідженні SPYRAL HTN-Off Med за участю 331 пацієнта, які не отримували жодних антигіпертензивних препаратів, показники зниження добового САТ свідчили на користь проведення НДН із використанням радіочастотної енергії [різниця між групами 3,9 мм рт. ст. (P <0,001)] [746]. У випробуванні RADIANCE HTN SOLO НДН із використанням ультразвукової енергії знижувала денний САТ на 6,3 мм рт. ст. (P=0,001) порівняно з імітацією процедури [745]. В опорному випробуванні RADIANCE-II, під час якого була проведена рандомізація 224 пацієнтів із неконтрольованим АТ, що не отримували антигіпертензивних препаратів, зниження денного САТ (основна ціль) у разі проведення НДН із використанням ультразвукової енергії було більшим порівняно з імітацією процедури [різниця між групами становила 6,3 мм рт. ст. (P < 0,001)] [781]. Отже, є численні докази того, що НДН із використанням радіочастотної та ультразвукової енергії викликає значуще зниження АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за відсутності антигіпертензивного медикаментозного лікування.

13.1.3 Дослідження, у яких застосовували медикаментозне лікування

У дослідженні SPYRAL HTN-ON Med за участі 80 пацієнтів із неконтрольованим АТ за результатами офісного вимірювання та добового АМАТ, які отримували від одного до трьох антигіпертензивних препаратів, НДН із використанням радіочастотної енергії була пов'язана з більшим зниженням АТ через 6 місяців, ніж імітація процедури (різниця між групами становила 7,0 мм рт. ст., P=0,0059), причому антигіпертензивна терапія була однаковою [782]. У дослідженні RADIANCE HTN-TRIO 136 пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, резистентною до понад трьох антигіпертензивних препаратів, були переведені

на застосування однієї таблетки, що містить потрійну комбінацію, протягом 4 тижнів ввідної фази та перед втручанням для проведення НДН. НДН із використанням ультразвукової енергії призводила до більшого зниження денного САТ через 2 місяці, ніж імітація процедури (різниця між групами становила 4,5 мм рт. ст., *P*=0,022) [743]. Потрійна терапія залишалася незмінною; прихильність до лікування була стабільною (приблизно 80% в обох групах).

В опублікованих мета-аналізах, що охоплювали РКВ високої, середньої та навіть низької наукової якості, були показані варіабельні результати, хоча дані РКВ продемонстрували стійке зниження добового АТ після НДН, що варіюється від 3,9 до 7,0 мм рт. ст. для САТ і від –3,7 до –6,9 мм рт. ст. для ДАТ. Наявні прогалини в знаннях стосуються точнішого визначення найбільш поширеної величини зниження АТ після НДН — питання, яке можна продуктивно вирішити за допомогою проведення мета-аналізу даних на рівні окремих пацієнтів [769], хоча за результатами зведеного аналізу випробувань, проведених методом НДН із використанням ультразвукової енергії, було виявлено досить постійний антигіпертензивний ефект [783]. Необхідно також провести прямі порівняння НДН із проведеними в належний спосіб дослідженнями інтенсифікованої фармакотерапії. Результати дослідження Prague-15, під час якого повідомлялося про подібні ефекти НДН та оптимізованої фармакотерапії, переважно за допомогою додавання спіронолактону, були непереконливими, оскільки через 6 місяців 25% пацієнтів групи, у якій проводилася НДН, також призначали спіронолактон, а в групі фармакотерапії тільки 61% пацієнтів досі отримували спіронолактон [784]. Насамкінець, досі не було виявлено жодного надійного предиктора майбутнього зниження АТ після НДН, за винятком рівня АТ до лікування [748, 769]. Останній висновок не є специфічним для НДН, оскільки він майже незмінно спостерігався практично у всіх дослідженнях антигіпертензивного ефекту антигіпертензивних препаратів. А втім, брак кількісних методів діагностики для прогнозування відповіді АТ на апаратне лікування, як-от НДН, є суттєвим обмеженням.

13.1.4 Безпечність

Основними проблемами в розрізі безпечності НДН є потенційне пошкодження ендотелію, інтими та медії артерій застосовуваною енергією, розшарування ниркової артерії, контраст-індукована нефропатія в короткостроковій перспективі, виникнення стенозу ниркової артерії *de-novo* та втрата рШКФ у довгостроковій перспективі [748, 769]. У жодному з контрольованих імітацією процедури РКВ, під час яких були зареєстровані схожі показники частоти основних несприятливих подій у групах НДН та контрольній групі, не було виявлено жодних сигналів щодо безпечності [743, 745, 746, 778, 780–782, 785]. Цей висновок обмежується досліджуваною популяцією з рШКФ > 40 мл/хв/1,73 м^2. Під час мета-аналізу 50 досліджень, що охоплював 10 249 пацієнтороків даних, річна інцидентність стентування ниркових артерій після НДН була оцінена на рівні 0,20, що є подібним до зареєстрованої природної інцидентності стенозу ниркових артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [786]. Безпечність НДН для судин була підтверджена під час РКВ, у яких систематично використовуються неінвазивні візуалізаційні дослідження ниркових артерій через 1 рік після процедури. Аналогічно, під час мета-аналізу 48 досліджень за участю 2381 пацієнта не було виявлено значущих змін у рШКФ після ПС тривалістю 9,1 місяця [787]. Не повідомлялося про гостре ураження нирок або залежне від часу зниження функції нирок. Спостережуване зниження рШКФ, згідно з даними Глобального реєстрового дослідження SYMPLICITY, перебуває в межах очікуваного залежного від часу зниження рШКФ; обмеженням є те, що наразі ПС обмежене строком 3 роки [747]. Оскільки під час використання наявних на сьогоднішній день приладів для НДН необхідний доступ до стегнової артерії, можуть виникати судинні ускладнення в ділянці доступу, напр., серед іншого, гематома, псевдоаневризма, фістула, кровотеча [748, 769].

13.1.5 Стійкість ефекту

Доступні довгострокові дані з контрольованих імітацією процедури РКВ, хоча розкриття коду дослідження для пацієнтів і лікарів, як правило, відбувалося через 6 і 12 місяців відповідно, а лікарі первинної медичної допомоги додавали, змінювали або рекомендували

припинити застосування антигіпертензивних препаратів. На основі аналізу даних пацієнтів, зареєстрованих у Глобальному реєстровому дослідженні SYMPLICITY (n=2652 пацієнти) [747], зниження АТ, задокументоване після НДН, чітко зберігається протягом періоду до 36 місяців після НДН. Аналогічно, під час ПС у дослідженні RADIANCE HTN-SOLO було виявлено, що зниження АТ, пов'язане з НДН, зберігалося протягом 3 років ПС, хоча через високу частоту переходу учасників на лікування методом НДН формальне порівняння з групою, що проходила імітацією процедури, не проводилося [788]. Подібні обмеження стосуються 3-річної стійкості ефектів НДН щодо АТ, про які повідомлялося під час випробування SPYRAL HTN-ON MED [789], а також довгострокового підвищення антигіпертензивного ефекту НДН, про яке повідомлялося під час випробування SYMPLICITY HTN-3 [790, 791], через різну величину довгострокової різниці в АТ залежно від включення або виключення пацієнтів, які перейшли на лікування методом НДН, до/з групи порівняння [792]. Потрібно зазначити, що стійкість зниження АТ, пов'язаного з НДН, є аргументом проти функціональної реіннервації нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після НДН, навіть попри те, що під час експериментів на тваринних моделях повідомлялося про відновлення росту нервів. Однак функціональність нових нервів у таких моделях є невизначеною, а довгострокові дані застосування в людини ще потребують вивчення. Варто зазначити, що в пацієнтів після трансплантації нирок у довгострокових дослідженнях не спостерігалося клінічно значущої реіннервації.

13.1.6 Застосування

Ендоваскулярна НДН із використанням радіочастотної енергії або високочастотної несфокусованої ультразвукової енергії — варіант лікування, який є доповненням або альтернативою посилення медикаментозної терапії в пацієнтів із неконтрольованою резистентною артеріальною гіпертензією, підтвердженою АМАТ, після виключення вторинних причин артеріальної гіпертензії [748, 769]. У випадках пацієнтів, які багаторазово не дотримувалися режиму лікування (якщо це відображає небажання пацієнта вживати препарати) або погано переносять уживання кількох антигіпертензивних препаратів, можна розглядати доцільність проведення НДН після інформування про потенційну відсутність ефекту та користі, а також про ризики, пов'язані з процедурою [748, 769]. Такі пацієнти можуть застосовувати менше ніж три препарати на момент відбору для проведення НДН. На сьогодні немає жодного проспективного багатоцентрового сліпого рандомізованого випробування НДН, яке було б зосереджено на можливих наслідках. На жаль, це твердження також стосується всіх стратегій медикаментозного лікування істинно резистентної артеріальної гіпертензії. Це означає, що невідомо, чи зниження АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією забезпечує захист серцево-судинної системи (і якою мірою), а значення зниження АТ як маркера захисту обов'язково екстраполюється з великого масиву доказів, отриманих у РКВ за участю пацієнтів із нерезистентною артеріальною гіпертензією. На основі показників зниження ризику наслідків, розрахованих для зниження САТ під час великого мета-аналізу РКВ [80, 793], за результатами Глобального реєстрового дослідження SYMPLICITY експерти дійшли висновку, що НДН може знижувати відносний ризик інсульту на 43%, а абсолютний ризик основних несприятливих серцево-судинних подій може знижуватися з 11,7% у контрольній групі до 8,6% у групі НДН [793]. Аналогічно, на основі даних 3077 пацієнтів, залучених до реєстрового дослідження, було зроблено висновок, що збільшення на 10% часу утримання цільового рівня АТ (САТ 120–140 мм рт. ст.) протягом перших 6 місяців після НДН може призводити до зниження ризику основних серцево-судинних подій у подальші 6–36 місяців на 15% [191]. Як зазначалося вище, цим висновкам притаманні обмеження, пов'язані з тим, що зв'язок між зниженням АТ і наслідком, про який повідомлялося в мета-аналізі, не стосувався пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [80].

НДН потрібно проводити тільки в спеціалізованих центрах із належним досвідом, створеною мультидисциплінарною командою та структурованим маршрутом оцінювання пацієнтів з артеріальною гіпертензією [748, 769]. Розуміння поглядів пацієнтів, вивчення їхніх

побажань та очікувань має критично важливе значення перед проведенням НДН. Користь і ризики НДН потрібно розглядати в процесі спільного ухвалення рішень [748, 769]. У такому контексті приблизно 1/3 пацієнтів з артеріальною гіпертензією були схильні надавати перевагу НДН замість фармакотерапії для контролю підвищеного АТ [794]. Особливо це стосувалося пацієнтів молодшого віку, чоловіків, пацієнтів, які мали досвід побічних ефектів, і пацієнтів, які визнавали, що не дотримуються режиму лікування [794].

Використання ниркової денервації

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
НДН можна розглядати як варіант лікування пацієнтів із рШКФ > 40 мл/хв/1,73 м^2, які мають неконтрольований АТ попри застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, або якщо медикаментозне лікування спричиняє серйозні побічні ефекти та погіршує якість життя.	**II**	**B**
НДН може розглядатися як додатковий варіант лікування пацієнтів. НДН може розглядатися як додатковий варіант лікування пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією, якщо рШКФ становить > 40 мл/хв/1,73 м^2.	**II**	**B**
Відбір пацієнтів для пропонування НДН має здійснюватися в процесі спільного ухвалення рішень після об'єктивного та повного інформування пацієнта.	**I**	**C**
НДН потрібно проводити тільки в спеціалізованих центрах із відповідним досвідом, щоб гарантувати належний відбір пацієнтів, що відповідають критеріям, і повноту процедури денервації.	**I**	**C**

13.2 Стимуляція каротидних барорецепторів

Чутливі до розтягування барорецептори, розташовані в каротидному синусі та дузі аорти, беруть участь у короткостроковій і довгостроковій регуляції АТ. Було проведене дослідження зовнішньої стимуляції каротидних барорецепторів за допомогою приладу типу кардіостимулятора або нейромодуляції барорефлексу за допомогою ендоваскулярного встановлення саморозширювального нітинолового імплантату в сонну артерію для лікування резистентної артеріальної гіпертензії [795]. Стимуляція каротидних барорецепторів була пов'язана зі зниженням активності симпатичних нервів у дослідженнях за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією [796, 797]; ефект інгібування СНС також був виявлений у разі застосування стимуляції до пацієнтів із СН [797]. Прилад для двосторонньої електростимуляції першого покоління (Rheos, CVRx) був випробуваний у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому імітацією процедури опорному випробуванні, у якому взяли участь 265 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [798]. Через 6 місяців зниження офісного АТ було достовірно більшим у групі, що отримувала лікування, порівняно з групою, які отримували імітацію процедури. Однак під час дослідження не вдалося досягти двох із п'яти первинних кінцевих точок, а безпечність методу не була встановлена. Тому прилад Rheos не отримав схвалення Управління продовольства і медикаментів США (FDA) для використання в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією [798]. Для зниження складності, частоти ускладнень і вартості процедури було розроблено прилад для односторонньої стимуляції другого покоління (Barostim). Однак станом на зараз і досі не проводилися РКВ, у яких цей новий прилад використовувався би в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Терапія методом ендоваскулярного посилення барорефлексу проводиться за допомогою імплантації спеціального стента, завданням якого є пасивне збільшення розтягування стінки за допомогою збільшення ефективного радіуса судини зі збереженням здатності до пульсації [799]. У невеликому неконтрольованому відкритому дослідженні CALM-FIM, що було першим дослідженням за участю людей, 30 пацієнтам імплантували систему MobiusHD (Vascular Dynamics). Через 6 місяців спостерігалося значуще зниження як офісного, так і амбулаторного АТ порівняно з вихідним рівнем, яке, як виявилося, зберігалося протягом 36 місяців [800]. На сьогодні триває кілька РКВ, у яких досліджується цей підхід.

13.3. Інші апаратні методи лікування

Варіант створення клубового артеріовенозного анастомозу фіксованого діаметру за допомогою катетерного приладу (з'єднувач ROX; ROX Medical) досліджувався в контексті

резистентної артеріальної гіпертензії з метою зниження периферичного судинного опору [795]. За результатами проспективного відкритого рандомізованого контрольованого випробування ROX CONTROL HTN, створення такого шунта призводило до значущого зниження АТ [801]. Однак у 33% усіх пацієнтів, яким імплантували з'єднувач для артеріовенозного анастомозу, розвивався пізній іпсилатеральний стеноз вен, що потребував лікування. Через потенційний ризик СН після лікування за допомогою з'єднувача для анастомозу розробка цього приладу була зупинена.

Система Moderato (терапія методом серцевої нейромодуляції BackBeat, Orchestra BioMed) — це двокамерний частотно-адаптивний імплантаційний імпульсний генератор, який забезпечує варіабельне скорочення і подовження атріовентрикулярного інтервалу [795]. Скорочення атріовентрикулярного інтервалу зчеплення може призводити до зменшення наповнення лівого шлуночка та падіння АТ. Прилад із перервами й асиметрично вводить короткі послідовності від одного до трьох ударів більш тривалої атріовентрикулярної затримки з метою запобігання компенсаторній барорефлекторній активації СНС [802]. Після початкового дослідження для підтвердження концепції (MODERATO I) [802], до якого було залучено 35 пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією попри застосування 2 антигіпертензивних препаратів, були представлені результати MODERATO II [803] — проспективного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження. Під час цього випробування 68 пацієнтам, які мали неконтрольовану артеріальну гіпертензію попри лікування принаймні одним антигіпертензивним препаратом і показання до імплантації або заміни двокамерного кардіостимулятора, було проведено імплантацію приладу Moderato. У групі, що отримувала лікування, добовий САТ знизився одразу після активації приладу, та антигіпертензивний ефект зберігався протягом 6 місяців ПС. Хоча первинної кінцевої точки ефективності (різниця в змінах добового САТ між групами) було досягнуто, а лікування виявилося безпечним протягом 6 місяців, довгострокові наслідки терапії методом нейромодуляції серця необхідно дослідити в більших випробуваннях. Апаратні методи терапії, як-от стимуляція каротидних барорецепторів, артеріовенозні анастомози та серцева нейромодуляція (за допомогою спеціального кардіостимулятора) не рекомендовані для лікування артеріальної гіпертензії.

Коментар робочої групи

На момент публікації настанови апаратні методи лікування резистентної артеріальної гіпертензії в Україні не застосовуються.

14. СПЕЦИФІЧНІ ФЕНОТИПИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

14.1 Стійка артеріальна гіпертензія та істинна нормотензія

Використання позаофісного вимірювання АТ методом ДМАТ та/або АМАТ дає змогу виявити фенотипи АТ, які були невідомими, коли вимірювання АТ обмежувалося офісним методом. Один із фенотипів називається стійкою артеріальною гіпертензією; він характеризується підвищенням як офісного, так і позаофісного АТ. Інший фенотип — істинна нормотензія, яка характеризується нормальним офісним і позаофісним АТ. Ці фенотипи можуть стосуватися не тільки людей, які не отримують лікування, але й людей, які отримують лікування, у яких вони вказують на розширений контроль офісного та позаофісного АТ або відсутність контролю всіх цих значень АТ. Під час наявних досліджень нормальний або підвищений позаофісний АТ визначалися за допомогою ДМАТ чи АМАТ. Наразі тільки в дослідженні PAMELA (дослідження на основі вибірки населення з півночі Італії) були надані показники офісного АТ, ДМАТ і АМАТ кожної людини, хоч і з обмеженим протоколом домашніх вимірювань АТ [142]. Це дослідження дало змогу визначити фенотипи стійкої артеріальної гіпертензії та істинної нормотензії на основі всіх трьох значень АТ і виявити, що порівняно з істинною нормотензією стійка артеріальна гіпертензія супроводжується чітко вираженим підвищенням превалентності та інцидентності смертності від ССЗ. Також повідомлялося про відмінності в наслідках між пацієнтами з одним та двома або трьома

підвищеними значеннями АТ [159], що свідчить про клінічну значущість навіть більш складних фенотипів на основі рівнів АТ.

14.2 Артеріальна гіпертензія білого халата

АГБХ — стан у пацієнтів, які не отримують лікування, за якого АТ є підвищеним у разі вимірювання в офісних умовах, але нормальним у разі вимірювання методом ДМАТ, АМАТ або обома методами [4]. Термін «ефект білого халата» використовується для опису різниці між підвищеним АТ у разі офісного вимірювання та нижчим рівнем АТ у разі домашнього або амбулаторного вимірювання, яка, як вважається, переважно відображає пресорну відповідь на тривожну реакцію, спричинену офісним вимірюванням АТ лікарем або середнім медичним персоналом [804, 805]. Утім, імовірно, задіяні й інші фактори, про що свідчить слабка кореляція між різницею між офісним і позаофісним АТ та ефектом «білого халата», виміряним безпосередньо під час безперервного вимірювання АТ в інтервалах між скороченнями серця [806, 807]. Хоча поширеність варіює в різних дослідженнях, на частку АГБХ може припадати приблизно 30% людей, які відвідують клініки з лікування артеріальної гіпертензії [62], та до 30–40% пацієнтів із підвищеним офісним АТ. АГБХ частіше виявляється зі збільшенням віку (> 50% у пацієнтів дуже похилого віку), у жінок і некурців. Її превалентність є нижчою в разі проведення повторних вимірювань для отримання показника офісного АТ, або якщо лікар чи середній медичний персонал не беруть участі у вимірюванні АТ [95]. Значущий ефект «білого халата» спостерігається за всіх ступенів артеріальної гіпертензії (зокрема істинно резистентної артеріальної гіпертензії), але превалентність АГБХ є найвищою в разі артеріальної гіпертензії 1-го ступеня.

У літературі є багато суперечок про те, чи потрібно вважати АГБХ нешкідливим станом. ГУОМ має меншу превалентність у разі АГБХ, ніж у разі стійкої артеріальної гіпертензії. Згідно з результатами кількох досліджень, це стосується і ризику серцево-судинних подій [62]. Однак, порівняно з пацієнтами з істинною нормотензією, у пацієнтів з АГБХ спостерігаються підвищена адренергічна активність [808], вища превалентність метаболічних факторів ризику та вища частота безсимптомного перебігу ГУОМ [809]. У популяції дослідження PAMELA безсимптомне ГУОМ серця та нирок було виявлене приблизно в одного з трьох пацієнтів з АГБХ порівняно з одним із десяти людей із нормальним офісним і позаофісним АТ [217]. Крім того, порівняно з пацієнтами з нормотензією, у пацієнтів з АГБХ було виявлено вищий довгостроковий ризик розвитку цукрового діабету, прогресування до стійкої артеріальної гіпертензії та смертності від ССЗ [217, 810–814]. Про вищі показники серцево-судинного ризику та смертності повідомлялося: (і) у разі проведення як ДМАТ, так і АМАТ для діагностики; (іі) за відсутності ГУОМ на початковому етапі; та (ііі) у разі ІСАГ, у пацієнтів старшого віку та за наявності інших станів [815– 818]. Окрім згаданих вище факторів (дисметаболічний профіль ризику, більш поширене ГУОМ та підвищений ризик розвитку цукрового діабету), це, імовірно, також можна пояснити вищою превалентністю нічної артеріальної гіпертензії та значеннями добового АТ, які, хоча і є нормальними за визначенням, є на кілька мм рт. ст. вищими, ніж у людей, які не мають АГБХ [814]. Через обмежену відтворюваність результатів діагноз АГБХ потрібно підтверджувати за допомогою повторних офісних і позаофісних вимірювань АТ. В ідеалі, позаофісні вимірювання АТ мають охоплювати як АМАТ, так і ДМАТ, оскільки ці два результати можуть не збігатися, тобто перший показник може бути нормальним, а інший підвищеним, або навпаки, а серцево-судинний ризик видається нижчим (та близьким до ризику в разі стійкої нормотензії) у пацієнтів з АГБХ, що мають нормальні показники як АМАТ, так і ДМАТ [814]. Рекомендоване ретельне оцінювання факторів серцево-судинного ризику та ризику ГУОМ. Під час визначення лікування потрібно розглядати доцільність змін способу життя для зниження серцево-судинного ризику та ретельнішого ПС порівняно з пацієнтами з істинною нормотензією. Антигіпертензивна медикаментозна терапія ефективно знижує офісний АТ, але її вплив на позаофісний АТ є невеликим і варіабельним [819, 820]. Питання про те, чи потрібно пацієнтам із АГБХ застосовувати антигіпертензивні препарати, досі залишається відкритим, оскільки, хоча пацієнти з АГБХ становили значну частину учасників практично всіх РКВ, у яких було

доведено користь антигіпертензивного лікування [821], не було проведено жодного специфічного зосередженого на наслідках випробування. Доцільність медикаментозного лікування можна розглядати у випадку пацієнтів із ГУОМ і високим серцево-судинним ризиком.

Артеріальна гіпертензія білого халата

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Позаофісне вимірювання АТ методом АМАТ та/або ДМАТ потрібно проводити за підозри на АГБХ, особливо в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 ступеня.	I	B
Рекомендоване ретельне оцінювання факторів серцево-судинного ризику та ризику ГУОМ у пацієнтів з АГБХ.	I	B
Позаофісне вимірювання АТ потрібно проводити методом АМАТ та/або ДМАТ і повторювати під час ПС для своєчасного виявлення стійкої артеріальної гіпертензії або розвитку ГУОМ.	I	B
Пацієнтам із АГБХ рекомендовані втручання зі зміни способу життя для зниження серцево-судинного ризику та ретельне ПС.	I	B
Питання про доцільність застосування антигіпертензивних препаратів досі залишається невирішеним, але його можна розглядати у випадку пацієнтів із ГУОМ і високим серцево-судинним ризиком.	IIb	C

14.3 Маскована артеріальна гіпертензія

МАГ — стан у пацієнтів, які не отримують лікування, за якого АТ є нормальним у разі офісного вимірювання, але підвищеним за результатами ДМАТ або АМАТ [822]. Приблизно 10–20% пацієнтів, які відвідують клініки з лікування артеріальної гіпертензії, мають МАГ [62], причому позаофісний АТ у них вимірюється за допомогою АМАТ чи ДМАТ. Помітна поширеність була виявлена в популяційних дослідженнях, особливо серед пацієнтів азійського та афроамериканського походження [822, 823]. Превалентність МАГ також варіюється в разі використання різних періодів АМАТ (денний, добовий або нічний) для визначення статусу позаофісної артеріальної гіпертензії. Оптимальний підхід до виявлення МАГ досі не встановлений. Скринінг усіх людей із непідвищеним офісним АТ на предмет МАГ є недоцільним. Офісний АТ у високому нормальному діапазоні пов’язаний із вищою ймовірністю МАГ. Превалентність є вищою серед пацієнтів молодшого віку, чоловіків, курців і пацієнтів із вищими рівнями фізичної активності, вживання алкоголю, тривожності та стресу на роботі [824, 825]. Ожиріння, цукровий діабет, низький рівень холестерину ЛПВЩ, ХХН та артеріальна гіпертензія в сімейному анамнезі також пов’язані з підвищеною превалентністю МАГ [824]. Було виявлено, що надмірна реакція АТ на фізичне навантаження та перехід до вертикального положення також є предикторами МАГ [826]. Було запропоновано застосовувати підхід на основі серцево-судинного ризику, що обмежує використання позалікарняного вимірювання АТ лише пацієнтами з багатьма факторами ризику МАГ [822]. МАГ супроводжується ГУОМ, як-от порушення функції нирок, ГЛШ, потовщення комплексу інтима-медіа сонної артерії та ригідність великих артерій [815, 826–828]. Люди з МАГ мають підвищений ризик розвитку метаболічних порушень і цукрового діабету, а також стійкої артеріальної гіпертензії [812, 829], і підвищену симпатичну активність [830, 831]. Результати мета-аналізів і нещодавніх досліджень продемонстрували, що ризик серцево-судинних подій у разі МАГ є значно вищим порівняно з нормотензією та середнім або навіть близьким до ризику в разі стійкої артеріальної гіпертензії [822, 832–834]. Було виявлено, що МАГ, виявлена як за результатами АМАТ, так і за результатами ДМАТ, має незалежний зв’язок із серцево-судинними подіями та смертністю [822, 832, 833]. Підвищення ризику подій із боку серцево-судинної системи та нирок також спостерігається в пацієнтів із цукровим діабетом та МАГ, особливо якщо АТ підвищується вночі [835]. Під час систематичного огляду та мета-аналізу була виявлена відтворюваність МАГ від незначного до середнього ступеня, яка була кращою для результатів АМАТ, ніж для результатів ДМАТ [836], а в інших дослідженнях повідомлялося про обмежену відтворюваність [62]. Отже, діагноз МАГ потрібно підтверджувати щонайменше другим набором офісних і позаофісних вимірювань АТ. Щодо МАГ не проводилося жодного РКВ, що означає, що ефекти антигіпертензивного лікування

невідомі. З огляду на несприятливе прогностичне значення підвищення позаофісного АТ, видається доцільним рекомендувати пацієнтам із підтвердженою МАГ суворі зміни способу життя та більш ретельне ПС. Доцільність лікування антигіпертензивними препаратами можна розглядати, якщо серцево-судинний ризик є особливо підвищеним і за наявності ГУОМ.

Маскована артеріальна гіпертензія (МАГ)

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Позаофісне вимірювання АТ методом АМАТ та/або ДМАТ потрібно проводити людям із високим нормальним АТ для виявлення МАГ.	**I**	**B**
Пацієнтам із МАГ рекомендовані втручання зі зміни способу життя та ретельне ПС для зниження серцево-судинного ризику та вчасного виявлення стійкої артеріальної гіпертензії та розвитку ГУОМ.	**I**	**C**
Питання про доцільність застосування антигіпертензивних препаратів у разі МАГ досі залишається невирішеним, але його можна розглядати у випадку пацієнтів із ГУОМ і високим серцево-судинним ризиком.	**II**	**C**

14.4 Неконтрольована артеріальна гіпертензія білого халата (НАГБХ) та маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія (МНАГ)

Спочатку терміни «АГБХ» і «МАГ» стосувалися пацієнтів, які не отримують лікування, але тепер вони охоплюють також пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування, та визначаються як НАГБХ (неконтрольована артеріальна гіпертензія білого халата), тобто контроль АТ, забезпечений лікуванням, під час добового, але не під час офісного вимірювання АТ, і МНАГ (маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія), тобто контрольоване лікуванням АТ підтверджується під час офісного вимірювання, але не в позаофісних умовах. Хоча в пацієнтів із НАГБХ спостерігається більша ригідність великих артерій, ніж у пацієнтів із контрольованим АТ [837], результати кількох досліджень показали відсутність значущої різниці між їхнім серцево-судинним ризиком і ризиком у популяції, що отримує лікування та досягла контролю як офісного, так і позаофісного АТ. У двох великих дослідженнях, у яких НАГБХ оцінювали за допомогою ДМАТ, були отримані узгоджені результати [133, 838]. У дослідженні IDACO аналіз був стратифікований за наявністю або відсутністю антигіпертензивної терапії; за його результатами було виявлено, що АГБХ пов’язана з підвищеним серцево-судинним ризиком лише в пацієнтів, що не отримують лікування [133]. Дані великих мета-аналізів підтвердили, що пацієнти з НАГБХ не мають підвищеного серцево-судинного ризику порівняно з пацієнтами, у яких було досягнуто контролю як офісного, так і позаофісного АТ [811]. Установлено, що пацієнти, які вживають антигіпертензивні препарати, мають вищу превалентність МНАГ порівняно з пацієнтами, які не отримують лікування. За даними великої бази даних IDACO, превалентність МАГ (підвищення АТ за результатами АМАТ) була приблизно в 1,7 разу вищою серед людей, які вживають антигіпертензивні препарати, порівняно з людьми, які їх не вживають (31,9 порівняно з 19,2%)[133]. Подібні результати були отримані серед пацієнтів афроамериканського походження в дослідженні Jackson Heart Study [839]. Серед учасників із контрольованим офісним АТ у дослідженні SPRINT МНАГ реєструвалася в 62% і 56% пацієнтів у групах інтенсивного та стандартного лікування відповідно [840]. Було виявлено, що МНАГ супроводжується гіршим метаболічним профілем [841], ГУОМ [842] та несприятливими клінічними наслідками, незалежно від методу позаофісного моніторування АТ [832, 833]. За результатами мета-аналізу спостережних досліджень, частота серцево-судинних подій у пацієнтів із МНАГ була вищою, ніж у пацієнтів із контрольованим офісним і позаофісним АТ, та подібною до частоти серцево-судинних подій у пацієнтів із неконтрольованою офісною та позаофісною артеріальною гіпертензією [843], незалежно від того, чи для виявлення МНАГ використовувався АМАТ чи ДМАТ. Обмеженням усіх наявних досліджень є те, що виявлення МНАГ і НАГБХ ґрунтувалося на одному наборі даних офісного та позаофісного вимірювання АТ, оскільки за результатами ретроспективного аналізу клінічних випробувань було виявлено, що обидва фенотипи є надзвичайно непостійними, незалежно від типу антигіпертензивного лікування [172, 844]. За результатами аналізу даних дослідження ELSA, лише приблизно 5% пацієнтів із НАГБХ або МНАГ мали

однаковий стан протягом 4 років випробування [172]. Отже, в аналізах наслідків могли розглядатися випадкові, а не постійні фенотипи. Як і МАГ, МНАГ частіше спостерігається в разі куріння, вживання алкоголю, надмірної ваги, реакції АТ на фізичне навантаження, психологічного стресу та деяких супутніх захворювань [824, 845]. Роль неприхильності до медикаментозного лікування є неоднозначною [846]. Є докази того, що пацієнти з МНАГ мають вищий рівень симпатичної активності, оцінений в умовах повсякденного життя, ніж пацієнти, у яких було досягнуто контролю офісного та позаофісного АТ за допомогою лікування [845, 847]. Це може, принаймні частково, бути причиною вищого серцево-судинного ризику, виявленого в пацієнтів із МНАГ. Рекомендовано виявляти НАГБХ та МНАГ за допомогою повторних офісних і позаофісних вимірювань АТ. З огляду на обмеженість наявних доказів, видається доцільним рекомендувати підвищення доз медикаментозного лікування як у пацієнтів із НАГБХ, так і в пацієнтів із МНАГ, якщо лікування добре переноситься, щоб рівень АТ пацієнта не перевищував цільових значень АТ, які зазвичай рекомендовані для антигіпертензивного лікування, без переконливих доказів на підтримку іншого підходу.

Неконтрольована артеріальна гіпертензія білого халата (НАГБХ) та маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія (МНАГ)

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Рекомендації для АГБХ і МАГ застосовуються до НАГБХ і МНАГ відповідно, за винятком того, що НАГБХ і МНАГ стосуються людей, які отримують лікування.	**I**	**C**
З огляду на обмеженість наявних доказів щодо НАГБХ і МНАГ, для обох станів можна підвищувати дози медикаментозного лікування, щоб, в ідеалі, досягти контролю, якщо лікування добре переноситься, для обох фенотипів АТ.	**II**	**C**

14.5 Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в молодих людей

ІСАГМ, що визначається як САТ 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст., трапляється не тільки в людей старшого віку, але й у молодих і дуже молодих людей (ІСАГМ), частіше чоловічої статі [121]. ІСАГМ можуть мати також діти та підлітки; вона часто пов’язана з надмірною вагою й ожирінням. У літературі ведуться дискусії щодо клінічної значущості ІСАГМ, тобто щодо наявності зв’язку цього стану з гіршими наслідками та потреби в антигіпертензивному лікуванні. Причиною є різне патогенетичне походження цього фенотипу АТ. Під час механістичних досліджень було задокументовано, що в людей із цим станом ізольоване підвищення САТ може бути спричинене або пов’язане з кількома факторами, які можуть існувати ізольовано або взаємодіяти один з одним. Збільшення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень та ударного об’єму є основними гемодинамічними порушеннями в разі ІСАГМ [121, 848]; цим можна пояснити, чому периферичний пульсовий тиск є вищим, та чому ІСАГМ частіше трапляється в спортсменів, ніж у людей із малорухливим способом життя [849]. Однак під час деяких досліджень було виявлено, що приблизно 20% пацієнтів з ІСАГМ мали нормальний ударний об’єм і підвищену швидкість поширення пульсової хвилі, що вказує на те, що ІСАГМ може бути пов’язана з передчасним збільшенням ригідності аорти [848]. Під час дослідження NHANES [850], а також інших досліджень [121] ожиріння, чоловіча стать, споживання великої кількості солі та куріння були пов’язані з вищими шансами розвитку ІСАГМ. На противагу цьому, під час деяких досліджень були виявлені підгрупи (частіше високі чоловіки, некурці та люди, які активно займаються спортом), у яких ІСАГМ не була пов’язана із жодними факторами ризику, а підвищення пульсового тиску співіснувало з нормальним центральним АТ. Цей стан, що характеризується низьким ступенем ризику, був названий хибною систолічною артеріальною гіпертензією [851, 852]. У великій багатоетнічній популяції люди з ІСАГМ мали нижчі показники центрального САТ та швидкості поширення пульсової хвилі, ніж люди з ізольованою діастолічною або систоло-діастолічною артеріальною гіпертензією, подібні до показників людей із високим нормальним АТ [853]. Ці суперечливі дані свідчать про те, що ІСАГМ є дуже гетерогенним станом, який можуть мати люди з дуже різними генетичним і патофізіологічним фоном, а також клінічними характеристиками. Вимірювання центрального АТ може допомогти виявити пацієнтів з ІСАГМ, що мають нижчий ступінь ризику [121, 851, 852] і сприятливий прогноз, як було продемонстровано в

лонгітюдних дослідженнях із довгостроковим ПС [854, 855]. Однак у двох останніх дослідженнях були повідомлені інші результати, згідно з якими ІСАГМ була пов'язана з підвищеним серцево-судинним ризиком, обмеженим чоловіками в одному дослідженні [856] і жінками у двох інших звітах [855, 857]. Потрібно зазначити, що порівняння між статями в контексті ІСАГМ провести складно, оскільки у всіх дослідженнях були виявлені явне переважання цього фенотипу та вища частота подій у чоловіків. Під час клінічного оцінювання пацієнтів з ІСАГМ потрібно враховувати можливу наявність АГБХ, оскільки однією з найпотужніших детермінант високого пульсового тиску за цього стану є виражений ефект «білого халата» [858]. Це означає, що всіх пацієнтів з ІСАГМ потрібно оцінювати з проведенням позаофісного вимірювання АТ. Якщо ІСАГМ підтверджено, оцінювання центрального АТ, інших параметрів центральної гемодинаміки та здатності артерій до розтягування може допомогти отримати додаткову корисну інформацію, але з обмеженням, що для центрального АТ немає задокументованих граничних значень, за якими можна було б відрізнити нормальні значення від високих (див. розділ 4.6). Інші проблеми охоплюють поточну обмеженість наявних прогностичних даних та невизначену прогностичну перевагу центрального АТ порівняно з АТ на плечовій артерії в популяції молодшого віку. Молодим людям з ІСАГМ потрібно надавати рекомендації щодо зміни способу життя, зокрема, відмови від куріння, обмеження вживання натрію (NaCl) та гіпокалорійної дієти за наявності надмірної ваги [121]. Крім того, вони потребують ретельного ПС, оскільки пацієнти з високим центральним АТ схильні до розвитку стійкої систоло-діастолічної артеріальної гіпертензії із часом [859]. У випадку людей із високим позаофісним АТ, високим центральним АТ та іншими факторами ризику потрібно розглядати доцільність фармакологічного лікування.

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в молодих людей (ІСАГМ)

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Через часту наявність вираженого ефекту «білого халата» рекомендоване позаофісне вимірювання АТ.	**I**	**C**
Можна розглядати доцільність вимірювання центрального АТ для виявлення людей з ІСАГМ і низьким серцево-судинним ризиком із метою виявлення хибної артеріальної гіпертензії, якщо це можливо.	**IIb**	**C**
Рекомендовані ретельне подальше спостереження та втручання зі зміни способу життя.	**I**	**C**
У випадку людей із високим позаофісним АТ або високим центральним АТ, особливо за наявності інших факторів серцево-судинного ризику або ГУОМ, можна розглядати доцільність лікування антигіпертензивними препаратами.	**IIb**	**C**

14.6 Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в людей старшого віку

У людей старшого віку кілька функціональних і структурних порушень, зокрема ендотеліальна дисфункція, ремоделювання судин і фіброз, спричиняють збільшення ригідності великих артерій еластичного типу. Збільшення прямої хвилі тиску разом із більш раннім відбиттям артеріальної хвилі тиску від периферичних до великих артерій призводять до підвищення САТ та пульсового тиску [860]. Як наслідок, старіння супроводжується стійким підвищенням САТ, тоді як плато ДАТ триває у віці 50–60 років, після чого відбувається його зниження [861, 862]. Підвищення артеріального навантаження внаслідок високого САТ сприяє розвитку атеросклерозу судин і ГЛШ, що зрештою призводять до ІХС, цереброваскулярних захворювань і СН. ІСАГ, що визначається як САТ ≥ 140 мм рт. ст. і ДАТ < 90 мм рт. ст., стає найпоширенішою формою артеріальної гіпертензії після 50 років та наявна в більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком > 70 років [863]. ІСАГ також частіше реєструється в жінок і людей із надмірною вагою. Велика кількість доказів свідчить про те, що САТ має більший вплив на наслідки, ніж ДАТ, у віці після 50 років [864, 865], та що ІСАГ, оцінена за допомогою офісного вимірювання АТ [860, 866] або АМАТ [867], супроводжується високим ризиком серцево-судинних наслідків і смерті. Ризик серцево-судинних наслідків і смерті підвищується також у пацієнтів з ІСАГ I ступеня, тобто зі значеннями САТ від 140 до 159 мм рт. ст. [868], та є вищим у підгрупі пацієнтів з ІСАГ і ортостатичною артеріальною гіпертензією [869].

Діагностика ІСАГ у людей похилого віку є особливо складним завданням через високу варіабельність АТ, якою характеризується цей стан, та часте виникнення вираженого ефекту «білого халата» під час офісного вимірювання АТ [860]. Тому рекомендоване вимірювання АТ на повторних візитах до лікаря або позаофісне вимірювання АТ. Використання вимірювання центрального АТ також може бути корисним, оскільки воно дає змогу виявити людей з ІСАГ, у яких підвищення САТ в аорті є набагато менш вираженим, ніж у разі вимірювання периферичного АТ. Під час РКВ були продемонстровані переваги лікування ІСАГ [498, 635, 870] навіть у найстаршого сегмента населення [502]. Під час мета-аналізу даних окремих пацієнтів старшого віку з ІСАГ було виявлено, що активне лікування знижує смертність від усіх причин на 13%, смертність від ССЗ на 18% та частоту всіх серцево-судинних наслідків на 26% [871]. Результати цього мета-аналізу також показали, що є обернено пропорційний зв'язок між ДАТ та загальною смертністю, що підкреслює роль пульсового тиску як фактора ризику. Користь лікування була більшою в чоловіків, пацієнтів віком ≥ 70 років та пацієнтів, які раніше мали серцево-судинні ускладнення. Результати згаданих вище досліджень також показали, що ранній початок лікування після виявлення ІСАГ призводить до стабільно вищого ступеня захисту серцево-судинної системи у всіх вікових групах порівняно з пізнім початком лікування. Відповідно до агрегованих даних, БКК та тіазидоподібні діуретики є препаратами вибору для лікування ІСАГ, тоді як ІАПФ/БРА продемонстрували меншу ефективність, що свідчить про те, що їх потрібно використовувати як препарати першого ряду за наявності переконливих показань, як-от СН, ІХС, ХХН, метаболічний синдром і цукровий діабет [860, 866]. Оскільки рівень контролю АТ у разі монотерапії в пацієнтів з ІСАГ є низьким, загальна рекомендація розпочинати лікування з подвійної комбінованої терапії поширюється і на пацієнтів старшого віку з ІСАГ, якщо вони не мають старечої астенії.

Цільові значення САТ і ДАТ у пацієнтів старшого віку з артеріальною гіпертензією є предметом інтенсивних дискусій. Під час спеціальних РКВ, у яких документували захисний ефект антигіпертензивного лікування ІСАГ, САТ під час лікування залишався в межах діапазону 140–150 мм рт. ст. [145, 497, 498]. Це було підтверджено під час нещодавнього мета-аналізу РКВ [144], що є аргументом на користь основної рекомендації щодо цільового рівня САТ 140–150 мм рт. ст. Утім, у багатьох випробуваннях за участю пацієнтів старшого віку, у яких лікування знижувало частоту серцево-судинних наслідків завдяки зниженню САТ до рівня менше ніж 140 мм рт. ст., спостерігалася значна кількість пацієнтів з ІСАГ або превалентним підвищенням САТ [499]. Крім того, за результатами нещодавнього мета-аналізу, що охоплював 23 РКВ, у кожному з яких середній вихідний рівень САТ становив 140 мм рт. ст., а середній вихідний рівень ДАТ — < 90 мм рт. ст., антигіпертензивне лікування, яке знижувало САТ до < 140 мм рт. ст., було пов'язане зі значущим зниженням частоти наслідків [500]. Це слугує обґрунтуванням додаткової рекомендації робити спроби знизити САТ до діапазону 130–140 мм рт. ст. за умови хорошої переносимості та рівня ДАТ, що не є занадто низьким (див. нижче). Значення САТ < 140 мм рт. ст. виявилися безпечними для пацієнтів з ІСАГ у випробуванні VALISH [872], тоді як у спеціальних випробуваннях у контексті ІСАГ було отримано мало інформації про взаємозв'язок між рівнем САТ під час лікування та наслідками.

А втім, у пацієнтів з ІСАГ потрібно уникати значного зниження ДАТ, оскільки, згідно з нещодавнім припущенням, зробленим під час дослідження SPRINT [873], зниження ризику, отримане завдяки зниженню САТ, може бути нівельоване підвищенням ризику, що виникає внаслідок надмірного зниження ДАТ. Інтенсивне антигіпертензивне лікування може бути особливо шкідливим для пацієнтів із тяжким стенозом великих артерій.

Для запобігання гіпоперфузії органів не потрібно знижувати ДАТ до рівня менше ніж 70 мм рт. ст. за допомогою медикаментозного лікування, хоча дотримуватися цієї рекомендації часто складно, оскільки велика кількість пацієнтів з ІСАГ уже має ДАТ < 70 мм рт. ст. [874]; крім того, значна кількість пацієнтів має ДАТ у діапазоні 70–80 мм рт. ст. У популяційних дослідженнях, у яких переважно аналізували дані пацієнтів, що не отримували лікування, дуже низький ДАТ у пацієнтів з ІСАГ був пов'язаний із дуже високою превалентністю ССЗ [874],

хоча причинним фактором може бути не лише недостатня перфузія життєво важливих органів, а й виражена ригідність артерій, відображенням якої є дуже високе значення пульсового тиску. Лікування ІСАГ за низького ДАТ залишається складним завданням через складність зниження САТ без одночасного зниження ДАТ, а також застосування ригідних меж безпечного ДАТ, що може обмежувати досягнення контролю САТ, який має доведений захисний ефект. Тому лікарі мають прагнути до досягнення балансу між максимальним досяжним зниженням САТ і значеннями ДАТ, які не спричиняють підозри щодо зниженої перфузії органів і не впливають на переносимість лікування. У пацієнтів старшого віку ІСАГ — це стан, за якого індивідуалізація антигіпертензивного лікування, що ґрунтується на характеристиках пацієнта, профілях ризику та рівнях САТ і ДАТ, є особливо важливою. Однак досягнення контролю САТ залишається першочерговою ціллю для покращення наслідків; за умови хорошої переносимості таку ціль потрібно ставити й у випадках пацієнтів із низьким ДАТ. У випробуванні SHEP у пацієнтів з ІСАГ зумовлене лікуванням зниження САТ супроводжувалося чітким зниженням частоти основних серцево-судинних подій, попри зниження ДАТ, середнє значення якого знижувалося до 68 мм рт. ст. [497].

14.7 Ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія

Ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія (ІДАГ) — це фенотип артеріальної гіпертензії, що характеризується САТ < 140 мм рт. ст. і ДАТ > 90 мм рт. ст. У загальній популяції дорослого населення превалентність ІДАГ становить від 2,5% до 7,8% [875, 876]; її пік припадає на вік від 30 до 39 років, зниження — на п’яте-шосте десятиліття, а у віці понад 70 років нові випадки майже не реєструються [877]. Превалентність ІДАГ серед чоловіків є вищою, ніж серед жінок [875]. Згідно з деякими звітами, рівень обізнаності про артеріальну гіпертензію та її лікування серед пацієнтів з ІДАГ є дуже низьким [875, 878]. У дослідженні PEACE лише 10,3% пацієнтів, які не отримували лікування, знали про наявність у них ІДАГ, та 86,1% пацієнтів з ІДАГ не отримували лікування [875]. ІДАГ частіше трапляється в людей із надмірною вагою та ожирінням, особливо із центральним ожирінням, та пов’язана з іншими компонентами метаболічного синдрому [875]. Порівняно з іншими фенотипами артеріальної гіпертензії, пацієнти з ІДАГ, як правило, є молодшими, чоловічої статі, споживають більше алкоголю та тютюну та частіше мають цукровий діабет [875, 879]. Результати деяких лонгітюдних досліджень показали, що пацієнти з ІДАГ мають вищі шанси розвитку систоло-діастолічної артеріальної гіпертензії, ніж люди з нормотензією [880, 881]; також результати великих лонгітюдних досліджень за участю пацієнтів з Азії, Америки або Європи показали, що протягом тривалого ПС (до 31 року) ІДАГ була пов’язана з вищим серцево-судинним ризиком порівняно з ризиком, на який наражаються люди з нормотензією [882–884]. У лонгітюдних дослідженнях майже завжди повідомлялося, що ризик, пов’язаний з ІДАГ, залежить від віку, тобто він спостерігається в пацієнтів віком < 60 або навіть < 50 років, але не в старших вікових групах. Це явище спостерігалося в когортному дослідженні за участю 107 599 пацієнтів, під час якого було виявлено, що, хоча зв’язок між серцево-судинними подіями та САТ не залежав від віку, зв’язок між серцево-судинними подіями та ДАТ був значущим лише в пацієнтів віком < 50 років [885]. Це було підтверджено результатами мета-аналізу 15 когортних досліджень за участю 489 814 пацієнтів [886], а також результатами дослідження IDACO, у якому діагноз ІДАГ ставили на основі показників АМАТ [887]. Отже, наявні дані свідчать про те, що ІДАГ є фактором серцево-судинного ризику переважно серед дорослих людей молодшого віку. На жаль, це не дає задовільного уявлення про те, чи потребують дорослі люди молодшого віку з ІДАГ антигіпертензивного лікування, оскільки, хоча в ранніх випробуваннях антигіпертензивного лікування набір пацієнтів із гіпертензією переважно ґрунтувався на рівні ДАТ, лікування знижувало як ДАТ, так і САТ, а диференціювання ефектів від ізольованого зниження того чи іншого рівнів АТ виявилося неможливим [888]. Отже, немає доказів захисного ефекту антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із фенотипом ІДАГ. У будь-якому випадку, з огляду на наявні епідеміологічні дані та високий ризик переходу ІДАГ в ІСАГ або систоло-діастолічну артеріальну гіпертензію, у всіх пацієнтів з ІДАГ потрібно проводити періодичні вимірювання АТ та розпочинати втручання зі

зміни способу життя. Оскільки докази зв'язку ІДАГ із несприятливими серцево-судинними наслідками є більш очевидними в молодших пацієнтів, ніж у старших, доцільність антигіпертензивного медикаментозного лікування можна розглядати для пацієнтів віком < 50 років. Натомість у пацієнтів старшого віку з ІДАГ низька превалентність ІДАГ і невизначений зв'язок із серцево-судинними подіями можуть бути аргументами на користь обмеження лікування втручаннями зі зміни способу життя та ретельним ПС. Доцільність антигіпертензивного лікування, як правило, розглядають для пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія (ІДАГ)

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Періодичне вимірювання АТ і втручання зі зміни способу життя рекомендовані всім пацієнтам з ІДАГ.	**I**	**C**
Лікування антигіпертензивними препаратами має відповідати загальній стратегії.	**I**	**C**

14.8 Нічна артеріальна гіпертензія та нічне зниження АТ (диппінг)

Нічна артеріальна гіпертензія визначається як середній АТ ≥ 120/70 мм рт. ст., зафіксований уночі методом АМАТ. Протягом останніх років з'явилися спеціальні прилади для домашнього вимірювання АТ як новий метод отримання значень АТ під час сну; вони можуть стати практичною альтернативою АМАТ [889, 890]. Докази на користь цього підходу були отримані за допомогою приладів, які накладаються на плече або зап'ясток і вимірюють АТ тричі під час сну. Попри обмежену кількість значень, є докази можливої належної узгодженості між показниками АТ, виміряними вночі методом АМАТ та за допомогою приладів для домашнього вимірювання (середня різниця в САТ і ДАТ становить +1,4 і –0,2 мм рт. ст. відповідно) [150]. За результатами кількох оригінальних досліджень і мета-аналізів, нічний АТ виявився кращим предиктором несприятливих наслідків, зокрема серцево-судинних подій і смертності, ніж денний [891] або навіть добовий АТ [892]. Пацієнти з нічною артеріальною гіпертензією більш схильні до розвитку структурних змін серця і сонних артерій, ніж люди з нічною нормотензією [893]. Результати двох великих досліджень показали, що наявність нічної артеріальної гіпертензії в людей із нормальним офісним АТ і нормальним денним АТ (стан, який називається ізольованою нічною артеріальною гіпертензією) пов'язана з підвищеним ризиком ГУОМ і несприятливих наслідків [890, 893, 894]. Було виявлено, що ізольована нічна артеріальна гіпертензія наявна в 9,2–12,9% дорослих людей [895, 896]; її превалентність є вищою серед чоловіків із високим нормальним АТ і профілем високого серцево-судинного ризику, пацієнтів афроамериканського походження, пацієнтів похилого віку, пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом, а також пацієнтів із ХХН [897]. З віком спостерігається стійке підвищення АТ під час сну та зниження нічного падіння АТ [898]. Серцево-судинний ризик підвищується не тільки в разі нічної артеріальної гіпертензії, а й у разі зменшення величини нічного падіння АТ, незалежно від абсолютних значень нічного АТ. Співвідношення нічного та денного АТ є значущим предиктором наслідків, що дає змогу розділити пацієнтів на людей із типовим нічним зниженням АТ («dippers»; співвідношення нічного та денного АТ ≤ 0,9 або ≥ 10% середнього показника денного АТ) та людей із недостатнім нічним зниженням АТ («non-dippers»; співвідношення нічного та денного АТ ≥ 0,9 або ≤ 10%); у другій групі спостерігається підвищений серцево-судинний ризик [62]. Крім того, у пацієнтів, у яких не спостерігається нічне зниження АТ або нічний показник АТ є навіть вищим, ніж середній показник денного АТ («reverse dippers»), підвищення ризику є особливо помітним [62, 159, 898]. У пацієнтів віком 70 років і старше спостерігається U-подібна залежність між співвідношенням нічного та денного АТ і серцево-судинним ризиком [898]. У цій віковій групі з підвищеним ризиком серцево-судинних подій пов'язані не тільки недостатнє нічне зниження АТ або зворотний диппінг, але й надмірне нічне зниження АТ («extreme dippers»; > 20%). Натомість у пацієнтів молодшого віку зв'язок між нічним зниженням АТ та несприятливими наслідками виявився лінійним. Важливо знати, що відтворюваність нічних патернів АТ є низькою як у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що отримують лікування, так і в пацієнтів, що не отримують лікування [173, 899], що свідчить про те, що визначення

нічного фенотипу має ґрунтуватися на результатах повторних вимірювань АМАТ, а не на одноразових результатах. До нічної артеріальної гіпертензії можуть призводити кілька різних механізмів, зокрема підвищена активність СНС, вегетативна дисфункція, порушення чутливості барорефлексу, чутливість до солі, підвищений об'єм плазми, гіперактивність РАС, ОАС та інші порушення сну, підвищений рівень стресу та ниркова дисфункція [732, 900]. Варіантів селективного лікування нічної артеріальної гіпертензії бракує, як і надійні докази впливу посилення нічного зниження АТ на наслідки в пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ і зворотним диппінгом. Для досягнення цієї мети було запропоновано кілька терапевтичних стратегій, зокрема, хронотерапевтичний підхід із застосуванням антигіпертензивних препаратів перед сном, обмеженням вживання солі, лікуванням порушень сну (напр., апное сну), НДН [732, 900] і застосуванням препаратів конкретних класів. Однак якість деяких із цих досліджень була піддана критиці; увагу звертали на можливі незручності, пов'язані із занадто низьким нічним АТ, а також на можливість нижчої прихильності до лікування в разі застосування препаратів перед сном, ніж у разі більш звичного ранкового застосування препаратів (яке завжди використовується у випробуваннях) [671, 672]. Під час нещодавнього великого проспективного відкритого РКВ із засліпленою кінцевою точкою застосування препаратів перед сном не призводив до жодної різниці в серцево-судинних наслідках порівняно з ранковим застосуванням препаратів (пов'язаним із кращою прихильністю до лікування), хоча в разі застосування препаратів перед сном спостерігалося більш виражене ранкове та, отже, можливо, і нічне зниження АТ [670]. З огляду на наявні докази, вибір ранкового або вечірнього застосування призначених засобів монотерапії чи фіксованої комбінації потрібно залишати на розсуд пацієнта. У нечастих випадках, коли лікування базується на застосуванні декількох таблеток, пацієнти можуть віддавати перевагу розподілу застосуванню препаратів на ранкові та нічні дози, що може сприяти більш рівномірному профілю АТ протягом 24 год [901], але деякі препарати, наприклад, діуретики, не підходять для вживання перед сном.

Нічна артеріальна гіпертензія та фенотипи АТ

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Рекомендовано оцінювати нічний АТ за допомогою АМАТ, тому що його результати є кращим предиктором наслідків, ніж денний АТ, а також тому, що нічна артеріальна гіпертензія, недостатнє нічне зниження АТ та зворотний диппінг пов'язані з підвищеним серцево-судинним ризиком.	I	B
Для ідентифікації фенотипів нічного АТ необхідне повторне проведення АМАТ через низьку відтворюваність.	I	B
Антигіпертензивні препарати можуть знижувати АТ у пацієнтів з ізольованою нічною артеріальною гіпертензією, тому можна розглядати доцільність їх призначення.	IIb	C
У загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією ранкове застосування препаратів і застосування препаратів перед сном мають аналогічні результати.	I	B

14.9 Ортостатична артеріальна гіпертензія та гіпотензія

Потрібно проводити вимірювання АТ також і в положенні стоячи під час першого візиту та регулярно під час кожного візиту в пацієнтів старшого віку, які отримують антигіпертензивне лікування, мають цукровий діабет або конкретні причини чи фактори, що можуть сприяти падінню АТ під час переходу до вертикального положення. АТ потрібно вимірювати щонайменше два рази через 1 і 3 хвилини після переходу в положення стоячи. Ортостатична артеріальна гіпотензія визначається як зниження САТ принаймні на 20 мм рт. ст. або ДАТ принаймні на 10 мм рт. ст. протягом 3 хв після переходу в положення стоячи. Вона пов'язана з підвищеним ризиком смерті та серцево-судинних подій [902, 903], а також із більшою інцидентністю помітного зниження АТ, а отже, із вищим ризиком травматичних падінь, особливо в разі лікування вазодилататорами. Однак важливо пам'ятати, що надмірне підвищення АТ або підвищення АТ під час вставання також пов'язане з підвищеним ризиком несприятливих наслідків у людей як молодшого [831, 902, 904], так і старшого віку [869, 905]. Важливу роль у виникненні цього стану може відігравати нездоровий спосіб життя, зокрема

куріння, вживання великої кількості кави та алкоголю [831]. Вимірювання відповіді АТ на вставання може полегшити виявлення людей із МАГ [831]. У дорослих людей молодшого віку рушійним механізмом ортостатичної артеріальної гіпертензії, схоже, є надмірна нейрогуморальна реакція, а в пацієнтів старшого віку основним патогенетичним фактором є ригідність судин [906]. За даними літератури, немає узвичаєного визначення ортостатичної артеріальної гіпертензії. Згідно з деякими джерелами, надмірна пресорна відповідь — це стійке підвищення САТ щонайменше на 20 мм рт. ст. під час переходу з положення лежачи в положення стоячи. За іншим визначенням, надмірна пресорна відповідь супроводжується підвищенням САТ принаймні до 140 мм рт. ст. у положенні стоячи [779].

14.10 Порушення барорефлексу й еферентна вегетативна дисфункція

Барорецептори артерій зчитують зміни в розтягуванні судин унаслідок коливань АТ. Інформація передається через аферентні нерви до стовбура головного мозку та викликає контррегуляторні зміни в активності симпатичних і парасимпатичних еферентних волокон, що стабілізують АТ. З огляду на важливість барорефлексу для контролю АТ, пошкодження аферентної ланки, інтеграційних центрів стовбура головного мозку та/або еферентної ланки барорефлексу призводить до тяжких порушень АТ. Попри анатомічне збереження барорефлекторної дуги аорти, порушення барорефлексу виникає після двостороннього пошкодження каротидних барорецепторів або аферентних нервів, що беруть участь у барорефлексі [907–909]. Пошкодження еферентної ланки барорефлексу зазвичай виникає в разі вегетативної дисфункції [909]. Обидва стани кардинально відрізняються за клінічною картиною, та в обох випадках контроль АТ і більш загальне ведення випадків не підкріплені даними випробувань із жорсткими клінічними кінцевими точками.

Клінічно порушення барорефлексу характеризується надзвичайною варіабельністю АТ із різкими гіпертензивними стрибками, гіпотензивними епізодами й ортостатичною артеріальною гіпотензією в деяких, але не у всіх, пацієнтів [907–909]. Причинами порушення барорефлексу є дисекція шийних лімфатичних вузлів або променева терапія в цій ділянці, двостороння резекція парагангліоми каротидного тіла, вегетативна дисфункція в сімейному анамнезі (спадкова сенсорна та вегетативна нейропатія 3-го типу) і, дуже рідко, ураження стовбура головного мозку [907–910]. Діагноз порушення барорефлексу має бути підтверджений результатами фармакологічного тестування барорефлексу. Оскільки гіпертензивні епізоди в пацієнтів із порушенням барорефлексу опосередковані необмеженою активацією СНС, що посилюється психологічним і фізіологічним стресом, основою терапії є симпатолітичні препарати тривалої дії із центральним механізмом дії [909]. Вазодилататори та діуретики можуть різко знизити АТ у пацієнтів із порушенням барорефлексу, тому за можливості їх потрібно уникати. Гіпотензивні епізоди зазвичай контролюють нефармакологічними засобами. У випадках брадикардії через необмежену активацію парасимпатичних нервів серця може знадобитися імплантація кардіостимулятора [911].

Клінічна картина вегетативної дисфункції характеризується різними проявами втрати вегетативного контролю АТ, включно з розладами АТ, пов’язаними з положенням тіла, ортостатичною артеріальною гіпотензією та, у багатьох пацієнтів, артеріальною гіпертензією під час переходу до положення лежачи [912]. Варто диференціювати причини вегетативної дисфункції, щоб виявити потенційно виліковні стани, як-от автоімунні вегетативні гангліопатії [913]. У більшості випадків тяжкої ортостатичної артеріальної гіпотензії, спричиненої вегетативною дисфункцією, необхідна симптоматична терапія. Спочатку потрібно спробувати немедикаментозні методи лікування, як-от носіння компресійної білизни, збільшення споживання солі та вживання достатньої кількості води [914]. Застосування препаратів, які можуть погіршити перебіг ортостатичної артеріальної гіпотензії, потрібно припинити, якщо це можливо. Фармакологічна терапія, наприклад, застосування агоністів альфа-адренорецепторів, може знадобитися пацієнтам, у яких зберігаються симптоми попри немедикаментозну терапію [915]. Усі наявні зараз антигіпотензивні препарати, особливо мінералокортикоїди більш тривалої дії, погіршують перебіг артеріальної гіпертензії, пов’язаної з переходом до положення лежачи на спині. Артеріальна гіпертензія, пов’язана з

переходом до положення лежачи на спині, збільшує нічне сечовиділення та погіршує перебіг ортостатичної гіпотензії на наступний ранок, але дані щодо серцево-судинного ризику за цього стану обмежені. Рекомендовано спати в ліжку з піднятим узголів'ям для зниження АТ протягом ночі та зменшення ортостатичних симптомів на наступний ранок [916]. Для окремих пацієнтів можна розглянути доцільність застосування антигіпертензивних препаратів перед сном. Однак потрібно зважувати їхню потенційну довгострокову користь у розрізі зниження серцево-судинного ризику відносно ризику падінь і прогнозу стану, що спричиняє вегетативну дисфункцію [916].

Порушення барорефлексу й вегетативна дисфункція

Рекомендації	КР	РД
Діагноз (аферентного) порушення барорефлексу потрібно розглядати в пацієнтів із дуже непостійною артеріальною гіпертензією, яка посилюється психологічним і фізіологічним стресом, особливо в пацієнтів зі станами, що можуть сприяти цьому (напр., пацієнтів після дисекції шийних лімфатичних вузлів або променевої терапії).	I	C
Діагноз (аферентного) порушення барорефлексу має бути підтверджений результатами тестування барорефлексу в спеціалізованих центрах.	I	C
Симпатолітичні препарати тривалої дії можна призначати для послаблення гіпертензивних епізодів у пацієнтів з (аферентним) порушенням барорефлексу.	II	C
У пацієнтів із (еферентною) вегетативною дисфункцією потрібно визначати основні причини для виявлення потенційно виліковних станів та оцінювання прогнозу.	I	C
У пацієнтів із (еферентною) вегетативною дисфункцією та симптомами ортостатичної артеріальної гіпотензії передусім потрібно розпочинати немедикаментозне лікування, як-от збільшення споживання натрію, вживання достатньої кількості води та носіння компресійної білизни. Застосування препаратів, які погіршують перебіг ортостатичної артеріальної гіпотензії (напр., діуретиків, альфа-1-блокаторів, вазодилататорів), потрібно припинити, якщо це можливо.	I	C
Доцільність призначення антигіпотензивних препаратів (напр., агоністів альфа-адренорецепторів) може розглядатися у випадках пацієнтів із (еферентною) вегетативною дисфункцією, у яких зберігаються симптоми попри немедикаментозне лікування, однак таке лікування може погіршувати перебіг артеріальної гіпертензії, пов'язаної з переходом до положення лежачи на спині.	II	C
Сон у ліжку з піднятим узголів'ям може покращувати рівень АТ у пацієнтів із (еферентною) вегетативною дисфункцією та артеріальною гіпертензією, пов'язаної з переходом до положення лежачи на спині. Доцільність фармакотерапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією, пов'язаної з переходом до положення лежачи на спині, може бути розглянута для окремих пацієнтів після індивідуального аналізу ризиків і користі зі зважуванням потенційних переваг у розрізі зниження серцево-судинного ризику відносно ризику падіння та загального прогнозу основного захворювання.	II	C

15. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В РІЗНИХ ДЕМОГРАФІЧНИХ СИТУАЦІЯХ

15.1 Артеріальний тиск у дітей, підлітків і в перехідний період

15.1.1 Вимірювання артеріального тиску в дітей і підлітків

Згідно із загальним консенсусом, починаючи з віку 3 роки (або раніше в дітей із факторами ризику високого АТ) потрібно регулярно вимірювати АТ [917–920]. Таблиці нормального АТ, отримані в межах досліджень із використанням ручного аускультативного методу вимірювання, містять розподіл АТ відповідно до статі, віку та процентилю зросту [917, 921, 922]. У дітей і підлітків АТ потрібно вимірювати за допомогою ручних аускультативних приладів [917, 922]. Дедалі частіше використовуються автоматизовані прилади, але вони мають бути валідованими конкретно для дітей (www.stridebp.org) [62], та в разі виявлення підвищення АТ в дитини за результатами вимірювання електронним приладом потрібне підтвердження таких результатів аускультативним методом [917, 922]. Потрібно використовувати манжету, розмір якої відповідає окружності руки конкретної дитини. У випадку ручних аускультативних приладів довжина манжети має охоплювати 75–100% окружності середньої частини плеча дитини та 37–50% ширини плеча [62, 917].

Використовуючи автоматизовані електронні прилади, потрібно дотримуватися тих же правил, що й під час стандартного вимірювання АТ, та інструкцій до приладу.

15.1.2 Артеріальна гіпертензія в дітей і підлітків

У дітей і підлітків АТ підвищується з віком і розмірами тіла, що унеможливлює використання єдиного граничного значення АТ для визначення артеріальної гіпертензії. Артеріальну гіпертензію у віковому діапазоні 1–15 років діагностують, якщо показники офісного АТ стабільно дорівнюють значенню 95-го процентилю нормального розподілу АТ для віку, статі та процентилю зросту щонайменше для трьох окремих вимірювань або перевищують це значення [62, 917, 923]. Завдяки вищим показникам відтворюваності та зв'язку з ГУОМ порівняно з офісним АТ [62, 917, 919, 924, 925], показники АМАТ можуть бути цінним джерелом додаткової інформації, оскільки їхнє підвищення також ґрунтується на тому, що середні добові значення АТ ≥ значенням 95%-го процентилю [62, 917]. АМАТ також показаний для оцінювання контролю АТ під час лікування, підтвердження резистентної артеріальної гіпертензії [62, 917] та виявлення АГБХ і МАГ, які також нерідко виникають у дітей [917, 926]. Інформація про ДМАТ у дітей обмежена [927], але потрібно враховувати, що в умовах первинної медичної допомоги ДМАТ є більш доступним і практичним, особливо для моніторингу АТ у дітей, які отримують лікування артеріальної гіпертензії [919, 927]. Інші діагностичні кроки охоплюють виявлення вторинної артеріальної гіпертензії, яка трапляється частіше, ніж у дорослих, а також додаткових факторів серцево-судинного ризику та ГУОМ. Зважаючи на брак зосереджених на наслідках випробувань, метою лікування є зниження офісного АТ нижче значення 95-го процентилю, але в дітей із ГУОМ або вторинною артеріальною гіпертензією вважається бажаним досягнення нижчих цільових рівнів АТ (нижче значення 90-го процентилю). Більш суворі цільові рівні АТ, тобто значення нижче 75-го процентилю або нижче 50-го процентилю для середнього добового АТ, рекомендовані в разі ХХН із протеїнурією або без неї [917, 928, 929]. Лікування потрібно починати зі зміни способу життя, в межах якого зниження маси тіла має першочергове значення через тісний зв'язок між артеріальною гіпертензією й ожирінням у підлітків [917, 930, 931]. Рішення про застосування антигіпертензивних препаратів має ґрунтуватися на неможливості контролю АТ, а також, паралельно з утручаннями зі зміни способу життя, на рівнях АТ (артеріальна гіпертензія 2-го ступеня), наявності об'єктивних чи суб'єктивних ознак, пов'язаних із підвищенням АТ, та ознаках ГУОМ. Медикаментозне лікування має здійснюватися на основі поетапного підходу до допомоги. Рекомендовано використовувати ті самі п'ять основних класів препаратів, які були валідовані для дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією [917, 930, 931].

15.1.3 Перехідний період до дорослості

Згідно з консенсусом, для ведення випадків підлітків із артеріальною гіпертензією віком 16 років і старше потрібно переходити до критеріїв діагностики та лікування, що є значною мірою подібними до тих, що застосовуються до дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Тобто (i) визначати артеріальну гіпертензію за показниками офісного АТ ≥ 140 мм рт. ст. для САТ та/або ≥ 90 мм рт. ст. для ДАТ; (ii) забезпечувати цільовий рівень офісного АТ < 130/80 мм рт. ст., ставлячи за мету рівень < 125/75 мм рт. ст. за наявності ГУОМ або ХХН [4]; та (iii) знижувати АТ за допомогою тих самих нефармакологічних і фармакологічних стратегій лікування, що застосовуються до дорослих. Загальновизнано, що період переходу підлітків з артеріальною гіпертензією від дитячої до дорослої медичної допомоги є складним із різних причин. Для належного сприйняття пацієнтом нових лікарів може знадобитися деякий час. Кроки діагностики та терапевтичні зміни можуть заважати навчанню, інтенсивному соціальному та громадському життю підлітків. Безсимптомний характер підвищення АТ та віддаленість його можливих несприятливих наслідків можуть сприяти недооцінюванню ризиків і низькій прихильності до призначеного лікування. Повідомлялося, що в перехідний період прихильність до лікування часто була низькою [932]. У перехідний період тісна співпраця й обмін клінічною інформацією між педіатрами та лікарями для дорослих має вирішальне значення. Вік і тривалість перехідного періоду мають бути гнучкими, залежно від розвитку окремих підлітків, їхніх сімейних і соціально-

економічних умов, а також тяжкості перебігу захворювання та супутніх захворювань. Важливу роль відіграє залученість батьків. Після завершення перехідного періоду пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням для виявлення динаміки АТ у подальші роки, які в деяких випадках охоплюють спонтанну нормалізацію АТ.

Вимірювання АТ у дітей і підлітків

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Скринінг дітей на рівень АТ потрібно проводити починаючи з трирічного віку.	I	C
Скринінг дітей віком до трьох років на рівень АТ рекомендований за наявності факторів ризику високого АТ (напр., вроджених вад серця, ХХН, трансплантації солідних органів, лікування препаратами, що підвищують АТ, передчасних пологів в анамнезі тощо).	I	C
Для вимірювання АТ потрібно використовувати лише прилади, валідовані для дітей. www.stridebp.org	I	B
Артеріальну гіпертензію визначають як рівень АТ, що ≥ значенню 95-го процентилю для пацієнтів віком 0–15 років або АТ ≥ 140/90 мм рт. ст. для пацієнтів віком ≥ 16 років.	I	B
Діагноз артеріальної гіпертензії потрібно встановлювати на основі результатів повторних вимірювань за допомогою ручного аускультативного приладу. Дані з автоматизованих приладів мають бути підтверджені за допомогою ручного аускультативного приладу.	I	B
АМАТ може бути джерелом різної важливої інформації; за можливості рекомендовано використовувати його.	I	C
ДМАТ може розглядатися в межах довгострокового ПС за дітьми, які отримують лікування артеріальної гіпертензії.	II	C

15.2 Артеріальна гіпертензія в молодих дорослих людей

Завдяки нещодавнім масштабним лонгітюдним дослідженням знання про взаємозв'язок підвищеного АТ із нефатальними серцево-судинними подіями та смертністю [933, 934] у молодих людей були розширені. У підгрупі молодих пацієнтів (*n*=5000, віком < 40 років) у дослідженні CARDIA, за якими здійснювалося спостереження протягом приблизно 19 років [935], ризик серцево-судинних подій поступово збільшувався з підвищенням АТ, та в разі артеріальної гіпертензії (САТ ≥ 140 мм рт. ст.) він був у 8,4 рази вищим, ніж у разі нормотензії [936]. Це було підтверджено в іншому дослідженні на основі даних майже 25 мільйонів молодих корейців (віком 20–39 років, середній вік — 31 рік), у яких рівні САТ від 130 до 139 мм рт. ст. і ДАТ від 80 до 89 мм рт. ст. (артеріальна гіпертензія 1-го ступеня за класифікацією ACC/AHA) супроводжувалися підвищенням ризику серцево-судинних подій на 25% [43]. Підвищення ризику спостерігалося в чоловіків і жінок; воно було пов'язане з рівнем САТ або ДАТ, а також було помітним за наявності ІСАГ та ІДАГ [857], хоча в обох випадках воно було меншим, ніж у випадку, коли підвищеними були значення як САТ, так і ДАТ. Насамкінець, зв'язок між АТ та серцево-судинними подіями був задокументований також у мета-аналізі 17 спостережних досліджень за участю понад 4,5 мільйона молодих людей (віком 18–45 років), спостереження за якими тривало протягом 15 років. Такі дані не залишають сумнівів у тому, що зв'язок між АТ і несприятливими серцево-судинними наслідками в молодих людей є подібним до наслідків у людей середнього та похилого віку, хоча передбачувано, що в дослідженнях за участю молодих людей абсолютна кількість подій була меншою. З іншого боку, залишаються невирішеними питання, чи справді та якою мірою в молодих людей: (i) ризик, пов'язаний з артеріальною гіпертензією, можна знизити за допомогою антигіпертензивного лікування; та (ii) деякі препарати, наприклад препарати, що ефективніше затримують розвиток, запобігають розвитку або викликають регрес субклінічного ГУОМ, забезпечують більший захист, ніж інші препарати. Це пов'язано з тим, що, хоча в більшості зосереджених на наслідках РКВ критерії набору пацієнтів з артеріальною гіпертензією передбачали вік від 18 років, дані про молодих людей завжди були вкрай обмеженими. За результатами великого мета-аналізу на основі даних окремих учасників РКВ щодо артеріальної гіпертензії, у наймолодшій групі, з якої були доступні дані (< 55 років), середній вік становив приблизно 50 років [484]. На жаль, цю прогалину в доказах навряд чи можна зменшити за допомогою дослідження за участю молодих людей, проведеного в Кореї

[43], у якому різниця в ризику серцево-судинних наслідків у групі пацієнтів, які отримували лікування, та в контрольній групі пацієнтів із нормотензією була помірною та недостовірно більшою через потенційне викривлення результатів спостережних досліджень, у яких розглядаються терапевтичні втручання. В очікуванні вкрай необхідних зосереджених на наслідках РКВ, проведених серед молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією, єдиним доступним варіантом залишається екстраполяція результатів, отриманих у людей середнього та похилого віку, на молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та їх лікування згідно з тими ж рекомендаціями. На користь такого підходу свідчить чітко продемонстрований взаємозв'язок між рівнем АТ та серцево-судинними наслідками в молодому віці. У цьому контексті також критично важливим є розроблення спеціальних таблиць ризиків для людей молодшого віку з огляду на те, що система SCORE2 передбачає кількісні оцінки ризиків, які починаються лише з 40-річного віку [55].

15.3 Артеріальна гіпертензія в людей похилого віку

Артеріальна гіпертензія надзвичайно часто виникає в людей похилого віку, у яких вона супроводжується підвищенням ризику наслідків із боку серцево-судинної системи та нирок майже протягом усього періоду похилого віку. У людей похилого віку САТ є прогностично набагато важливішим, ніж ДАТ, а ІСАГ є превалентним фенотипом артеріальної гіпертензії, особливо у віці понад 70 років. Результати деяких досліджень показали, що в людей похилого віку пульсовий тиск > 65 мм рт. ст. може бути незалежним фактором ризику для захворюваності на ССЗ та смертності від ССЗ[937]. Хоча хронологічний вік не завжди є найважливішим критерієм для визначення стратегій діагностики та терапії артеріальної гіпертензії, низка міркувань вказує на те, що може бути доцільним розглядати два порогові значення віку. Одним із порогових значень віку є 65 років, тобто вік, у якому спостерігається прискорення старіння артерій, що призводить до різкого підвищення САТ і пульсового тиску з одночасним зниженням ДАТ [937]. Крім того, після цього віку більшість людей припиняють професійну діяльність, що суттєво впливає на соматичне та психологічне здоров'я. Однак більшість людей віком 65–79 років мають хороший функціональний статус та не потребують сторонньої допомоги для виконання більшості щоденних справ. До людей цієї вікової групи зі значними змінами функціонального статусу та здатності до самообслуговування потрібно застосовувати стратегії, описані для групи віком 80+ років (див. розділ 15.3.2). Друге порогове значення віку — 80+, що є віковим діапазоном, у межах якого велика кількість людей має кілька супутніх захворювань, старечу астенію та втрачає функціональність [938]. Водночас значний відсоток цієї групи населення має добре збережене соматичне, когнітивне та психологічне здоров'я. Наслідком цього є те, що люди віком 80+ років є найбільш неоднорідною віковою групою з погляду функціональності та віковою групою, чисельність якої найбільш помітно збільшується у світі, особливо в Європі [939].

15.3.1 Пацієнти віком 65–79 років

15.3.1.1 Порогове значення та цільовий рівень для медикаментозного лікування

У декількох РКВ були отримані переконливі докази того, що в цьому віковому діапазоні антигіпертензивна терапія суттєво знижує захворюваність на ССЗ, а також смертність від ССЗ і від усіх причин. Крім того, антигіпертензивне лікування, як правило, добре переноситься [940, 941]. Попередні настанови [4] підтримували порогові значення АТ для медикаментозного лікування, подібні до порогових значень для людей молодшого віку, тобто САТ 140 мм рт. ст. або ДАТ 90 мм рт. ст. Також було рекомендовано забезпечувати цільові значення АТ у діапазоні 130–139/80–89 мм рт. ст. та намагатися досягнути АТ, наближеного до рівня 130/80 мм рт. ст., якщо він добре переноситься. Однак останні дані свідчать про те, що можна розглянути доцільність зниження цільових рівнів АТ. У випробуванні STEP [496] було виявлено, що лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком 60–80 років із цільовим рівнем САТ 110–129 мм рт. ст. (у середньому 126,7 мм рт. ст.) призводило до зниження інцидентності серцево-судинних подій порівняно зі стандартним лікуванням із цільовим рівнем САТ 130–149 мм рт. ст. Також у випробуванні SPRINT [503] у разі досягнення під час лікування середнього рівня САТ, що становив приблизно 122 мм рт. ст., було виявлено зменшення

кількості подій у пацієнтів похилого віку порівняно з кількістю подій у разі досягнення під час лікування значень САТ від 130 до 139 мм рт. ст. Однак випробування SPRINT [942] має обмеження, про які йшлося вище та в попередніх настановах [4]. Це стосується і випробування STEP, у якому використовувалася референтна група, до якої було залучено пацієнтів із неконтрольованим АТ (тобто > 140 мм рт. ст.), що, можливо, призводило до підвищення інцидентності наслідків [943]. Крім того, випробування STEP передбачало припинення застосування препаратів, щоб рандомізувати пацієнтів із нижчими початковими показниками АТ до групи з вищим цільовим рівнем АТ, що, знову ж таки, могло призвести до підвищення інцидентності наслідків. Однак, у мета-аналізі 32 РКВ за участю 96 549 пацієнтів, що переважно належали до вікової групи 65–80 років, (i) антигіпертензивне лікування було пов'язане зі зниженням частоти серцево-судинних наслідків, якщо пацієнти мали вихідний рівень САТ 140 мм рт. ст.; (ii) зниження САТ до < 130 мм рт. ст. було пов'язане з додатковим зниженням частоти серцево-судинних подій і смертності порівняно з пацієнтами, у яких після зниження рівень САТ під час лікування перебував у діапазоні 130–139 мм рт. ст.; та (iii) такий ефект також спостерігався в пацієнтів, у яких ДАТ знижувався до < 80 мм рт. ст., порівняно з пацієнтами, у яких ДАТ залишався в діапазоні 80–89 мм рт. ст. Дані пацієнтів похилого віку були подібними до даних молодших пацієнтів. Дійсно, лінійний зв'язок між зниженням АТ і наслідками в разі зміни САТ на 40 мм рт. ст. був майже зіставним у обох вікових групах [144, 145, 489]. Отже, видається доцільним у цих настановах дещо змінити рекомендовані раніше цільові рівні АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком 65–79 років. Тобто, доцільно: (i) наголосити на рекомендації встановлювати початковою метою зниження САТ до 130–140 мм рт. ст., оскільки це гарантує відповідний компроміс між ступенем захисту серцево-судинної системи та інцидентністю побічних ефектів; (ii) розглядати доцільність подальшого зниження САТ до < 130 мм рт. ст., якщо лікування добре переноситься та немає очевидних ознак гіпоперфузії органів; (iii) знижувати ДАТ, який є менш важливим у цьому віковому діапазоні, до < 80 мм рт. ст.; та (iv) не намагатися знижувати САТ/ДАТ до < 120/70 мм рт. ст. Важливо зазначити, що порогові та цільові значення АТ не є ідентичними пороговим і цільовим значенням для пацієнтів з ІСАГ віком 65–79 років. У випробуваннях, у яких була задокументована користь антигіпертензивного лікування ІСАГ, початковий рівень САТ становив 160 мм рт. ст., а САТ під час лікування обмежувався діапазоном 140–149 мм рт. ст. [144, 145, 497, 498], що підтверджує рекомендацію лікувати пацієнтів з ІСАГ 2-го або 3-го ступеня та знижувати їхній рівень САТ до < 150 мм рт. ст., що є консервативним цільовим рівнем, який може зменшити ризик надмірного зниження ДАТ. Однак, як зазначено в розділі 14.6, значну кількість пацієнтів похилого віку з ІСАГ або переважним підвищенням САТ було залучено до РКВ, у яких було продемонстровано захист серцево-судинної системи за нижчих порогових і цільових значень САТ, тобто 140–159 та < 140 мм рт. ст. відповідно [499, 500]. Це дає підстави для надання додаткової рекомендації щодо пацієнтів з ІСАГ: (i) лікарі можуть розглядати доцільність лікування також у разі підвищення САТ 1-го ступеня; та (ii) виявляючи обережність, можна намагатися забезпечити значення САТ 130–139 мм рт. ст. під час лікування, якщо лікування добре переноситься і ДАТ не знижується нижче безпечних значень.

15.3.1.2 Стратегії антигіпертензивного лікування

Лікування пацієнтів похилого віку має охоплювати втручання зі зміни способу життя, як і в молодших пацієнтів. Однак для пацієнтів віком від 80 років може знадобитися адаптація заходів, показаних пацієнтам молодшого віку (див. розділ 7). Хоча надмірна вага й ожиріння залишаються шкідливими для здоров'я серцево-судинної системи та метаболізму, програми зі зниження ваги можуть призвести до втрати м'язової маси, саркопенії та недоїдання. Тому, за винятком випадків тяжкого ожиріння або фізично здорових людей похилого віку, зниження ваги не рекомендоване. Крім того, обмеження споживання солі може сприяти втраті апетиту, що має шкідливий вплив на харчовий статус, тому цей захід не варто застосовувати, за винятком випадків дуже високого споживання солі (напр., > 10 г NaCl на добу). У таких пацієнтів особливі зусилля варто спрямовувати на заохочення фізичної активності, адаптованої

до індивідуальних можливостей та культурного контексту. Варто віддавати перевагу колективним видам фізичної активності (напр., танцям, тай-чі або ходьбі), що також сприяють соціальним контактам і допомагають у боротьбі із самотністю і соціальною ізоляцією людей похилого віку. У пацієнтів похилого віку (навіть здорових), які мають побічні ефекти [944], пов'язані з медикаментозним лікуванням, медичні зусилля мають бути спрямовані на досягнення цільового рівня АТ та, водночас, на уникнення побічних ефектів, ризик яких зростає зі збільшенням кількості призначених препаратів. У пацієнтів похилого віку, особливо пацієнтів зі старечою астенією, початкова монотерапія може розглядатися як перший крок лікування частіше, ніж у пацієнтів молодшого віку, особливо у випадках артеріальної гіпертензії 1-го ступеня. Однак, оскільки контролювати підвищення САТ у пацієнтів похилого віку особливо складно, навіть у разі артеріальної гіпертензії 1-го ступеня, лікарі повинні розглядати доцільність початкового подвійного комбінованого лікування у випадках пацієнтів у найкращій фізичній формі або бути готовими посилити лікування, додавши другий та, за необхідності, третій препарат. Комбіноване лікування необхідне переважній більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2-го або 3-го ступеня. У таких пацієнтів його зазвичай можна розглядати як перший крок лікування, оскільки початкове призначення комбінованого лікування сприяє кращій прихильності до лікування та зниженню ризику терапевтичної інерції [608], зокрема у випадках пацієнтів похилого віку. Це особливо важливо, оскільки через поліморбідність понад половина пацієнтів похилого віку схильні до поліпрагмазії, тобто лікування щонайменше п'ятьма препаратами [945, 946]. Тому у випадках пацієнтів дуже похилого віку та пацієнтів із найвищим ступенем старечої астенії потрібно розглядати доцільність початкової монотерапії, щоб уникнути несприятливих побічних ефектів кількох схем лікування. Як правило, попри те, що затримки в досягненні контролю АТ потрібно уникати, призначення антигіпертензивних препаратів доцільніше починати з нижчих доз і підвищувати дозу дещо повільніше у випадках пацієнтів похилого віку, ніж у випадках молодших пацієнтів.

15.3.1.3 Антигіпертензивні препарати

За відсутності конкретних показань немає доказів більш вираженої довгострокової користі або шкоди будь-якого конкретного класу препаратів. Отже, можна використовувати будь-які з п'яти основних класів препаратів. Утім, пацієнти похилого віку можуть бути більш чутливими до побічних ефектів, пов'язаних із ББ, насамперед втоми або розладів, пов'язаних зі сном (незвичайні сновидіння чи безсоння), [592] які можуть негативно впливати на якість життя. Тому у випадках пацієнтів похилого віку ББ не мають бути загальним препаратом першого вибору для лікування за відсутності показань до МТВН або інших станів, за яких їх застосування рекомендоване (таблиця 16). Однак у клінічній практиці трапляється багато серцевих, судинних і не пов'язаних із серцево-судинною системою станів, за яких показане застосування ББ, і їхня превалентність серед людей похилого віку також є високою [591]. Є конкретні правила призначення препаратів пацієнтам похилого віку, які можуть суттєво допомогти в зниженні частоти побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препаратів [947].

15.3.1.4 Моніторинг ефектів лікування

Обстеження на наявність ортостатичної артеріальної гіпотензії в людей віком 65–79 років потрібно проводити систематично, навіть за відсутності симптомів. Потрібно впровадити ДМАТ, що допоможе точніше визначати типові значення АТ з огляду на вищу варіабельність САТ у цій віковій групі. Такі вимірювання можна пропонувати навіть пацієнтам із деменцією від легкого до середнього ступеня тяжкості, зокрема пацієнтам із хворобою Альцгеймера й іншими нейрокогнітивними розладами. АМАТ може бути корисним, особливо в пацієнтів із поліпрагмазією, для виявлення гіпотензивних епізодів та отримання інформації про наявність і ступінь нічного зниження АТ.

15.3.2 Пацієнти віком 80 років або старше

Є лише одне зосереджене на наслідках РКВ, проведене в цій віковій групі — випробування HYVET [502], у якому було виявлено, що в пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком 80 років і старше (середній вік — 83 роки) антигіпертензивне лікування

супроводжувалося зниженням ризику серцево-судинних подій і смертності від усіх причин [порівняно з плацебо (відносний ризик — 21%)]; причому найбільша користь спостерігалася щодо СН (відносний ризик — 64%). Загалом користь антигіпертензивної терапії для пацієнтів віком від 80 років із помірним рівнем старечої астенії не відрізняється від користі для людей похилого віку в хорошій фізичній формі. Наприклад, у ретроспективному аналізі бази даних дослідження HYVET було виявлено, що стареча астенія не змінює сприятливого впливу антигіпертензивного лікування [948]. Крім того, у дослідженні SPRINT повідомлялося, що в підгрупі пацієнтів віком > 75 років користь інтенсивного контролю АТ спостерігалася незалежно від рівня старечої астенії [503]. В обох дослідженнях стратегії терапії та порогові й цільові значення АТ збігалися зі стратегіями для всієї досліджуваної популяції. Насамкінець, у нещодавньому аналізі даних дуже великої реальної популяції пацієнтів із півночі Італії було виявлено, що в пацієнтів похилого віку, у яких було діагностовано старечу астенію через велику кількість супутніх захворювань і високий ризик смерті протягом кількох років, ризик смерті знижувався в разі високої прихильності до призначених антигіпертензивних препаратів [512]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дуже похилого віку, яких можна визначити як людей у хорошому фізичному стані для свого віку або людей із лише помірним рівнем старечої астенії, антигіпертензивне лікування потрібно проводити в комплексі зі змінами способу життя, зокрема заохоченням до помірної фізичної активності, бажано в контексті колективних занять у групах. Як згадувалося в розділі 15.3.1.2, потрібно також сприяти соціальним контактам, щоб уникнути ізоляції та депресії. Якщо пацієнти дуже похилого віку не є фізично здоровими або не мають тяжкого ожиріння, доцільність програм зі зниження ваги потрібно розглядати з обережністю через можливі шкідливі наслідки, як-от втрата м’язової маси та недоїдання.

Наразі немає даних про РКВ за участю пацієнтів віком приблизно 90 років або старше. Даних щодо стратегій терапії та цільових рівнів АТ також немає щодо пацієнтів із задокументованою тяжкою втратою здатності до самообслуговування, тому що випробування щодо антигіпертензивної терапії в людей похилого віку націлені на більш здорових людей, а пацієнтів із втратою здатності до самообслуговування й обмеженою очікуваною тривалістю життя виключають під час набору в дослідження [949, 950]. У кількох спостережних дослідженнях було виявлено, що на взаємозв’язок між АТ і смертністю впливає рівень старечої астенії [504, 505], та що в пацієнтів похилого віку з найвищим рівнем старечої астенії показники захворюваності та смертності є вищими за низького АТ (переважно САТ 130 мм рт. ст.), особливо якщо низький рівень АТ спостерігається під час антигіпертензивного лікування [506, 507, 509–511, 945]. Стратегію лікування таких пацієнтів часто описують як «починати з малого та рухатися повільно (start low and go slow)». Загалом, дані свідчать на користь позитивного впливу антигіпертензивних втручань у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією і помірним рівнем старечої астенії, хоча в людей із дуже високим рівнем старечої астенії може спостерігатися протилежний ефект. Загалом бракує інформації про те, чи мають відрізнятися порогові значення та цільові рівні АТ для лікування та препарати у випадках, наприклад, 85-річного фізично здорового пацієнта з високими фізичними, соціальними та когнітивними можливостями й 85-річного пацієнта з високим рівнем старечої астенії та повною втратою здатності до самообслуговування, і якщо так, то якою мірою. Ступені втрати функціональності й підвищеного ризику смерті, які є причиною для змін у стратегії лікування, також не встановлені [38, 945]. Попри такі обмеження, оцінювання рівня старечої астенії і функціональності має бути частиною діагностичного обстеження пацієнтів віком > 80 років. Нижче описане оцінювання рівня старечої астенії і функціональності на рівні клінічної практики, а також надані деякі пропозиції щодо адаптації стратегій лікування до рівня старечої астенії.

15.3.3 Оцінювання рівня старечої астенії/функціональності для кращої персоналізації стратегії терапії

Інструменти, що їх можуть використовувати лікарі, середній медичний персонал та інші медичні працівники в повсякденній практиці, потребують клінічної валідації та стандартизації,

мають вимагати обмеженого часу на виконання (менше ніж 15 хвилин), не вимагати складних/дорогих спеціальних приладів і спеціалізованих навичок (за винятком короткого курсу мінімальної теоретичної освіти та практичної підготовки). Клінічна шкала старечої астенії [951] — це валідована шкала, що допомагає класифікувати людей віком від 80 років за рівнем старечої астенії в простий, швидкий і стандартизований спосіб (таблиця 21). Цей інструмент потрібно використовувати до початку лікування та повторно щороку, щоб моніторувати розвиток функціонального статусу/здатності до самообслуговування пацієнта й персоналізувати стратегії лікування (таблиця 21) [38]. Для пацієнтів у хорошій фізичній формі з оцінкою за шкалою ПД (повсякденної діяльності) 5/6 [952], без клінічно значущої деменції, здатних до рутинної рухової активності, стратегії та цілі лікування мають бути подібними до стратегій і цілей лікування в групі пацієнтів віком 65–79 років. Для пацієнтів із проміжним функціональним статусом, тобто пацієнтів із помірними функціональними порушеннями та частковою втратою здатності до самообслуговування, стратегії антигіпертензивного лікування мають бути більш консервативними, тобто лікування можна починати в разі САТ ≥ 160 мм рт. ст., ставлячи за мету діапазон САТ 140–150 мм рт. ст. Доцільність поступового зниження інтенсивності антигіпертензивного медикаментозного лікування можна розглядати, якщо САТ становить < 120 мм рт. ст. або за наявності ортостатичної гіпотензії [953], хоча інформації про наслідки скорочення або припинення застосування препаратів із досліджень за участю пацієнтів похилого віку замало [954]. У цій групі потрібно проводити більш детальне оцінювання функціонального статусу/здатності до самообслуговування для кращої персоналізації стратегій терапії. Що стосується групи 3, тобто пацієнтів із тяжкою втратою функціональності/здатності до самообслуговування (пацієнтів з оцінкою за шкалою ПД 2, тяжкою деменцією, постійною прикутістю до ліжка або пацієнтів на кінцевому етапі життя), показання до лікування потрібно визначати індивідуально відповідно до симптомів, супутніх захворювань і поліпрагмазії. Доцільність поступового скорочення або припинення застосування препаратів потрібно розглядати, якщо САТ становить < 130 мм рт. ст. або за наявності ортостатичної гіпотензії. Результати поточних РКВ за участю людей із дуже високим рівнем старечої астенії мають забезпечити більшу кількість доказів щодо користі/ризиків зниження інтенсивності лікування в таких пацієнтів.

ТАБЛИЦЯ 21. Адаптація стратегій зниження АТ у пацієнтів віком від 80 років відповідно до функціонального статусу/здатності до самообслуговування (адаптовано на основі [38])

Характеристики	Група 1 Пацієнти в хорошому фізичному стані	Група 2 Повільні, але незалежні в більшості видів активності	Група 3 Дуже залежні
Діагностика	- Індекс ПД (за Катцом) 5/6 і - відсутність клінічно значущої деменції (20/30 за шкалою MMSE) і - рутинна рухова активність	- Проміжний профіль між групами 1 і 3	- Індекс ПД (за Катцом) 2/6 або - тяжка деменція (10/30 за шкалою MMSE) або постійна прикутість до ліжка або - кінцевий етап життя
Стратегія терапії	- Розпочинайте медикаментозне лікування, якщо офісний САТ становить 160 мм рт. ст. - Утім, у більшості випадків можна розглядати	- Розпочинайте медикаментозне лікування, якщо офісний САТ становить ≥ 160 мм рт. ст. - Утім, можна розглянути нижче порогове значення офісного САТ у діапазоні 140–159 мм рт. ст. - Рівень офісного САТ потрібно знижувати до 140–150 мм рт. ст.	- Пріоритизуйте стратегії терапії відповідно до супутніх захворювань і проблем поліпрагмазії. - Розглядайте доцільність лікування, якщо офісний САТ

доцільність початку лікування в діапазоні 140–159 мм рт. ст.
- Рівень офісного САТ потрібно знижувати до 140–150 мм рт. ст.
- Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження офісного САТ до 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.
- Розглядайте доцільність початку лікування з монотерапії.

- Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження офісного САТ до 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо офісний ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.
- Розглядайте доцільність початку лікування з монотерапії та обережного титрування доз антигіпертензивних препаратів.
- Розглядайте доцільність деескалації лікування, якщо рівень офісного САТ є дуже низьким (<120 мм рт. ст.), або в пацієнтів з ортостатичною гіпотензією.
- Проводьте більш детальне оцінювання функціонального статусу із використанням тестів SPPB (мобільність), стискання руки (м'язова сила), мінішкали GDS (депресія) та форми MNA-SF (харчовий статус).

становить ≥ 160 мм рт. ст.
- Цільовий рівень офісного САТ для лікування — діапазон 140–150 мм рт. ст.
- Проводьте деескалацію лікування, якщо рівень офісного САТ є дуже низьким (<120 мм рт. ст.), або в пацієнтів з ортостатичною гіпотензією.
- Проводьте коригування інших факторів і доз препаратів, що знижують АТ.

ПД [952]: повсякденна діяльність (індекс Катца) за шкалою від 0 (повна залежність) до 6 (повна автономність). Шкала містить 6 основних компонентів ПД: миття, одягання, відвідування туалету, пересування, харчування та наявність / відсутність нетримання. Для кожного компонента оцінка 0 означає, що людина не може виконати його без допомоги, 0,5 — потребує певної допомоги, 1 — не потребує жодної допомоги.

MMSE [955]: Мініоцінювання психічного статусу. Оцінювання за шкалою 0–30; оцінка 30 відображає найкращий статус, 0–10 — тяжку деменцію, 11–20 — помірну деменцію.

SPPB [956]: Короткий набір тестів для оцінювання фізичних можливостей. Комбінований тест, що охоплює тест на рівновагу, тест на швидкість ходи та тест на 5-разове вставання зі стільця. Кожен із 3 тестів оцінюється за шкалою від 0 до 4; оцінка 4 відображає найкращий результат. Загальна оцінка варіюється від 0 до 12; 0–6 — високий ризик падінь, 10–12 — низький ризик падінь.

Мінішкала GDS [957]: Шкала депресії для людей похилого віку. 4 запитання оцінюються за шкалою від 0 до 4 (зазвичай оцінка 3–4 вказує на високий ризик депресії).

MNA-SF [958]: Коротка форма для мініоцінювання харчового статусу. Шість пунктів, що оцінюються за шкалою 0–14 (0–10 — можливе недоїдання, 14 — найкращий результат).

Стратегії лікування людей похилого віку

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Пацієнти віком від 65 до 79 років		
Порогове значення офісного АТ, за якого рекомендовано починати медикаментозне лікування, становить 140/90 мм рт. ст.	**I**	**A**
Першочерговою ціллю лікування є зниження АТ до < 140/80 мм рт. ст.	**I**	**A**
Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження АТ до рівня менше ніж 130/80 мм рт. ст.	**I**	**B**
Пацієнти віком від 65 до 79 років з ІСАГ		
Першочерговою ціллю лікування є зниження САТ до діапазону 140–150 мм рт. ст.	**I**	**A**
Утім, якщо лікування добре переноситься, потрібно розглянути доцільність зниження офісного САТ до діапазону 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.	**I**	**B**
У спеціальних РКВ за участю пацієнтів похилого віку з ІСАГ переважно застосовували БКК та тіазидні/тіазидоподібні діуретики. Однак усі інші основні класи препаратів також можна використовувати через часту паралельну наявність переконливих показань і необхідність комбінованої терапії для контролю САТ.	**I**	**A**
Початок лікування подвійною комбінацією також рекомендований для більшості пацієнтів похилого віку з ІСАГ без старечої астенії.	**I**	**C**
Пацієнти віком ≥ 80 років		
Порогове значення офісного САТ, за якого рекомендовано починати медикаментозне лікування, становить 160 мм рт. ст.	**I**	**B**
Однак можна розглянути нижче порогове значення САТ у діапазоні 140–159 мм рт. ст.	**II**	**C**
Рівень офісного САТ потрібно знижувати до 140–150 мм рт. ст.	**I**	**A**

Утім, якщо лікування добре переноситься, можна розглянути доцільність зниження офісного САТ до 130–139 мм рт. ст., але з обережністю, якщо ДАТ уже становить менше ніж 70 мм рт. ст.	**II**	**B**
Додаткові рекомендаціїа		
У пацієнтів зі старечою астенією рівні АТ для початку медикаментозного лікування та цільові рівні САТ і ДАТ для лікування потрібно визначати індивідуально.	**I**	**C**
Доцільність початку лікування з монотерапії потрібно розглядати в пацієнтів зі старечою астенією та/або пацієнтів похилого віку.	**I**	**C**
Під час медикаментозного лікування не потрібно активно намагатися досягти офісного САТ нижче ніж 120 мм рт. ст. або ДАТ нижче ніж 70 мм рт. ст.	**III**	**C**
Однак у пацієнтів із низьким офісним ДАТ, тобто з показником ДАТ нижче ніж 70 мм рт. ст., САТ потрібно знижувати, хоча і з обережністю, якщо рівень САТ під час лікування все ще значно перевищує цільові значення.	**II**	**C**
У випадку пацієнтів віком від 80 років із низьким САТ (< 120 мм рт. ст.) або з вираженою ортостатичною гіпотензією чи високим рівнем старечої астенії можна розглядати доцільність деескалації лікування.	**II**	**C**
Припинення лікування антигіпертензивними препаратами на підставі віку, навіть у разі досягнення пацієнтами віку ≥ 80 років, не рекомендоване, якщо лікування добре переноситься.	**III**	**B**
У пацієнтів похилого віку лікування можна розпочинати з нижчих доз, та підвищувати дозування потрібно повільніше.	**II**	**C**
Обстеження пацієнтів похилого віку на наявність ортостатичної артеріальної гіпотензії потрібно проводити систематично, навіть за відсутності симптомів. У випадках пацієнтів з ортостатичною гіпотензією потрібно розглядати доцільність зниження дозування або припинення застосування антигіпертензивних препаратів.	**I**	**C**
У пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією потрібно завжди проводити оцінювання функціонального статусу/здатності до самообслуговування, зокрема когнітивних функцій.	**I**	**C**
Лікування пацієнтів зі зниженими функціональним статусом/здатністю до самообслуговування та/або деменцією має бути індивідуалізованим.	**I**	**C**

[a]Див. також таблицю 21 вище.

15.4 Статеві та гендерні аспекти артеріальної гіпертензії

15.4.1 Епідеміологія та патофізіологія

Артеріальна гіпертензія, як і багато інших захворювань, має статеві (біологічна характеристика) та гендерні (соціальна конструкція) відмінності, які мають важливий вплив на її патофізіологію, епідеміологію та клінічне ведення випадків. У 2019 р. стандартизована за віком поширеність артеріальної гіпертензії, визначеної за показниками САТ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ 90 мм рт. ст. чи застосуванням препаратів для лікування артеріальної гіпертензії, у світі становила 32% серед жінок і 34% серед чоловіків [37]. Утім, у різних регіонах світу спостерігалися значні відмінності в цих показниках. Так, у Західній Європі превалентність артеріальної гіпертензії серед людей віком 30–79 років коливається від 17,5 до 30% серед жінок і від 26 до 43% серед чоловіків, а в Східній Європі — від 34 до 46% серед жінок і від 43 до 56% серед чоловіків [37]. Основна відмінність між чоловіками та жінками полягає в динаміці АТ протягом життя, яка проявляється вже з 12 років [37, 959]. Превалентність артеріальної гіпертензії з віком зростає серед представників обох статей [959], але вона, як правило, є нижчою серед жінок у період пременопаузи, ніж у чоловіків того ж віку, та помітно зростає в жінок після настання менопаузи [39]. Після 65 років поширеність артеріальної гіпертензії серед жінок перевищує її превалентність серед чоловіків [37, 39, 959].

Відмінності в розвитку АТ протягом життя та пов’язаній із віком артеріальній гіпертензії, характерні для жінок, можна пояснити відмінностями механізмів регуляції АТ у чоловіків та жінок — найімовірніше, поєднанням статевих і гендерно-специфічних факторів [37, 959]. У жінок у період пременопаузи естрогени сприяють зниженню АТ в контексті їхнього загального захисного ефекту на судини. Цей захист зумовлений різними механізмами, зокрема ендотелій-залежною вазодилатацією через регуляцію сигнального шляху оксиду азоту та пригнічення

активності СНС і РАС. Крім того, естрогени зменшують синтез ендотеліну, знижують окислювальний стрес і зменшують запалення [960]. Підвищення АТ і ризику артеріальної гіпертензії після менопаузи частково можна пояснити помітним зниженням рівня естрогену [37, 960]. У жінок у період постменопаузи андрогени можуть сприяти підвищенню АТ та пов'язаного з віком серцево-судинного ризику, як і в чоловіків [961]. У цьому контексті молоді жінки з дисбалансом естрогенів/андрогенів та такими станами, як передчасна недостатність яєчників, полікістозні розлади яєчників і безпліддя, мають підвищений ризик розвитку артеріальної гіпертензії [962]. Хоча естрогени відіграють захисну роль в організмі жінок у період пременопаузи, призначення екзогенних естрогенів жінкам після менопаузи не впливає на АТ і ризик серцево-судинних наслідків.

15.4.2 Артеріальний тиск і серцево-судинний ризик

Згідно зі зведеними даними дослідження IDACO, абсолютний серцево-судинний ризик був нижчим у жінок, ніж у чоловіків, тоді як підвищення ризику, пов'язане з добовим і нічним рівнями АТ, було більш різким у жінок, ніж у чоловіків. Отже, частка подій, яким потенційно можна запобігти за допомогою зниження АТ, може бути вищою в жінок [963], тому бажаним є ширше впровадження АМАТ у жінок. За результатами мета-аналізу даних 27 542 людей, що не мали ССЗ на початковому етапі (54% жінок), підвищений ризик серцево-судинних подій, зокрема інфаркту міокарда, СН та інсульту, пов'язаний із підвищенням САТ, був помітний за нижчих діапазонів САТ у жінок, ніж у чоловіків, що свідчить про те, що визначення оптимального рівня САТ у чоловіків і жінок може відрізнятися [964]. Одним із важливих питань є те, що деякі статево-специфічні події, що виникають у жінок, зокрема гіпертензивні розлади в період вагітності або синдром полікістозних яєчників, пов'язані з підвищеним довгостроковим ризиком артеріальної гіпертензії та ССЗ. На жаль, значна частина жінок не знає про свій підвищений серцево-судинний ризик через недостатній рівень скринінгу, особливо серед жінок молодшого віку, етнічних меншин і груп із низьким соціально-економічним статусом [965].

15.4.3 Відмінності в клінічних фенотипах

15.4.3.1 Артеріальна гіпертензія білого халата та маскована артеріальна гіпертензія

У дослідженні IDACO було виявлено, що показник АГБХ зростав експоненційно, починаючи з віку 18–30 років до віку 70 років з обмеженими відмінностями між чоловіками та жінками (8,0 порівняно з 6,1%; *P*=0,0003). Однак дані національних і міжнародних реєстрів стабільно свідчать про вищу поширеність АГБХ серед жінок [966]. Висока поширеність АГБХ спостерігалася серед людей похилого віку та вагітних жінок [967]. І навпаки, поширеність МАГ, як правило, є вищою серед чоловіків, ніж серед жінок, про що свідчать дані іспанського реєстрового дослідження АМАТ (43 і 26%) [968] та реєстрового дослідження IDACO (21,1 і 11,4%) [969].

15.4.3.2 Гіпертензивне ураження органів-мішеней

ГУОМ розвивається в пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі, але є залежні від статі відмінності в частоті, тяжкості та зворотності ГУОМ [970]. Поширеність ГЛШ є вищою, а ГЛШ гірше піддається коригуванню антигіпертензивним лікуванням у жінок, ніж у чоловіків [971, 972]. У межах проєкту мережі Campania Salute Network нові випадки ГЛШ частіше виявляли в жінок [973], та жінки з ГЛШ мали приблизно такий самий серцево-судинний ризик, як і чоловіки. Дилатація ЛП, що є ранньою ознакою гіпертензивної хвороби серця, частіше виникає в жінок, ніж у чоловіків з артеріальною гіпертензією [974, 975].

Що стосується ригідності артерій, то в жінок після статевого дозрівання ШППХ знижується. Згодом у представників обох статей спостерігається збільшення ригідності артерій із віком; причому в жінок після менопаузи ригідність артерій збільшується швидше. У жінок похилого віку спостерігаються вищі жорсткість аорти та пульсовий артеріальний тиск, ніж у чоловіків, що, ймовірно, сприяє розвитку ІСАГ, неконтрольованої артеріальної гіпертензії, СН зі збереженою ФВ та аортального стенозу, які частіше трапляються в жінок [976]. Вища несприятлива прогностична значущість жорсткості артерій у жінок спостерігається за наявності ІХС [977].

Також наявні докази того, що вплив артеріальної гіпертензії на функцію нирок і прогресування захворювання може мати залежний від статі компонент [978]. Поширеність альбумінурії серед жінок у період постменопаузи була нижчою, ніж серед чоловіків. У когорті 2379 пацієнтів із Китаю зв'язок між АТ і рШКФ у чоловіків і жінок відрізнявся, що свідчить про те, що чоловіки є більш чутливими до спричинених артеріальною гіпертензією змін функції нирок із часом, ніж жінки [979]. За результатами мета-аналізу 68 досліджень пацієнтів із різними формами ХХН, у жінок спостерігалося повільніше зниження функції нирок [980].

15.4.4 Статеві відмінності в наслідках артеріальної гіпертензії

На розвиток серцево-судинних наслідків артеріальної гіпертензії також впливає гендерна ідентичність. Важливим спостереженням є те, що пов'язані з артеріальною гіпертензією наслідки, напр., інфаркт міокарда, СН, інсульт і ССЗ, можуть виникати за нижчих рівнів САТ у жінок [964]. За результатами дослідження INTERHEART, підвищений ризик інфаркту міокарда, пов'язаний з артеріальною гіпертензією, був вищим серед пацієнтів похилого віку жіночої статі, ніж чоловічої [531]. За результатами популяційного дослідження, проведеного в Норвегії, за участю 33 859 пацієнтів (51% жінок), чоловіки мали вищий ризик інфаркту міокарда в разі підвищення АТ в аналогічному віці [981]. Проте, як у разі підвищення рівня САТ, так і в разі підвищенні рівня ДАТ, зв'язок такого ризику з підвищенням АТ був тіснішим у пацієнток. Подібні висновки були зроблені на основі даних великого когортного дослідження, проведеного в Сполученому Королівстві [982], а також досліджень за участі молодших людей [857, 983]. У медичному дослідженні в Гордаланні (Hordaland Health Study), ПС у якому тривало 16,2 роки, артеріальна гіпертензія 1-ї стадії в четвертому десятилітті життя подвоювала ризик інфаркту міокарда в жінок середнього віку; причому в чоловіків такий зв'язок не спостерігався [983]. Артеріальна гіпертензія підвищує ризик СН у пацієнтів обох статей [984], але підвищення ризику є більшим у жінок, ніж у чоловіків [985]. Кластеризація пацієнтів жіночої статі спостерігається серед пацієнтів із СН зі збереженою ФВ, серед яких жінки становлять 55–70%. Ситуація відрізняється для СН зі зниженою ФВ; жінки становлять 30–40% загальної кількості пацієнтів із СН зі зниженою ФВ [203, 986–988]. Хоча на це могли вплинути відмінності у віковому розподілі пацієнтів із групи ризику (через довшу очікувану тривалість життя жінок), повідомлялося, що в жінок з артеріальною гіпертензією частіше розвивається ГЛШ, дисфункція судин і міокарда порівняно з чоловіками з артеріальною гіпертензією [960, 976], що свідчить про можливий вплив статі на розвиток ІХС та СН [973, 986]. У дослідженні, проведеному в Норвегії, повідомлялося про сильніший зв'язок підвищеного САТ із виникненням ФП у жінок, ніж у чоловіків [989], але цей висновок не був систематично підтверджений під час інших досліджень [990, 991]. Результати нещодавніх досліджень також свідчать про те, що, відповідно до попередніх доказів, ризик інсульту в пацієнтів жіночої статі починає зростати за нижчого АТ [964, 992]. Також у жінок артеріальна гіпертензія є сильнішим фактором ризику деменції та зниження когнітивних функцій [993, 994].

15.4.5 Користь антигіпертензивного лікування та цільовий рівень артеріального тиску

Чи отримують жінки таку ж користь від антигіпертензивного лікування в контексті серцево-судинних наслідків, як і чоловіки? Через глобальну недостатню представленість жінок у випробуваннях відповісти на це запитання складно. Крім того, у статистичних аналізах інтервенційних випробувань зазвичай використовується бінарний підхід, що не враховує в належний спосіб клінічні особливості чоловіків і жінок. Лише в кількох клінічних випробуваннях у контексті артеріальної гіпертензії повідомлялися результати лікування, стратифіковані за статтю. У дослідженні NORDIL були виявлені подібні ефекти лікування серед представників обох статей [995]. У дослідженні LIFE були виявлені подібні ефекти лікування серед представників обох статей, але в жінок, рандомізованих для лікування лозартаном, спостерігалося більше зниження частоти первинної кінцевої точки — смертності від усіх причин — та розвитку цукрового діабету [996]. У трьох інших дослідженнях було виявлено, що статеві відмінності мають сприятливий вплив на лікування жінок. У дослідженні

HOT цільовий рівень ДАТ < 80 мм рт. ст. призводив до зниження частоти інфаркту міокарда в жінок, але не в чоловіків. Натомість низькі дози ацетилсаліцилової кислоти знижували частоту нових випадків інфаркту міокарда лише в чоловіків, але не в жінок [997]. У випробуванні ANBP-2 користь від лікування ІАПФ була виявлена лише в учасників чоловічої статі [998], а у випробуванні VALUE амлодипін ефективніше знижував АТ і частоту первинної кінцевої точки (композитна кінцева точка, що складається із захворюваності на серцеві захворювання та смертності від них) у жінок, ніж у чоловіків. У мета-аналізі РКВ (за участю 103 268 чоловіків і 87 349 жінок) було виявлене порівнянне зниження АТ та інцидентності серцево-судинних подій у пацієнтів обох статей у разі лікування ББ, ІАПФ, БРА, БКК або діуретиками [941]. Доступна обмежена кількість інформації з РКВ щодо того, чи мають цільові рівні АТ у жінок і чоловіків відрізнятися, частково через те, що жодне випробування не було достатньо потужним, щоб дослідити наслідки за різних рівнів АТ під час лікування окремо для обох статей; це обмеження було особливо очевидним у жінок через меншу кількість серцево-судинних наслідків [97]. За результатами ретроспективного аналізу дослідження SPRINT, у якому дані чоловіків і жінок аналізувалися окремо, первинної композитної кінцевої точки серцево-судинних наслідків було досягнуто в чоловіків, але не в жінок [999]. За результатами іншого ретроспективного аналізу того ж дослідження, у якому для вирівнювання вихідних характеристик пацієнтів використовувався метод підбору за показником схильності (у дослідженні SPRINT рандомізація не була стратифікована за статтю), у жінок також не було виявлено значущої різниці в наслідках у разі стандартного та посиленого лікування. Низький серцево-судинний ризик у пацієнтів жіночої статі на початковому етапі може бути причиною такого висновку [1000]. З огляду на невелику кількість та обмеженість доступних досліджень, доказів для того, щоб рекомендувати різні цільові рівні АТ для жінок і чоловіків, недостатньо.

15.4.6 Статеві відмінності у веденні випадків артеріальної гіпертензії

Зміни способу життя мають важливе значення для немедикаментозного лікування артеріальної гіпертензії, і в їхньому впливі були виявлені статеві відмінності. У випробуванні DASH обмеження споживання натрію в раціоні викликало виражене зниження АТ лише в жінок. Що стосується фізичної активності, за результатами мета-аналізу 93 досліджень, у яких оцінювався вплив структурованої терапії за допомогою аеробних вправ, фізичні вправи викликали більше зниження АТ у чоловіків, ніж у жінок [357, 1001]. Що стосується медикаментозної терапії, важливо зазначити, що в призначенні антигіпертензивних препаратів чоловікам і жінкам є відмінності, що вказує на те, що пацієнти жіночої статі рідше отримують антигіпертензивну терапію, ніж пацієнти чоловічої статі, попри порівнянні значення АТ [1002]. За результатами нещодавнього аналізу реальних даних, проведеного у Швеції, жінки з артеріальною гіпертензією мали вищий АТ, рідше отримували антигіпертензивне лікування та мали гірший контроль АТ; водночас жіноча стать була значущим предиктором менш інтенсивної антигіпертензивної терапії [1003]. Не було виявлено чітких відмінностей у фармакокінетиці антигіпертензивних препаратів у жінок і чоловіків, які б виправдовували статево-специфічне дозування. Це стосується і невстановленої значущості відмінностей у масі та композиційному складі тіла між чоловіками та жінками. Про побічні ефекти антигіпертензивних препаратів у жінок повідомляється частіше, ніж про побічні ефекти в чоловіків, навіть якщо жінки вживають меншу кількість препаратів [1004]; ризик виникнення побічних реакцій у жінок на 50% вищий порівняно із чоловіками [1005]. У жінок спостерігається вища інцидентність кашлю, спричиненого ІАПФ, та набряків гомілковостопних суглобів, спричинених БКК [1006]. У жінок частіше виникала гіпокаліємія та гіпонатріємія в разі застосування діуретиків, але рідше виникала подагра [1007]. Наразі немає узгоджених даних про статеві відмінності в ефективності антигіпертензивних препаратів. Тому вибір препаратів і дозування не мають залежати від статі, але під час індивідуалізації лікування потрібно враховувати також статево-специфічні побічні реакції на препарати. Зрозуміло, що у випадках жінок, які планують вагітність або є вагітними, необхідно виявляти особливу обережність і враховувати конкретні протипоказання (див. розділ 16.1). Питання про те, чи є прихильність до медикаментозного лікування вищою чи нижчою в жінок

порівняно з чоловіками, залишається суперечливим. Під час мета-аналізу 82 досліджень не було виявлено різниці між статями в прихильності до лікування [1008]. За результатами досліджень у контексті резистентної артеріальної гіпертензії, у яких прихильність оцінювали за допомогою високочутливих методів визначення наявності препаратів у сечі, у жінок прихильність до лікування була нижчою [669]. Це можна пояснити, принаймні частково, депресією, що є відомим фактором ризику неприхильності до лікування, превалентність якого є вищою серед жінок.

15.4.7 Лікування безпліддя й артеріальна гіпертензія в жінок

Після будь-якої інвазивної допоміжної репродуктивної терапії відношення ризиків гестаційної артеріальної гіпертензії, прееклампсії та їх поєднання збільшуються на 54% незалежно від того, яка це за рахунком вагітність [1009]. До того ж, результати нещодавнього мета-аналізу підтвердили, що вагітності, які розвиваються в результаті екстракорпорального запліднення (з інтрацитоплазматичним заплідненням сперматозоїдами або без нього), мають вищий ризик ускладнень у формі гіпертензивних розладів у період вагітності (ГРВ), зокрема прееклампсії, порівняно з вагітностями в результаті спонтанного зачаття [1010].

15.4.8 Оральні контрацептиви й артеріальна гіпертензія

Лікарі, які консультують жінок із факторами серцево-судинного ризику, зокрема артеріальною гіпертензією, мають забезпечувати баланс потенційних ризиків методів контрацепції відносно ризиків небажаної вагітності. У більш ранніх дослідженнях було виявлено зв'язок між застосуванням комбінованих оральних естроген-прогестинових контрацептивів (переважно з вищою дозою естрогенів), венозною тромбоемболією і, меншою мірою, інфарктом міокарда (особливо за наявності супутнього куріння в анамнезі) та інсультом [1011, 1012]. Однак сила такого зв'язку може змінюватися залежно від дози або типу естрогену в комбінованому препараті [1012–1014]. Наявні докази свідчать про те, що таблетки, які містять лише прогестин, не збільшують ризик тромботичних подій, а ризик застосування ін'єкційних форм прогестинів потребує додаткового оцінювання [1015–1017]. У жінок із нормотензією вживання пероральних комбінованих препаратів із низькими дозами естрогену та прогестину пов'язане з підвищенням САТ або ДАТ на 5 мм рт. ст. [1018]. Частота розвитку артеріальної гіпертензії протягом 4 років становить майже 2% [1019]. Призначення препаратів із низькими дозами естрогену та прогестину може бути рекомендоване жінкам із нормотензією без серцево-судинних ускладнень або додаткових факторів ризику після ретельного моніторингу АТ, який потрібно регулярно повторювати (кожні 3–6 місяців) [1020]. У жінок із нещодавно діагностованою артеріальною гіпертензією 1-го ступеня або жінок з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування та мають рівень АТ у межах цільового діапазону, можна розглядати доцільність застосування комбінованих естроген-прогестинових препаратів, якщо жоден інший метод контрацепції не є прийнятним. Жінкам із нещодавно встановленим діагнозом, які мають (i) артеріальну гіпертензію вищих ступенів, (ii) неконтрольовану артеріальну гіпертензію попри лікування або (iii) ССЗ в анамнезі чи високий ризик ССЗ, не варто застосовувати контрацептиви на основі естрогену [1021]; їм потрібно рекомендувати альтернативні форми контрацепції. Припинення застосування комбінованих естроген-прогестинових оральних контрацептивів у жінок з артеріальною гіпертензією може покращити контроль АТ, оскільки АТ зазвичай знижується одразу після припинення вживання таблеток [1022]. Таблетки, що містять лише прогестин, не мають значущого впливу на рівень АТ, тож вимірювання АТ на початку або під час застосування такого методу контрацепції не є обов'язковим [1021, 1023]. Однак у жінок із більш тяжкими формами артеріальної гіпертензії початок вживання таблеток, що містять лише прогестин, має бути індивідуалізованим з урахуванням додаткових факторів ризику. Водночас у жінок із ССЗ в анамнезі незалежно від рівня АТ доцільність застосування таких препаратів потрібно ретельно розглядати [1021]. Комбіновані гормональні контрацептиви не рекомендовані курцям віком від 35 років [1023]. У жінок у період пременопаузи вживання естрогенів у складі оральних контрацептивів підвищує рівень АТ. Хоча активація СНС і РАС може бути основним механізмом, питання про те, чи це відбувається через вплив естрогену, прогестерону або через складну взаємодію між ними,

недостатньо вивчене. Дослідження впливу прогестерону обмежені короткочасним ПС і переважно спостережним дизайном. Однак, отримані на сьогоднішній день дані не вказують на підвищений ризик артеріальної гіпертензії або короткострокових кардіометаболічних наслідків у разі застосування контрацептивів, що містять лише прогестерон.

15.4.9 Замісна гормональна терапія та артеріальна гіпертензія

У перехресних дослідженнях давно було встановлено, що менопауза подвоює ризик розвитку артеріальної гіпертензії, навіть після коригування на такі фактори, як вік та ІМТ [1024]. Хоча замісна гормональна терапія містить естрогени, немає переконливих доказів значущого підвищення АТ у жінок з артеріальною гіпертензією або без неї після настання менопаузи [1025]. Однак після початку замісної гормональної терапії доцільно вимірювати АТ для підтвердження збереження нормотензивних значень АТ або регулярного контролю АТ за допомогою лікування. У разі неконтрольованого АТ замісну гормональну терапію потрібно припинити. Як підсумок, поточні дані свідчать про те, що застосування замісної гормональної терапії не пов'язане з підвищенням АТ. Якщо рівень АТ можливо контролювати за допомогою антигіпертензивних препаратів, жінкам можна призначати замісну гормональну терапію.

15.4.10 Гормональна терапія для підтвердження гендерної ідентичності та артеріальна гіпертензія

Згідно з визначенням ініціативи Global Health 50/50, гендер — це соціально сконструйовані норми, які нав'язують і визначають ролі, стосунки та позиційну владу для всіх людей протягом усього їхнього життя [1026]. Терапія для підтримання гендерної ідентичності (тобто тестостерон, естрогени, антиандрогени й аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону) використовується в трансгендерних людей із метою сприятливої модифікації вторинних статевих ознак відповідно до гендерної ідентичності. Наявні суперечливі докази з невеликих досліджень обмеженої тривалості про напрямок і ступінь змін АТ у трансгендерних людей, які отримують терапію для підтримання гендерної ідентичності [1027]. Також не визначено, чи пов'язане гормональне лікування трансгендерних людей із підвищеним серцево-судинним ризиком. Що стосується інших людей, які отримують лікування статевими гормонами з різними цілями (напр., замісна гормональна терапія, оральна контрацепція), видається доцільним рекомендувати трансгендерним людям регулярно вимірювати АТ під час терапії для підтримання гендерної ідентичності для забезпечення постійного нормального рівня АТ або, у разі артеріальної гіпертензії, контролю АТ за допомогою лікування [1028].

15.5 Артеріальна гіпертензія й етнічна належність

15.5.1 Номенклатура й актуальність

З огляду на ступінь міграції людей з Африки й Азії до Європи, увага до факторів і відмінностей у лікуванні артеріальної гіпертензії, пов'язаних з етнічною належністю, є обов'язковою. У Сполучених Штатах загальноприйнятою є думка, що серед афроамериканців артеріальна гіпертензія є більш поширеною і, можливо, більш тяжкою, становить вищий ризик подій із боку серцево-судинної системи й нирок, та її складніше контролювати. Кілька років тому була запропонована масштабна програма досліджень, націлена на зменшення тягаря артеріальної гіпертензії серед афроамериканців [1029]. Інтенсивний пошук генетичних зв'язків із надмірними показниками артеріальної гіпертензії серед населення африканського походження був менш успішним, ніж очікувалося [1030, 1031], але кілька нових специфічних патофізіологічних, клінічних і навіть генетичних ознак усе ж таки були виявлені. Що стосується іммігрантів у Європі, раннє підвищення ригідності артерій (що вказує на передчасне старіння судин незалежно від АТ) спостерігається в афроамериканців, але в групах людей африканського походження в Європі воно є непослідовним [1032–1035]. Встановлено, що різні ступені гіперальдостеронізму призводять до непропорційного підвищення АТ у людей з Африки на південь від Сахари, афрокарибського та афроамериканського походження; імовірно, в основі цієї тенденції лежить чутливість до солі [1036, 1037]. У нещодавньому випробуванні діагностики первинного альдостеронізму MATCH 40% пацієнтів мали африканське походження та тільки < 20% належали до місцевої популяції [1038]. Соматичні мутації (не зародкової лінії) кальцієвих каналів надниркових залоз частіше виникали в

пацієнтів африканського походження, а мутації каналу K+ частіше виникали в європейців [1038]. Очевидно, що малу кількість наразі доступних європейських досліджень необхідно доповнити та розширити за рамки наявних загальних знань про те, що, як і в США, люди африканського походження в Європі частіше мають артеріальну гіпертензію, пов'язану з вищим серцево-судинним ризиком, ніж населення європейського походження. Наразі були отримані деякі докази того, що відмінності можуть бути пов'язані з внутрішньоутробним і постнатальним розвитком і ростом, зокрема з явним недоїданням, малярією в період вагітності або епігенетичними впливами [1039–1042]. Постійну соціальну незахищеність, спричинену індивідуальним і структурним расизмом, зокрема сегрегацію за місцем проживання [1043–1045] та етнічні відмінності або нерівність у доступі до медичної допомоги, дедалі частіше визнають рушійними факторами, що зумовлюють відмінності в показниках артеріальної гіпертензії та підвищеної захворюваності на ССЗ і смертності від ССЗ [1046, 1047]. Відмінності в контролі АТ також пов'язані з факторами на рівні пацієнта, а не на рівні надавача послуг чи системи; обидва типи факторів сприяють терапевтичній інерції [1048]. Результати інших досліджень за участю громад мігрантів неєвропейського походження відповідають отриманим у США висновкам, що артеріальна гіпертензія є більш поширеною серед європейських іммігрантів гетерогенного африканського походження, ніж серед місцевого населення[1049]. Етнічні та соціально-економічні результати досліджень у когортах у Нідерландах і Сполученому Королівстві [1046, 1050] продемонстрували підвищений ризик серцево-судинних подій (не тільки інсульту, але й ІХС) у представників меншин карибського й азійського походження з артеріальною гіпертензією.

15.5.2 Ведення випадків

Зміни способу життя мають важливе значення для зниження АТ та ризику протягом усього життя у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Відмінності у відповіді АТ на антигіпертензивні препарати залежно від походження були пов'язані з рівнем АТ, а не з расовим чинником [466]. Крім того, не було виявлено жодних стабільних міжетнічних факторів у фармакокінетиці антигіпертензивних препаратів. Зв'язок між АТ і серцево-судинним ризиком також широко спостерігається в різних етнічних групах [1051]. За результатами систематичних оглядів [1052] даних людей з Африки на південь від Сахари, монотерапія БКК і діуретиками є більш ефективною, ніж монотерапія ББ та ІАПФ, а комбінована терапія із використанням основних класів препаратів допомагає значній групі пацієнтів (50–70%) досягти контролю АТ [1052, 1053]. Ці висновки є подібними до результатів випробування ALLHAT у США за участю 33% афроамериканців [566, 1054], у якому було виявлено, що контроль АТ через 4 роки становив 63, 60 і 54% у разі застосування терапії на основі хлорталідону, амлодипіну та лізиноприлу відповідно. Однак 24, 28 і 41% пацієнтів відповідних груп отримували по 3 препарати, зокрема ББ атенолол. За результатами нещодавніх систематичного огляду й мета-аналізу [1052], у дорослих людей африканського походження з артеріальною гіпертензією зниження АТ було подібним у разі початкового призначення подвійної комбінованої терапії, що містила інгібітор РАС із БКК або діуретиком, тоді як у разі застосування БКК у складі комбінованої терапії САТ був на 3,8 мм рт. ст. вищим порівняно з іншими комбінаціями [1048, 1052]. У РКВ за участю пацієнтів африканського походження із семи країн Африки на південь від Сахари також було виявлене ефективне зниження АТ (за результатами AMAT) у разі застосування БКК у комбінації з тіазидом або ІАПФ [1055].

На сьогоднішній день лише у випробуванні ACCOMPLISH (*n*=11 506, середній вік — 68 років) були отримані дані про результати початкової комбінованої терапії [626]. Випробування не було націлене на проведення окремого аналізу даних підгрупи афроамериканців (12%), однак сукупний показник захворюваності/смертності становив 8,9% для лікування тіазидним діуретиком з ІАПФ та 6,6% для лікування БКК з ІАПФ, зі значущим покращенням наслідків на 35% у афроамериканців (*n*=1414) порівняно з покращенням тільки на 23% у загальній популяції дослідження (*n*=11 506).

Наведені вище обмежені докази свідчать про те, що в дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією африканського походження антигіпертензивне лікування має базуватися

переважно на БКК, а також що комбінації БКК з ІАПФ та БКК із діуретиком можуть ефективно знижувати АТ; причому перша комбінація, імовірно, забезпечує кращий захист серцево-судинної системи. Результати системного огляду не продемонстрували жодних відмінностей у відповіді на антигіпертензивні препарати в пацієнтів із Південної Азії з порівняно високим серцево-судинним ризиком [1052].

16. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В КОНКРЕТНИХ УМОВАХ

16.1 Гіпертензивні розлади в період вагітності

Гіпертензивні розлади виникають під час майже 10% вагітностей у всьому світі та є основною причиною материнської, внутрішньоутробної та неонатальної захворюваності та смертності [1056]. Ризики для матері охоплюють відшарування плаценти, інсульт, набряк легень, тромбоемболічні події, поліорганну недостатність і дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Є високий ризик затримки внутрішньоутробного росту (25% випадків прееклампсії), недоношеності (27% випадків прееклампсії) та внутрішньоутробної загибелі плода (4% випадків прееклампсії). Новонароджені діти мають ризик передчасного народження із низькою масою тіла при народженні, тривалої терапії високого рівня та постнатальної смерті [1057]. Визначення та класифікація гіпертензивних розладів у період вагітності наведені в таблиці 22 і детально розглянуті нижче.

ТАБЛИЦЯ 22. Класифікація гіпертензивних розладів у період вагітності

A. Наявна (хронічна) артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія, яку пацієнтка мала до вагітності, або яка розвинулася до 20-го тижня вагітності, зазвичай зберігається протягом понад 42 днів після пологів і може бути пов'язана з протеїнурією.

1. Первинна артеріальна гіпертензія
2. Вторинна артеріальна гіпертензія
3. Артеріальна гіпертензія білого халата
4. Маскована артеріальна гіпертензія

B. Гестаційна артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія розвивається після 20 тижнів вагітності та зазвичай минає протягом 42 днів після пологів.

Транзиторна гестаційна артеріальна гіпертензія

- Зазвичай цей стан виявляють в умовах клініки, але він минає в разі повторних вимірювань АТ протягом декількох годин; пов'язаний із ризиком розвитку істинної гестаційної артеріальної гіпертензії або прееклампсії протягом решти періоду вагітності 40%, тому вимагає ретельного ПС.

Прееклампсія — це гестаційна артеріальна гіпертензія, що супроводжується розвитком одного або кількох із наведених нижче станів на терміні вагітності 20 тижнів або пізніше.

- Протеїнурія (екскреція альбуміну із сечею в добовому зразку сечі > 0,3 г/добу або САК у випадковій разовій порції сечі > 30 мг/моль (0,3 мг/мг))
- Інші дисфункції органів матері
- Гостре ураження нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 90 мкмоль/л; 1 мг/дл)
- Ураження печінки (підвищення рівня АЛТ або АСТ > 40 МО/л; > 0,67 мккат/л із болем у правому верхньому квадранті або епігастральній ділянці живота чи без нього)
- Неврологічні ускладнення (напр., еклампсія, змінений стан свідомості, сліпота, інсульт, клонус, сильний головний біль, стійкі скотоми)
- Гематологічні ускладнення (кількість тромбоцитів < 150 000/мкл, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ), гемоліз)
- Матково-плацентарна дисфункція (затримка росту плода, аномалії пупкової артерії за результатами аналізу форми хвиль на ультразвуковій доплерографії або мертвонародження)

C. Наявна артеріальна гіпертензія + супутня прееклампсія

Наявна артеріальна гіпертензія, пов'язана з будь-якою зі згаданих вище дисфункцій органів матері, сумісною з прееклампсією, або подальше підвищення АТ із розвитком протеїнурії.

D. Артеріальна гіпертензія, яку неможливо класифікувати до пологів

У разі першої реєстрації рівня АТ після 20 тижнів вагітності та діагностики артеріальної гіпертензії необхідно провести повторне оцінювання на 42-й день після пологів або пізніше. Якщо артеріальна гіпертензія минає, її потрібно перекласифікувати як гестаційну артеріальну гіпертензію, а якщо зберігається — як наявну артеріальну гіпертензію.

16.1.1 Визначення та класифікація артеріальної гіпертензії в період вагітності

Визначення артеріальної гіпертензії в період вагітності ґрунтується на показниках офісного АТ, а саме САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. [1057, 1058]; стан

класифікується як легкий (140–159/90–109 мм рт. ст.) або тяжкий (≥ 160/110 мм рт. ст.), що відрізняється від загальної класифікації артеріальної гіпертензії (таблиця 1). Гіпертензивні розлади вагітних додатково класифікують за початком артеріальної гіпертензії в період вагітності. Артеріальну гіпертензію, відому до вагітності або наявну протягом перших 20 тижнів, можна розділити на наявну (хронічну) артеріальну гіпертензію (первинну чи вторинну), АГБХ (підвищений рівень офісного АТ і нормальний рівень позаофісного АТ) і МАГ (нормальний рівень офісного АТ і підвищений рівень позаофісного АТ). Артеріальну гіпертензію, яка розвивається *de novo* на 20-му тижні вагітності або пізніше, класифікують як гестаційну артеріальну гіпертензію, транзиторну гестаційну артеріальну гіпертензію або прееклампсію *de novo* чи прееклампсію, що супроводжує наявну артеріальну гіпертензію. Для уникнення помилкової класифікації гіпертензивних розладів у період вагітності мають бути доступні результати вимірювання АТ до вагітності або на початку першого триместру вагітності. Вимірювання АТ на початку другого триместру в жінок, які не мають результатів давніших вимірювань АТ, потрібно тлумачити з обережністю через фізіологічне зниження АТ у другому триместрі. Однак випадки жінок із підвищеним рівнем АТ після 20-го тижня і невідомим рівнем АТ до 20-го тижня вагітності потрібно вести як випадки гестаційної артеріальної гіпертензії. Повторне вимірювання АТ через 6 тижнів після пологів у жінок з артеріальною гіпертензією, яку неможливо класифікувати до пологів, допомагає відрізнити наявну артеріальну гіпертензію від гестаційної артеріальної гіпертензії. Транзиторна гестаційна артеріальна гіпертензія (діагностується в умовах клініки після 20 тижнів вагітності) характеризується нормалізацією АТ після послідовних вимірювань АТ протягом декількох годин. Однак майже в 40% жінок із транзиторною гестаційною артеріальною гіпертензією розвивається стійка гестаційна артеріальна гіпертензія [1059].

У цих настановах прийняте ширше визначення прееклампсії, раніше схвалене Міжнародним товариством із вивчення артеріальної гіпертензії в період вагітності [1058]. Відповідно до нього, прееклампсія — це гестаційна артеріальна гіпертензія за наявності одного або більше з таких нових станів на терміні вагітності 20 тижнів або пізніше: (і) значуща протеїнурія (САК ≥ 30 мг/г або альбумінурія > 300 мг/24 год); (іі) дисфункція органів матері [тобто гостре ураження нирок (рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 1 мг/дл; 90 мкмоль/л); ураження печінки (підвищення рівня трансаміназ > 40 МО/л; 67 мккат/л) із болем у правому верхньому квадранті або епігастральній ділянці живота чи без нього; неврологічні прояви (конвульсії, змінений стан свідомості, сліпота, скотома або головний біль); гематологічні прояви (кількість тромбоцитів < 150 000/мкл, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гемоліз)]; та (ііі) матково-плацентарна дисфункція (тобто затримка росту плода, аномалії пупкової артерії за результатами аналізу хвиль на ультразвуковій доплерографії або мертвонародження). Поєднання гемолізу, тромбоцитопенії та підвищеного рівня трансаміназ визначає синдром HELLP, тому потрібно оцінювати додаткові ознаки прееклампсії. Клініцисти завжди повинні розглядати прееклампсію як серйозне захворювання з досить непередбачуваними наслідками. У клінічній практиці більше не рекомендовано використовувати попередню класифікацію прееклампсії на основі таких клінічних ознак, як легкий або тяжкий ступінь.

У жінок із наявною артеріальною гіпертензією майже у 25% випадків на неї накладається прееклампсія [1060]. Діагноз таким жінкам ставлять у разі виявлення розвитку *de novo* протеїнурії або інших дисфункцій органів матері після 20 тижнів вагітності. Зазвичай це пов’язано з різким або поступовим підвищенням АТ.

16.1.2 Вимірювання артеріального тиску в період вагітності

У період вагітності АТ потрібно вимірювати в положенні сидячи (або в положенні лежачи на лівому боці під час пологів) за допомогою манжети на руку відповідного розміру на рівні серця з використанням ручного аускультативного методу та V фази тонів Короткова для ДАТ [1061]. Ручний аускультативний метод залишається золотим стандартом вимірювання АТ у період вагітності, оскільки автоматизовані прилади мають тенденцію до заниження показників АТ та є ненадійними в разі тяжкої прееклампсії. Потрібно використовувати лише прилади,

валідовані конкретно для використання в період вагітності [1061]. АМАТ є більш ефективним, ніж офісне вимірювання АТ, у прогнозуванні наслідків вагітності [1062], та прилади для АМАТ, рекомендовані для використання в період вагітності, є більш точними, ніж прилади, що використовуються для офісного вимірювання або ДМАТ. АМАТ допомагає уникнути непотрібного лікування АГБХ та є корисним у веденні випадків вагітних жінок із високим ризиком артеріальної гіпертензії, а також вагітних жінок із діабетичною або гіпертензивною нефропатією. За даними випробування BUMP-1 [1063], серед вагітних пацієнток із підвищеним ризиком прееклампсії проведення ДМАТ не призводило до більш раннього виявлення артеріальної гіпертензії в умовах клініки. Однак результати випробування BUMP-1 також свідчать про те, що ДМАТ і офісне вимірювання АТ можна використовувати як альтернативу або як доповнення для діагностики гіпертензивних розладів у період вагітності в жінок із ризиком прееклампсії. За даними випробування BUMP-2 [1064], ДМАТ не був пов'язаний із кращим контролем АТ у вагітних пацієнток із наявною або гестаційною артеріальною гіпертензією порівняно з плановим офісним вимірюванням АТ. Знову ж таки, результати випробування BUMP-2 свідчать про те, що контроль АТ за допомогою ДМАТ можна використовувати як альтернативу або доповнення до офісного вимірювання АТ, оскільки обидва методи допомагають досягнути подібних показників контролю АТ.

16.1.3 Лабораторні дослідження в період вагітності

Для моніторингу вагітних жінок з артеріальною гіпертензією рекомендовані базові лабораторні дослідження, зокрема аналіз сечі, аналіз крові, аналізи на гематокрит, рівні печінкових ферментів, рівні креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові (підвищуються в разі клінічно вираженої прееклампсії). За наявністю гіперурикемії у вагітних жінок з артеріальною гіпертензією можна визначити жінок із підвищеним ризиком несприятливих наслідків для матері та плода [1065]. Усіх вагітних жінок потрібно оцінювати на наявність протеїнурії на ранніх термінах вагітності для виявлення наявних захворювань нирок, а в другій половині вагітності — для скринінгу на прееклампсію. Однак наявність протеїнурії більше не є обов'язковим критерієм для діагностики прееклампсії. Іноді протеїнурія може передбачати подальше підвищення АТ за природного перебігу прееклампсії. Результат аналізу за допомогою тест-смужки щонайменше 1+ має бути причиною для оцінювання САК у випадковій разовій порції сечі; у разі отримання значення менше ніж 30 мг/г можна достовірно виключити протеїнурію [1066, 1067]. Іншими дослідженнями, доцільність проведення яких потрібно розглянути, є: (і) УЗД нирок, якщо рівень креатиніну в сироватці крові або результат будь-якого з аналізів сечі відхиляється від норми; та (іі) ультразвукова доплерографія маткових і пупкових артерій (проводиться після 20-го тижня вагітності) для виявлення пацієнток із підвищеним ризиком гестаційної артеріальної гіпертензії, прееклампсії та затримки внутрішньоутробного росту.

16.1.4 Прогнозування та профілактика прееклампсії

Жінкам із високим або помірним ризиком прееклампсії потрібно рекомендувати вживати 100–150 мг аспірину щодня (перед сном), бажано до 16-го тижня, а в ідеалі — з 11–14-го до 36-го тижня вагітності [1068–1071].

Високий ризик прееклампсії є за наявності будь-якого з таких станів:

1. Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності
2. Хронічна артеріальна гіпертензія
3. Хронічна хвороба нирок
4. Цукровий діабет 1-го або 2-го типу
5. Автоімунні захворювання, як-от системний червоний вовчак або антифосфоліпідний синдром
6. Допоміжна репродуктивна терапія в контексті поточної вагітності

Помірний ризик прееклампсії є за наявності двох або більше з таких факторів ризику:

1. Відсутність попередніх пологів
2. Вік 40 років або старше

3.Інтервал між вагітностями понад 10 років

4.ІМТ 35 кг/м^2 або більше під час першого візиту

5.Прееклампсія в сімейному анамнезі

6.Багатоплідна вагітність

Окрім клінічних та ультрасонографічних параметрів, було протестовано кілька лабораторних маркерів на ранніх термінах вагітності для прогнозування прееклампсії:

1.ангіогенні фактори [ендоглін, плацентарний фактор росту (PIGF), розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) та співвідношення sFlt-1/PIGF];

2.асоційований із вагітністю протеїн А плазми (PAPP-A) у поєднанні з клінічними (напр., АТ, фактори ризику матері) й ультрасонографічними характеристиками (напр., доплерографія маткових артерій) [1072].

Однак бажано провести додаткові дослідження для уточнення ролі зазначених вище маркерів окремо або в поєднанні з клінічними характеристиками в прогнозуванні прееклампсії. Хоча проспективні дані обмежені [1073, 1074], співвідношення sFlt-1/PIGF щонайменше 38 можна вважати характеристикою, що виключає розвиток прееклампсії за наявності клінічної підозри [1074].

16.1.5 Втручання зі зміни способу життя

За відсутності протипоказань вагітним жінкам потрібно рекомендувати аеробні вправи (три-чотири рази на тиждень по 30–60 хвилин до пологів) для підтримання ідеальної маси тіла та зниження ризику несприятливих наслідків вагітності, зокрема гіпертензивних розладів [1075–1077]. Крім того, для зниження ризику прееклампсії в жінок із низьким рівнем споживання кальцію (тобто < 600 мг/добу) можна розглядати доповнення раціону добавками з кальцію в дозі щонайменше 1 г/добу [1078]. Насамкінець, хоча обмеження споживання солі не рекомендоване для зниження ризику ГРВ, жінки з наявною артеріальною гіпертензією мають і надалі дотримуватися дієти з обмеженим споживанням солі [1070].

16.1.6 Клінічне ведення випадків артеріальної гіпертензії в період вагітності

16.1.6.1 Наявна есенціальна (первинна) гіпертензія легкого ступеня

Протягом першого триместру потрібно припинити застосування всіх блокаторів РАС, тобто ІАПФ, БРА або прямих інгібіторів реніну. Клініцисти повинні ухвалювати в індивідуальному порядку рішення щодо того, чи користь медикаментозного лікування під час органогенезу плода (до 16-го тижня) перевищує ризик впливу препаратів на плід, оскільки будь-який препарат, зокрема альфа-метилдопа, може бути потенційно небезпечним під час першого триместру вагітності [1079]. Рішення про застосування або припинення антигіпертензивного лікування в першому триместрі та на початку другого триместру може бути індивідуалізоване на основі: (i) рівня АТ до вагітності без лікування; (ii) показників АТ під час лікування на початку першого триместру; (iii) наявності ГУОМ; та (iv) показників АТ після потенційного короткострокового пробного припинення антигіпертензивного лікування у вибраних випадках. На початку першого триместру в жінок із рівнем офісного АТ < 130/80 мм рт. ст. антигіпертензивну терапію можна припинити або зменшити дозування препаратів із забезпеченням ретельного ПС за рівнем АТ до 16-го тижня. Антигіпертензивне лікування потрібно відновити в разі підвищення АТ > 140/90 мм рт. ст. на будь-якому терміні вагітності. У випадках наявної артеріальної гіпертензії відсутність м'якого антигіпертензивного лікування на початку другого триместру може запобігати різкому падінню АТ, що потенційно може супроводжуватися викиднем, через фізіологічне зниження АТ у цей період вагітності.

У великих випробуваннях CHIPS [1080] і CHAP [1081] жорсткий контроль ДАТ приносив більше користі та не завдавав шкоди порівняно з менш жорстким контролем АТ, як і медикаментозне лікування порівняно з плацебо в жінок із наявною артеріальною гіпертензією. Крім того, за результатами ретроспективного аналізу в межах випробування CHIPS [1080], антигіпертензивний ефект щодо первинної кінцевої точки щодо наслідків із дослідження CHAP, тобто тяжких проявів, передчасних пологів за медичними показаннями на терміні вагітності менше ніж 35 тижнів, відшарування плаценти або смерті плода/новонародженої дитини, був сприятливим. Частота композитної кінцевої точки щодо наслідків вагітності

знизилася на 35% у випробуванні CHIPS і на 18% у випробуванні CHAP; результати обох досліджень вказують на зниження показників тяжкої прееклампсії. Однак у випробуванні CHIP спостерігалося підвищення частоти наслідків у формі низької маси новонароджених дітей для їхнього гестаційного віку, хоча такого ефекту не було виявлено у випробуванні CHAP. Отже, проблема граничних значень безпечності, які могли би бути гарантованими завдяки нижчим значенням АТ, залишається актуальною. З огляду на значення АТ під час лікування, що спостерігалися у випробуваннях CHIPS і CHAP (133/85 і 129/79 мм рт. ст. відповідно), запропоновано використовувати значення для початку або посилення антигіпертензивної терапії ≥ 140/90 мм рт. ст. та не забезпечувати інтенсивне зниження АТ через ризик гіпоперфузії плода. Лабеталол та альфа-метилдопа є препаратами першого вибору для контролю АТ у жінок із наявною артеріальною гіпертензією [1071, 1080, 1081]. Альтернативним препаратом є ніфедипін із пролонгованим вивільненням [1071]. Використання лабеталолу є суперечливим та не є варіантом вибору в деяких країнах, де він був вилучений із продажу 30 років тому через гепатотоксичність, яка також може виникнути в разі застосування в період вагітності [1082].

16.1.6.2 Гестаційна артеріальна гіпертензія легкого ступеня

Хоча до випробування CHIPS [1080] було включено обмежену кількість жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією, вторинний аналіз не виявив диференційованого впливу як на первинні, так і на вторинні наслідки в жінок із гестаційною та наявною артеріальною гіпертензією. Початок лікування за показників ≥ 140/90 мм рт. ст. видається обґрунтованим; зниження ДАТ до <80 мм рт. ст. не рекомендоване. Жінкам із гестаційною артеріальною гіпертензією можна призначати ті самі препарати, що рекомендовані в разі наявності артеріальної гіпертензії (див. вище).

16.1.6.3 Прееклампсія

Усіх жінок із прееклампсією потрібно госпіталізувати та здійснювати ретельний моніторинг після встановлення діагнозу. Діагноз прееклампсії на терміні вагітності 37 тижнів або пізніше підкреслює необхідність контролю артеріальної гіпертензії та негайного розродження. Випадки жінок із прееклампсією в клінічно стабільному стані до 37-го тижня вагітності можна вести амбулаторно. Однак, якщо ступінь артеріальної гіпертензії залишається тяжким попри оптимальне антигіпертензивне лікування, розродження показане навіть раніше 37-го тижня. Індукція пологів до 37-го тижня вагітності також рекомендована в разі (i) появи (неврологічних, гематологічних або серцево-судинних) проявів у матері; або (ii) несприятливого стану плода [1058].

Ведення випадків артеріальної гіпертензії в жінок із прееклампсією та артеріальною гіпертензією легкого або тяжкого ступеня не відрізняється від ведення випадків жінок без прееклампсії (див. попередні розділи), хоча докази є обмеженими. У разі прееклампсії з тяжкими проявами (тяжка артеріальна гіпертензія з протеїнурією або без неї, будь-який ступінь артеріальної гіпертензії з неврологічними, гематологічними або серцево-судинними ускладненнями, дисфункція печінки або нирок) необхідна інфузія $MgSO_4$ (і розродження) для запобігання еклампсії. Інфузія $MgSO_4$ протягом 24 год після пологів видається доцільною з погляду профілактики [1083]; крім того, $MgSO_4$ залишається препаратом вибору в разі еклампсії судом. Контролю артеріальної гіпертензії можна досягнути завдяки застосуванню лабеталолу (за відсутності протипоказань) окремо чи в комбінації, яка містить лабеталол, ніфедипін із пролонгованим вивільненням та/або альфа-метилдопу.

16.1.6.4 Тяжка артеріальна гіпертензія

У разі тяжкої артеріальної гіпертензії госпіталізація є обов'язковою для забезпечення поступового зниження АТ до < 160/105 мм рт. ст. та виключення прееклампсії. Також обов'язковим є постійний кардіотокографічний моніторинг [1058]. Вибір антигіпертензивних препаратів і способу їх введення залежить від: (i) початкового діагнозу; (ii) очікуваного часу пологів; та (iii) наявності або відсутності прееклампсії, а також від побажань і досвіду лікуючих лікарів. У нещодавньому комплексному мережевому мета-аналізі було виявлено, що ніфедипін можна рекомендувати як стратегію контролю АТ у вагітних жінок із тяжкою

артеріальною гіпертензією, тоді як лабеталол і гідралазин продемонстрували обмежену ефективність [1084]. Однак у випадках прееклампсії з тяжкими проявами, стійкої тяжкої артеріальної гіпертензії або рецидивів тяжкої артеріальної гіпертензії попри пероральне застосування препаратів потрібно вводити лабеталол або урапідил внутрішньовенно до, під час та часто після пологів. У разі прееклампсії без тяжких проявів або тяжкої артеріальної гіпертензії без прееклампсії для зниження АТ до цільового рівня потрібно застосовувати ефективну антигіпертензивну багатокомпонентну терапію та поступово підвищувати її інтенсивність [1080], а перед пологами потрібно уникати застосування гідралазину, оскільки його застосування супроводжується більш несприятливими перинатальними ефектами, ніж застосування інших препаратів. Гідралазин потрібно призначати тільки у випадках недоступності лабеталолу чи урапідилу, неефективності лікування в зниженні АТ, АВ-блокади II або III ступеня, тяжкої СН, бронхіальної астми, брадикардії чи тяжкої післяпологової артеріальної гіпертензії. Нітропрусид натрію потрібно використовувати в останню чергу через підвищений ризик отруєння плода ціанідами в разі тривалого застосування. Якщо прееклампсія пов'язана з набряком легень, препаратом вибору є нітрогліцерин, який вводять у формі в/в інфузії в початковій дозі 5 мг/хв, яку поступово підвищують через кожні 3–5 хв до максимальної дози 100 мг/хв [1085]. Вагітним жінкам із тяжкою артеріальною гіпертензією, які проживають у сільській місцевості далеко від пологового будинку, можна призначати вживання 10 мг ніфедипіну короткої дії перорально та другої дози препарату через 1 год, якщо тяжка артеріальна гіпертензія зберігається. Сублінгвальне застосування ніфедипіну короткої дії протипоказане.

16.1.6.5 Наявна вторинна артеріальна гіпертензія

Жінки з відомою наявною артеріальною гіпертензією мають отримувати консультації перед зачаттям із виключенням вторинних причин артеріальної гіпертензії. Усім жінкам із артеріальною гіпертензією, які планують вагітність, потрібно проводити ультразвукову доплерографію нирок. Жінкам із діагностованою ФМД перед вагітністю потрібно проводити додаткове оцінювання інших частин судинної мережі, щоб виключити будь-яке додаткове ураження артерій [340]. Перед зачаттям рекомендовано забезпечити оптимальний контроль АТ та, за наявності показань, провести реваскуляризацію ниркових артерій, оскільки недіагностована ФМД без лікування може підвищувати ризик ускладнень, пов'язаних із вагітністю [1086].

Жінкам із первинним альдостеронізмом не рекомендована вагітність через конкурентний антагонізм прогестерону й надлишкового альдостерону на рівні мінералокортикоїдних рецепторів [1087]. У випадках жінок із відомим гіперальдостеронізмом до зачаття або клінічною підозрою на це захворювання на ранніх термінах вагітності потрібно проводити ретельне лабораторне обстеження. Після другого триместру можна розглядати доцільність застосування еплеренону на додаток до звичайного антигіпертензивного лікування у разі неконтрольованої артеріальної гіпертензії з гіпокаліємією або без неї [1088]. Зниження рівня прогестерону після пологів може призвести до підвищення АТ і посилення гіпокаліємії [1087, 1088].

Феохромоцитома під час вагітності є одним із найбільш небезпечних для життя матері та плода станів. Попри те, що це надзвичайно рідкісний стан, який трапляється в період вагітності із частотою 0,002%, він відомий своїми негативними наслідками [1089]. Як і в невагітних пацієнток, об'єктивні та суб'єктивні ознаки є досить варіабельними та низькоспецифічними; водночас артеріальна гіпертензія є однією з основних ознак. Якщо феохромоцитому не діагностувати, смертність матері та плода становить приблизно 50%. Раннє виявлення та належне лікування під час вагітності знижують смертність матері та плода до < 5 та < 15% відповідно. Для біохімічної діагностики дослідженнями вибору є тести на метанефрини в плазмі крові або сечі, оскільки вони мають найвищу чутливість і найнижчу діагностичну значущість хибно негативних результатів. Для надійної локалізації найбільш придатним методом є МРТ із чутливістю понад 90%. Якщо феохромоцитому діагностують під час вагітності, лапароскопічну адреналектомію потрібно проводити після 10–14 днів

попереднього медикаментозного лікування, як і в невагітних пацієнток (блокування альфа-адренорецепторів у поєднанні з блокуванням бета-адренорецепторів через кілька днів). Якщо феохромоцитому діагностують у третьому триместрі, лікування пацієнтки потрібно проводити, поки плід не стане життєздатним, використовуючи ту ж схему медикаментозного лікування, що й для підготовки до хірургічного втручання. Кесарів розтин з одночасним видаленням пухлини під час того ж хірургічного втручання або її видаленням після розродження є пріоритетним варіантом, оскільки вагінальні пологи можуть бути пов'язані з вищою смертністю.

ГРВ спостерігаються майже в половини вагітних жінок із ХХН. Тому важливіше знати ступінь ХХН, рівень рШКФ або ступінь протеїнурії до вагітності, ніж основну причину розладу [1090]. У жінок без значущої протеїнурії, з нормальним рівнем АТ на ранніх термінах вагітності та порушеннями функції нирок легкого ступеня вагітність зазвичай минає без ускладнень. І навпаки, жінки з ХХН помірного ступеня тяжкості або ХХН на більш пізніх стадіях мають підвищений ризик ускладнень для плода, а також ускладнень для матері та погіршення вже порушеної функції нирок [1091]. Жінок із ШКФ менше ніж 40 мл/хв/1,73 м^2 і протеїнурією понад 1 г/добу потрібно вважати пацієнтками з дуже високим ризиком для вагітності та наслідків із боку нирок, зокрема замісної ниркової терапії.

16.1.7 Артеріальний тиск у післяпологовий період

Післяпологова артеріальна гіпертензія є поширеним явищем протягом першого тижня після пологів. Крім того, у жінок із нормотензією в період вагітності підвищення АТ у першу добу після пологів зазвичай пов'язане із: (i) застосуванням вазоактивних препаратів для сприяння скороченню матки (окситоцин, метергін); (ii) трансфузіями крові; (iii) фізіологічним матковим «феноменом автотрансфузії»; або (iv) надмірним споживанням рідини. У жінок із прееклампсією спостерігається знижений діурез протягом 12–36 год після пологів через затримку перерозподілу рідини, пов'язану з більшим зниженням колоїдно-осмотичного тиску порівняно з фізіологічною вагітністю [1092]. У невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні за участю жінок з артеріальною гіпертензією в період вагітності застосування 20 мг фуросеміду на добу протягом перших 5 днів після пологів допомогло запобігти розвитку післяпологової артеріальної гіпертензії в 1 жінки з 13 [1093]. Однак для широкого застосування фуросеміду в післяпологовий період потрібне підтвердження в більших дослідженнях.

У післяпологовий період рівень АТ у жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією або прееклампсією зазвичай нормалізується протягом перших 6 тижнів. Натомість у жінок із наявною артеріальною гіпертензією або супутньою прееклампсією підвищені показники АТ зберігаються після 6 тижнів післяпологового періоду. Ще одним незвичним фенотипом післяпологової артеріальної гіпертензії є так звана «пізня післяпологова артеріальна гіпертензія», яка виникає через 6 місяців після пологів і минає через кілька місяців [1094]. Патогенез цього стану невідомий, але однією з версій є те, що через повернення менструацій після пологів АТ підвищується через побічний ефект надмірного зростання рівня прогестерону й активацію мінералокортикоїдних рецепторів. Це схоже на синдром Геллера, який проявляється як загострення артеріальної гіпертензії в третьому триместрі вагітності [1094, 1095].

Усі антигіпертензивні препарати, що застосовуються в період вагітності, можна застосовувати для досягнення контролю АТ в післяпологовий період. Однак ІАПФ у післяпологовий період потрібно призначати тільки жінкам із супутніми захворюваннями серця та нирок; отже, ІАПФ не рекомендовані здоровим жінкам із гіпертензивними розладами в післяпологовий період. Метилдопу потрібно застосовувати з обережністю через ризик післяпологової депресії.

Коментар робочої групи:

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу метергін – метилергометрин.

16.1.8 Післяпологова артеріальна гіпертензія та грудне вигодовування

Антигіпертензивні препарати, що вживає мати, яка годує грудьми, виділяються в грудне молоко, переважно в дуже низьких концентраціях. Важливе значення має належне інформування про рецептурні препарати, що призначаються жінкам, які годують грудьми [1057, 1096]. Ніфедипін і верапаміл вважаються сумісними з грудним вигодовуванням. Хоча діуретики не протипоказані, їх застосування може супроводжуватися зниженням вироблення молока. Альфа-метилдопа також є сумісною з грудним вигодовуванням, хоча вона не є препаратом першого вибору в післяпологовий період через підвищення ризику післяпологової депресії. ІАПФ є сумісними з грудним вигодовуванням та можуть застосовуватися в жінок із ГРВ та супутніми ССЗ або ХХН. БРА наразі не рекомендовані для жінок, які годують грудьми, через обмеженість доказів щодо безпечності [1096].

16.1.9 Ризик рецидиву гіпертензивних розладів під час наступної вагітності

Жінки, які мають артеріальну гіпертензію під час першої вагітності, мають підвищений ризик артеріальної гіпертензії та гіпертензивних розладів під час наступної вагітності. Що раніше виникла артеріальна гіпертензія під час першої вагітності, то вищим є ризик її рецидиву під час наступної вагітності.

16.1.10 Довгострокові серцево-судинні наслідки гіпертензивних розладів у період вагітності

Дані кількох реєстрових досліджень [1097, 1098] вказують на те, що вагітні жінки з артеріальною гіпертензією та гіпертензивними розладами мають підвищений ризик майбутніх серцево-судинних подій [1097, 1098]. Порівняно із жінками з нормотензією в період вагітності, ризик у вагітних жінок з артеріальною гіпертензією зростає в багато разів [33, 1099]; таке зростання також охоплює ризик розвитку в майбутньому стійкої артеріальної гіпертензії[48, 1100]. Під час мета-аналізу когортних досліджень було виявлено, що прееклампсія з більш тяжкими проявами пов’язана з вищим ступенем майбутнього захворювання порівняно з прееклампсією з менш тяжкими проявами [49]. У дослідженні генетичних зв’язків на рівні генома з використанням менделівської рандомізації були отримані генетичні докази, що підтверджують зв’язок між ГРВ і підвищеним ризиком ІХС та інсульту, який лише частково опосередкований кардіометаболічними факторами. Це дослідження підтверджує класифікацію ГРВ як факторів ризику ССЗ [1101]. Жінкам, які мали ГРВ, показані зміни способу життя для зниження ризику ускладнень під час подальших вагітностей, а також для зниження серцево-судинного ризику загалом [33, 1099]. Рекомендовані щорічні візити до лікаря первинної ланки, часте вимірювання АТ та оцінювання серцево-судинного ризику.

Лікування артеріальної гіпертензії у вагітних жінок

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Починати або посилювати медикаментозне лікування жінок із гіпертензивними розладами в період вагітності рекомендовано за значень САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	I	C
У жінок із наявною артеріальною гіпертензією (із супутньою прееклампсією або без неї) АТ потрібно знижувати до цільового рівня нижче ніж 140/90 мм рт. ст.	I	A
У жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією (із прееклампсією або без неї) АТ потрібно знижувати до цільового рівня нижче ніж 140/90 мм рт. ст.	I	C
У жінок із гіпертензивними розладами в період вагітності потрібно уникати занадто вираженого зниження АТ. Не рекомендовано досягати рівня ДАТ < 80 мм рт. ст. під час лікування.	III	C
Лабеталол[a] та α-метилдопа є антигіпертензивними препаратами першого вибору в разі гіпертензивних розладів вагітності за відсутності протипоказань.	I	B
Ніфедипін із пролонгованим вивільненням рекомендований як альтернативний антигіпертензивний препарат у період вагітності.	I	B
Перед застосуванням будь-якого комбінованого лікування можна підвищити дозування засобу, застосовуваного в режимі монотерапії.	II	C

Комбіноване лікування лабеталолом, ніфедипіном із пролонгованим вивільненням або α-метилдопою може бути доцільним для досягнення бажаного рівня АТ після неефективності монотерапії в підвищеній дозі.	**II**	**C**
ІАПФ, БРА або прямі інгібітори реніну не рекомендовані в період вагітності.	**III**	**C**
Аспірин (100–150 мг перед сном протягом 11–35-го тижнів вагітності) потрібно призначати вагітним жінкам із високим або помірним ризиком прееклампсії.	**I**	**A**
Тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії (≥ 160/110 мм рт. ст.) у вагітних жінок потребує негайної госпіталізації.	**I**	**C**
У разі прееклампсії з тяжкими проявами потрібно негайно вводити сульфат магнію.	**I**	**C**
ДМАТ може бути доцільною альтернативою традиційному офісному вимірюванню АТ для виявлення розвитку артеріальної гіпертензії в жінок із ризиком прееклампсії без наявної артеріальної гіпертензії.	**II**	**B**
ДМАТ може бути доцільною альтернативою традиційному офісному вимірюванню АТ для досягнення контролю АТ у жінок із гестаційною або наявною артеріальною гіпертензією.	**II**	**B**

[a] Недоступний у певних країнах

16.2 Невідкладні гіпертензивні стани з ураженням органів-мішеней або без нього

Щодо належного ведення пацієнтів, госпіталізованих у відділення екстреної медичної допомоги з приводу підвищення АТ, є низка труднощів. Основним викликом для лікаря є ідентифікація та розрізнення пацієнтів із безпосереднім ризиком ускладнень із боку серцево-судинної системи чи нирок від пацієнтів, у яких підвищення АТ не становить безпосереднього ризику для здоров'я. Перша група пацієнтів потребує негайної уваги та лікування, а друга група не потребує госпіталізації чи навіть лікування. ПС та лікування пацієнтів після виписки з відділення екстреної медичної допомоги все ще є погано визначеними та часто невідповідними [1102, 1103].

16.2.1 Визначення невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней або без нього

Невідкладні гіпертензивні стани з ураженням органів-мішеней — це стани, за яких тяжка артеріальна гіпертензія (3-го ступеня) супроводжується гострим симптоматичним ГУОМ. Невідкладні гіпертензивні стани з ураженням органів-мішеней можуть загрожувати життю і вимагають негайного втручання зі зниження АТ, як правило, за допомогою в/в терапії [1103]. Швидкість підвищення АТ може мати щонайменше таке ж важливе значення, як і абсолютний рівень АТ, для визначення клінічної тяжкості ситуації та ступеня ураження органів [1103, 1104]. Типова клінічна картина невідкладного гіпертензивного стану з ураженням органів-мішеней охоплює:

1. тяжку артеріальну гіпертензію, пов'язану зі станами, що потребують посиленого контролю АТ: гострим інсультом (геморагічним чи ішемічним/тромбоемболічним), аневризмою або розшаруванням аорти, гострою СН, гострим коронарним синдромом і нирковою недостатністю. Ці невідкладні стани можуть виникати також на тлі порівняно помірного підвищенням АТ, якого достатньо для прискорення розвитку недостатності органів.
2. Артеріальна гіпертензія, спричинена феохромоцитомою або екзогенними симпатоміметичними речовинами (напр., зловживанням психоактивними речовинами). Потрапляння в організм симпатоміметичних речовин, як-от метамфетамін або кокаїн, може спричинити гостре та значне підвищення АТ, що може призвести до невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней за наявності ознак гострого ГУОМ.
3. Тяжкі форми гіпертензивних розладів вагітних, зокрема прееклампсія/еклампсія із синдромом HELLP (див. розділ 16.1) [1103].

Злоякісна артеріальна гіпертензія з тромботичною мікроангіопатією або гострою нирковою недостатністю чи без них — це невідкладний гіпертензивний стан з ураженням органів-мішеней, що характеризується фібриноїдним некрозом дрібних артерій нирок, сітківки та головного мозку. Також можуть спостерігатися зміни в результатах фундоскопії (крововиливи у формі язиків полум'я та папілоедема), мікроангіопатія, дисеміноване

внутрішньосудинне згортання крові, енцефалопатія (у 15% випадків) або гостра СН [1105]. Питання, чи повною мірою це традиційне визначення відповідає ступеню мікросудинних уражень, усе ще залишається предметом дискусій [1106]. Термін «злоякісна» відображає дуже несприятливий прогноз цього стану за відсутності лікування [1105, 1107–1109]. Згідно з реєстровими дослідженнями злоякісної артеріальної гіпертензії Бірмінгема, Бордо й Амстердама, у Європі зростає кількість випадків злоякісної артеріальної гіпертензії [1103, 1105, 1110]. Симптоми невідкладного гіпертензивного стану з ураженням органів-мішеней залежать від уражених органів і можуть охоплювати головний біль, порушення зору, запаморочення й іншу неврологічну симптоматику, а також біль у грудній клітці та задишку. У пацієнтів із гіпертензивною енцефалопатією втраті свідомості можуть передувати сонливість, летаргія, тоніко-клонічні судоми та кортикальна сліпота. Осередкові неврологічні ураження виникають рідко та мають стати приводом для підозри на гострий інсульт [4, 1103, 1104, 1111, 1112]. Гострий інсульт, особливо внутрішньомозковий крововилив, пов'язаний із тяжкою артеріальною гіпертензією і часто входить до переліку невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней. Однак це невідкладний стан, який вимагає конкретних стратегій для управління зниженням АТ через складні ефекти, які його ступінь, швидкість і взаємозв'язок із наявним рівнем АТ можуть мати на ішемізовану ділянку головного мозку, що оточує осередок ураження (див. розділ 17.5). Лікування цього стану мають здійснювати спеціалізовані (інсультні) відділення.

Термін «невідкладний гіпертензивний стан без ураження органів-мішеней» використовують для опису тяжкої артеріальної гіпертензії в пацієнтів, які не мають ознак гострого ГУОМ [1102, 1108– 1110]. Тягар невідкладних гіпертензивних станів без ураження органів-мішеней не є чітко визначеним, переважно через різні критерії, що використовуються для визначення цього стану. Крім того, на епідеміологічні дані впливає неоднозначність терміну «невідкладного гіпертензивного стану без ураження органів-мішеней» порівняно з так званою «гіпертензивною кризою» [1102, 1108–1110].

Діагностичне обстеження пацієнтів із підозрою на невідкладний гіпертензивний стан без ураження органів-мішеней описане в таблиці 23.

ТАБЛИЦЯ 23. Діагностичне обстеження для виявлення невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней або без нього

Загальні дослідження
Фундоскопія
ЕКГ у 12 відведеннях
Гемоглобін, кількість тромбоцитів, фібриноген, мазок периферичної крові
Креатинін, рШКФ, електроліти, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), гаптоглобін
САКС, мікроскопічне дослідження сечі на еритроцити, лейкоцити та/або циліндри
Тест на вагітність для жінок репродуктивного віку
Специфічні дослідження
Тропонін (в разі підозри на СН та/або гострий коронарний синдром), NT-proBNP
Рентгенографія або УЗД органів грудної клітки (застій крові в легенях і перевантаження рідиною)
Ехокардіографія (СН, гостра ішемія, розшарування аорти)
КТ-ангіографія органів грудної клітки та/або черевної порожнини в разі підозри на захворювання аорти (розшарування аорти)
КТ або МРТ головного мозку (ураження нервової системи)
УЗД нирок (порушення функції нирок або підозра на стеноз ниркових артерій)
Аналіз сечі на наркотики (вживання кокаїну або метамфетаміну)

16.2.2 Обстеження в лікарні, лікування та подальше спостереження

Пацієнтів із гіпертензивними невідкладними станами з ураженням органів-мішеней, зокрема вагітних жінок з АТ 170/110 мм рт. ст., потрібно госпіталізувати. За винятком досліджень щодо гострого зниження АТ у пацієнтів з інсультом інсульті, РКВ щодо лікування таких станів не проводилися. Насамперед потрібно встановити, які органи уражені, щоб

визначити, (i) чи потрібні якісь конкретні втручання, окрім зниження АТ; та (ii) чи є причина, що сприяє гострому підвищенню АТ і може вплинути на план лікування (напр., вагітність). Після цього потрібно ухвалити рішення щодо часових рамок і ступеня зниження АТ, а також типу медикаментозного лікування, який може бути доцільним. Внутрішньовенне лікування препаратом із коротким періодом напіввиведення ідеально підходить для ретельного титрування препарату на основі відповіді з боку АТ в умовах перебування пацієнта в близькій клінічній зоні та проведення безперервного гемодинамічного моніторингу (таблиця 24). Швидке неконтрольоване зниження АТ не рекомендоване [4], тому потрібно застосовувати низькі початкові дози й обережно підвищувати їх. Пероральна терапія ІАПФ, БРА або БКК (у низьких початкових дозах з обережним підвищенням дози) іноді є ефективною в пацієнтів зі злоякісною артеріальною гіпертензією, оскільки пов'язана з нею ішемія нирок може призводити до активації РАС [1105]. Рекомендовані препарати наведені в таблиці 25, докладніше див. у спеціальних публікаціях [4, 1103, 1113].

ТАБЛИЦЯ 24. Гіпертензивні невідкладні стани з ураженням органів-мішеней, які потребують негайного зниження АТ за допомогою в/в медикаментозної терапії

Клінічна картина	Часові межі та цільовий рівень АТ	Терапія першого ряду	Альтернативний варіант
Злоякісна артеріальна гіпертензія з гострою нирковою недостатністю або без неї	Кілька годин Зниження середнього АТ на 20–25%	Лабеталол[a] Нікардипін	Нітропрусид Урапідил
Гіпертензивна енцефалопатія	Негайне зниження середнього АТ на 20–25%	Лабеталол[a] Нікардипін	Нітропрусид
Гостра коронарна подія	Негайне зниження САТ до <140 мм рт. ст.	Нітрогліцерин Лабеталол[a]	Урапідил
Гострий кардіогенний набряк легень	Негайне зниження САТ до <140 мм рт. ст.	Нітропрусид або нітрогліцерин (із петльовим діуретиком)	Урапідил (із петльовим діуретиком}
Гостре розшарування аорти	Негайне зниження САТ до <120 мм рт. ст. та частоти серцевих скорочень до <60 уд/хв	Есмолол ТА нітропрусид або нітрогліцерин або нікардипін	Лабеталол[a] або метопролол
Еклампсія та тяжка прееклампсія/HELLP	Негайне зниження САТ до <160 мм рт. ст. та ДАТ до <105 мм рт. ст.	Лабеталол[a] або нікардипін і сульфат магнію	Розглянути доцільність розродження

[a] Недоступний у певних країнах.

Пацієнти з невідкладними гіпертензивними станами без ураження органів-мішеней зазвичай не потребують госпіталізації. Однак вони потребують зниження АТ, якого можна досягти за допомогою перорального застосування антигіпертензивних препаратів, націлених на поступове зниження АТ протягом 24–48 годин. Пероральне лікування може охоплювати відновлення чи посилення попереднього лікування або початок нової схеми лікування. ДГП-БКК пропонуються як препарати першого вибору в пацієнтів, які не отримують лікування, оскільки вони мають мало протипоказань або взагалі їх не мають та не перешкоджають діагностичному обстеженню для виявлення вторинної артеріальної гіпертензії. Варто уникати сублінгвального застосування ніфедипіну швидкої дії, оскільки в такому випадку ступінь зниження АТ неможливо передбачити, та часто таке зниження може бути занадто швидким і перевищувати бажаний ступінь зниження АТ [4, 1103]. Як правило, перед випискою доцільно проводити клінічний нагляд у відділенні короткострокового перебування для спостереження [1114]. Оскільки АТ може залишатися підвищеним після виписки з відділення екстреної медичної допомоги [1115], пацієнти потребують подальшого офісного й позаофісного вимірювання АТ.

За останні десятиліття показники виживання пацієнтів із невідкладними гіпертензивними станами з ураженням органів-мішеней значно покращилися [1105], але такі пацієнти залишаються в групі високого ризику [4, 1105, 1108–1112, 1116]. Після виписки з лікарні та досягнення безпечного та стабільного рівня АТ за допомогою пероральної терапії рекомендовані ПС на ранньому етапі, а після цього — часті (щонайменше раз на місяць) візити до лікаря та нагляд фахівця з лікування артеріальної гіпертензії або нагляд у спеціалізованому центрі з лікування артеріальної гіпертензії [4, 1117, 1118].

ТАБЛИЦЯ 25. Типи препаратів, дози та характеристики для лікування невідкладних гіпертензивних станів з ураженням органів-мішеней

Препарат	Початок дії	Тривалість дії	Доза	Протипоказання	Побічні ефекти
Есмолол	1 хв	10–30 хв	Болюсне в/в введення 0,5–1 мг/кг; в/в інфузія 50–300 мкг/кг/хв	АВ-блокада другого або третього ступеня, систолічна СН, бронхіальна астма, брадикардія	Брадикардія
Метопролол	1–2 хв	5–8 год	Болюсне в/в введення 2,5–5 мг протягом 2 хв; можливе повторне введення кожні 5 хв до максимальної дози 15 мг	АВ-блокада другого або третього ступеня, систолічна СН, бронхіальна астма, брадикардія	Брадикардія
Лабеталол[a]	5–10 хв	3–6 год	Болюсне в/в введення 10–20 мг за 1 хв; додаткові дози ≥ 20 мг можна вводити в/в з інтервалами 10 хв (макс. доза — 80 мг) або в/в інфузією 1–3 мг/хв до досягнення цільового рівня АТ	АВ-блокада другого або третього ступеня, систолічна СН, бронхіальна астма, брадикардія	Бронхоконстрикція, брадикардія плода
Феноладопам	5–15 хв	30–60 хв	В/в інфузія 0,1–0,3 мкг/кг/хв, збільшення дози кожні 15 хв із кроком 0,1 мкг/кг/хв до досягнення цільового рівня АТ	Потрібно застосовувати з обережністю в разі глаукоми	
Клевідипін	2 хв	10 хв	В/в інфузія 1–2 мг/год, збільшення дози кожні 2 хв на 2 мг/год до досягнення цільового рівня АТ, після цього — титрування меншими кроками кожні 5–10 хв		Головний біль, рефлекторна тахікардія
Нікардипін	5–15 хв	4–6 год	В/в інфузія 5–15 мг/год, початкова доза 5 мг/год, збільшення дози кожні 15–30 хв на 2,5 мг/год до досягнення цільового рівня АТ, макс. доза — 15 мг/год	Печінкова недостатність	Головний біль, рефлекторна тахікардія
Нітрогліцерин	1–5 хв	5–10 хв	В/в інфузія 5–200 мкг/хв, збільшення дози на 5 мкг/хв кожні 5 хв		Головний біль, рефлекторна тахікардія
Нітропрусид	Негайно	1–3 хв	В/в інфузія 0,3–0,5 мкг/кг/хв, збільшення дози на 0,5 мкг/кг/хв кожні 5 хв до досягнення цільового рівня АТ (макс. доза — 10 мкг/кг/хв)	Печінкова/ниркова недостатність (пов’язані)	Інтоксикація ціанідами
Еналаприл	5–15 хв	4–6 год	Болюсне в/в введення 0,62–1,25 мг протягом 5 хв кожні 6 год	Ангіоневротичний набряк в анамнезі	

Урапідил	3–5 хв	4–6 год	Болюсне в/в введення 12,5–25 мг; безперервна інфузія зі швидкістю 5–40 мг/год	
Клонідин	30 хв	4–6 год	В/в введення 0,2–0,5 мкг/кг/хв	Седація, «рикошетна» артеріальна гіпертензія
Фентоламін	1–2 хв	10–30 хв	Болюсне в/в введення 1–5 мг або безперервна в/в інфузія зі швидкістю 0,5–20 мкг/кг/хв	Тахіаритмія, біль у грудній клітці

[a] Недоступний у певних країнах.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби лабеталол, фенолдопам, клевідипін та фентоламін в Україні не зареєстровані.

16.2.3 Артеріальний тиск у пацієнтів відділення екстреної медичної допомоги

Вимірювання АТ у відділенні екстреної медичної допомоги зазвичай не відповідає настановам, тому його результати можуть бути неточними [4]. Підвищення АТ є поширеним явищем; у 48% усіх пацієнтів, які були направлені у відділення екстреної медичної допомоги протягом 1 року, реєструвалися значення АТ, що відповідають артеріальній гіпертензії [1119]. Однак клінічна значущість підвищення АТ у відділенні екстреної медичної допомоги не зовсім зрозуміла, а наявні докази є неоднозначними. У багатьох пацієнтів АТ навіть після вираженого підвищення повертається до норми, коли біль, стрес і тривога минають, указуючи на те, що таке підвищення є наслідком тривожної реакції [1120, 1121]. Однак у низці досліджень тісного зв'язку АТ із болем, стресом або тривожністю у відділенні екстреної медичної допомоги виявлено не було. Крім того, хоча загалом показники АТ у відділенні екстреної медичної допомоги не рекомендовано використовувати для стратифікації серцево-судинного ризику, повідомлялося про зв'язок між показниками АТ, виміряними у відділенні екстреної медичної допомоги, та серцево-судинними наслідками [1117]. Усіх пацієнтів потрібно перевіряти на попереднє застосування певних препаратів (напр., НПЗП) або інших речовин, які можуть спричиняти підвищення АТ чи протидіяти зниженню АТ за допомогою лікування. Якщо артеріальна гіпертензія не визнана тяжкою, а клінічна картина не вказує на невідкладний стан з ураженням органів-мішеней, потрібно проводити вимірювання АТ з пацієнтом наодинці без нагляду в окремій тихій кімнаті, оскільки вимірювання АТ без нагляду, як правило, не супроводжується тривожною реакцією [95]. Вимірювання АТ потрібно повторювати з інтервалом щонайменше в одну годину. Наявні докази того, що в 30% пацієнтів АТ знижується до значень артеріальної гіпертензії 2-го ступеня або нижчих значень за 30 хв [1114].

16.3 Періопераційна артеріальна гіпертензія та її лікування

Через високу поширеність і зв'язок із віком артеріальна гіпертензія є надзвичайно поширеним станом у пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, проте в деяких випадках пацієнти не знають про свій високий АТ. Підвищення АТ під час хірургічного втручання не є безпечним, адже було встановлено, що тяжка артеріальна гіпертензія супроводжується підвищенням інцидентності ускладнень, пов'язаних із хірургічним втручанням, зокрема кровотечі [1122]. Отже, під час візитів до лікаря перед хірургічним втручанням обов'язковим є точне офісне вимірювання АТ та виконання інших кроків, необхідних для клінічної категоризації артеріальної гіпертензії. Хоча в жодному дослідженні не було визначене порогове значення АТ, на якому має ґрунтуватися ухвалення рішення, рекомендація не уникати хірургічного втручання та не відкладати його в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня, які не отримують лікування, або в пацієнтів, у яких лікування забезпечує контрольовані чи майже контрольовані значення АТ, видається доцільною. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2-го чи 3-го ступеня, що не отримують лікування, або в пацієнтів із погано контрольованою артеріальною гіпертензією хірургічне втручання потрібно

відстрочити до досягнення контролю АТ. За винятком екстрених хірургічних утручань, такий підхід потрібно застосовувати завжди, якщо САТ становить 180 мм рт. ст. або ДАТ становить ≥ 110 мм рт. ст. [488, 1123]. Рішення про відстрочення хірургічного втручання можна ухвалювати за результатами позаофісного вимірювання АТ (АМАТ або ДМАТ), оскільки в пацієнтів, у яких заплановане хірургічне втручання, часто спостерігається ефект «білого халата» [1124]. Дані не є цілком однозначними, але видається доцільним не припиняти застосування антигіпертензивних препаратів протягом кількох днів перед хірургічним втручанням, хоча припинення застосування препаратів було рекомендоване через побоювання щодо аритмій, гіповолемії, змін рівнів електролітів, брадикардії та інтраопераційної і післяопераційної артеріальної гіпотензії. Також потрібно уникати припинення лікування ББ перед некардіальним чи кардіальним хірургічним втручанням, оскільки повідомлялося, що попереднє лікування ББ має захисний ефект [1125], а раптове припинення застосування ББ може призвести до повторного підвищення ЧСС та, можливо, АТ [1126, 1127]. Якщо з якихось причин лікування ББ припиняється, трансдермальне застосування клонідину може послабити феномен «рикошету». Безперервне антигіпертензивне лікування в періопераційний період може також мінімізувати коливання АТ, які були пов'язані з ускладненнями, пов'язаними з хірургічним втручанням, у РКВ за участю пацієнтів, яким було проведене абдомінальне хірургічне втручання [1128].

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарський засіб клонідин у лікарській формі для трансдермального застосування в Україні не зареєстровано.

Періопераційна артеріальна гіпертензія та її лікування

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Пацієнти з уперше діагностованою артеріальною гіпертензією, у яких заплановане планове хірургічне втручання, мають пройти передопераційний скринінг на ГУОМ (ЕКГ, вимірювання параметрів функції нирок та обстеження на предмет ознак СН) та оцінювання серцево-судинного ризику.	**I**	**B**
У більшості пацієнтів потрібно продовжувати попереднє антигіпертензивне лікування. Це допомагає уникнути великих коливань АТ в періопераційний період.	**I**	**C**
У випадках окремих пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким проводять некардіальне хірургічне втручання, можна розглядати доцільність тимчасового припинення застосування блокаторів РАС або діуретиків перед хірургічним втручанням.	**II**	**C**
Різке припинення попередньої терапії ББ або препаратами із центральним механізмом дії (напр., клонідином) потенційно може бути шкідливим і не рекомендоване.	**III**	**B**
Некардіальні хірургічні втручання в пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го або 2-го ступеня (САТ < 180 мм рт. ст. і ДАТ < 110 мм рт. ст.) не потребують відстрочення в типових ситуаціях.	**III**	**C**

Артеріальна гіпертензія може реєструватися під час індукції анестезії, маніпуляцій, пов'язаних з інтубацією, хірургічного втручання або в ранній післянаркозний період. Індукція анестезії спричиняє біль і стрес, а інтубація спричиняє рефлекси, які можуть призвести до активації СНС серця та судин, що підвищує ймовірність підвищення АТ і ЧСС, а також надмірних коливань АТ й аритмій [1122]. Підвищенню АТ також може сприяти в/в введення вазопресорів під час хірургічного втручання. З іншого боку, індукція та підтримання анестезії можуть також спричиняти вазодилатацію, гіповолемію та зниження АТ із втратою крові як додатковим фактором. В інтраопераційний період як артеріальна гіпотензія, так і артеріальна гіпертензія можуть мати несприятливий вплив на періопераційні ускладнення, зокрема через порушення авторегуляції кровотоку, особливо в пацієнтів похилого віку [1129]. Наразі не досягнуто консенсусу щодо порогових значень і цільових рівнів, якими потрібно послуговуватися під час інтраопераційного контролю АТ. Як було зазначено вище, протягом усього періопераційного періоду контроль АТ має бути націлений на утримання АТ у межах

безпечного діапазону, уникнення великих коливань АТ і загалом на досягнення гемодинамічної стабільності. У післяопераційний період артеріальна гіпертензія може спостерігатися протягом перших 2 год і зазвичай минає через кілька годин після поновлення антигіпертензивного лікування. Застосування ББ можна відновити негайно. Пероральне застосування діуретиків і блокаторів РАС можна відновити протягом 48 год після хірургічного втручання, після оцінювання рівня АТ і волемічного статусу та відповідно до типу хірургічного втручання (кардіальне чи некардіальне).

17. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАГНОСТОВАНИМИ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

17.1 Ішемічна хвороба серця

Артеріальна гіпертензія є одним з основних факторів ризику ІХС у різних клінічних аспектах (інфаркт міокарда, стенокардія, гострий коронарний синдром і хронічні коронарні синдроми), поряд з іншими факторами ризику, зокрема курінням, дисліпідемією та цукровим діабетом 2-го типу [531, 1130]. Є лінійна кореляція між рівнями АТ та ризиком ІХС у широкому діапазоні значень АТ, починаючи із САТ 110–115 мм рт. ст. і ДАТ 70–75 мм рт. ст. [35, 1131]. Артеріальна гіпертензія є причиною приблизно 25% ризику інфаркту міокарда на рівні населення. Наявність ІХС є причиною для класифікації пацієнта як представника категорії дуже високого серцево-судинного ризику, навіть якщо САТ становить менше ніж 140 мм рт. ст. або ДАТ становить менше ніж 90 мм рт. ст. У великій кількості зосереджених на наслідках РКВ і виконаних на їхній основі мета-аналізів було виявлено не тільки те, що лікування антигіпертензивними препаратами достовірно знижує ризик ІХС (хоча відносна величина зниження ризику є меншою, ніж для інсульту та СН [1132]), але й те, що користь поширюється на загальні серцево-судинні наслідки [1133]. У кількох зосереджених на наслідках РКВ щодо антигіпертензивного лікування пацієнти з ІХС становили значну частину залучених учасників і мали вихідний рівень офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. Отже, за таких рівнів АТ потрібно розпочинати антигіпертензивне лікування [1134]. Питання про те, чи варто розглядати нижчі порогові значення АТ для лікування, було предметом дискусій протягом багатьох років, оскільки результати, що підтверджують захист серцево-судинної системи завдяки зниженню АТ з вихідних значень < 140/90 мм рт. ст. (зазвичай у діапазоні високого нормального АТ), здебільшого були отримані в дослідженнях, у яких пацієнти вже отримували фонове антигіпертензивне лікування [559]. Однак наявні дані мета-аналізу РКВ, які свідчать про те, що антигіпертензивне лікування пацієнтів із високим нормальним рівнем АТ, які раніше здебільшого не отримували лікування, не знижувало ризик подій у випадках, якщо серцево-судинний ризик був нижчим, ніж дуже високий, але знижувало частоту інсульту (та інсульту в поєднанні з ІХС), якщо ризик був дуже високим через наявність серцево-судинних подій в анамнезі. Попередньою подією був переважно інфаркт міокарда [493], тому пацієнти з ІХС є кандидатами на антигіпертензивне медикаментозне лікування в разі реєстрації значень АТ у високому нормальному діапазоні. У цьому мета-аналізі була виявлена користь у разі зниження САТ на кілька мм рт. ст., що означає, що користь була встановлена за середнього цільового рівня САТ, близького до 130 мм рт. ст., або нижчого рівня. Це було підтверджено в низці випробувань, присвячених ІХС, хоча й не у всіх, або у випробуваннях за участю пацієнтів з ІХС, результати яких показали, що в таких пацієнтів частота наслідків знижується ще більше в разі досягнення цільових значень АТ в діапазоні від 120 до 129 мм рт. ст. або від 70 до 79 мм рт. ст. [1135]. Отже, ці настанови рекомендують такі показники як цільові для пацієнтів з ІХС на основі результатів РКВ, проведених за участю пацієнтів, у яких в анамнезі превалювала ІХС [524, 1136]. Як уже згадувалося (див. розділи 9 і 10), не варто забувати, що пацієнти з ІХС майже завжди отримують лікування антигіпертензивними препаратами, як-от блокатори РАС, ББ або БКК, які є частиною стратегії лікування ІХС, незалежно від значень АТ, для отримання користі, що вважається не пов’язаною зі зниженням АТ [559, 1136]. Отже, на практичному рівні питання полягає не в тому, чи призначати антигіпертензивні препарати пацієнтам з ІХС і високим нормальним АТ, а в тому, як регулювати кількість і дози препаратів для зниження АТ до рекомендованого цільового рівня. У ретроспективному аналізі випробувань або

проспективних реєстрових досліджень, що ґрунтувалися виключно або переважно на даних пацієнтів з ІХС, нерідко повідомлялося про J-подібну або U-подібну криву інцидентності наслідків у разі досягнення значень АТ < 120/70 мм рт. ст. або навіть < 130/80 мм рт. ст. [538, 1133, 1137–1140]. Також повідомлялося, що в межах наведених значень САТ J-подібна крива може описувати інцидентність інфаркту міокарда, але не цереброваскулярних подій [1139], що свідчить про порушення здатності до підтримання перфузії міокарда за знижених значеннях АТ у пацієнтів з ішемічною хворобою [1141, 1142]. За результатами ретроспективного аналізу випробування INVEST, J-подібна крива інцидентності інфаркту міокарда була більш вираженою в пацієнтів, у яких не була проведена реваскуляризація коронарних артерій, ніж у пацієнтів, у яких вона була проведена [1139]. З огляду на обмеження ретроспективного аналізу та загалом спостережного підходу до оцінювання ефектів лікування, це не має демотивувати клініцистів у досягненні рекомендованого цільового рівня АТ. Утім, може бути доцільним звертати увагу на суб'єктивні й об'єктивні ознаки можливої недостатньої коронарної перфузії, оскільки за нижчих цільових рівнів АТ граничні значення безпечності для належної коронарної перфузії можуть бути невеликими, особливо за наявності анатомічних аномалій судин, як у разі ІХС. Крім того, у пацієнтів з ІХС часто виникає ГЛШ, а підвищені потреби серця в кисні та порушення мікроциркуляції, пов'язані із цим станом, можуть сприяти розвитку ішемії в разі занадто низьких рівнів перфузійного тиску [534, 537] (див. розділ 10.5).

Профілактика ІХС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Для ефективної профілактики ІХС рекомендоване цільове лікування артеріальної гіпертензії.	**I**	**A**
Для профілактики ІХС може застосовуватися антигіпертензивне лікування всіма основними класами антигіпертензивних препаратів, зокрема ІАПФ, БРА, ББ, БКК і тіазидними/тіазидоподібними діуретиками.	**I**	**A**

17.1.1 Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС

ББ, ДГП-БКК і НДГП-БКК є пріоритетними препаратами для лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із симптоматичним перебігом ІХС зі стенокардією, причому ДГП-БКК і ББ за потреби можна комбінувати. ББ також покращують прогноз у пацієнтів, які нещодавно мали інфаркт міокарда [1143–1146], тому їх потрібно призначати за відсутності протипоказань. Тривалість користі, пов'язаної з ББ, є невизначеною. Однак, за відсутності конкретних незручностей, причин припиняти терапію ББ немає [1145, 1147, 1148]. У цьому контексті важливо згадати, що доведено лінійну кореляцію між підвищенням ЧСС і частотою серцево-судинних подій, а також користь зниження ЧСС як цілі лікування пацієнтів з ІХС була виявлена в разі застосування кількох препаратів, зокрема ББ [598, 1149]. Отже, забезпечення нижчого значення ЧСС менше ніж 80 уд/хв і наближення до показника 70 уд/хв видається раціональною додатковою ціллю лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС. Для цієї цілі можна використовувати ББ або НДГП-БКК. У РКВ було продемонстровано, що ІАПФ знижують частоту серцево-судинних наслідків у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, зокрема в пацієнтів з ІХС [1150, 1151], що свідчить на користь їх застосування в разі ІХС у складі антигіпертензивної комбінованої терапії; у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС, які погано переносять ІАПФ, їх можна замінити на БРА (рис. 15).

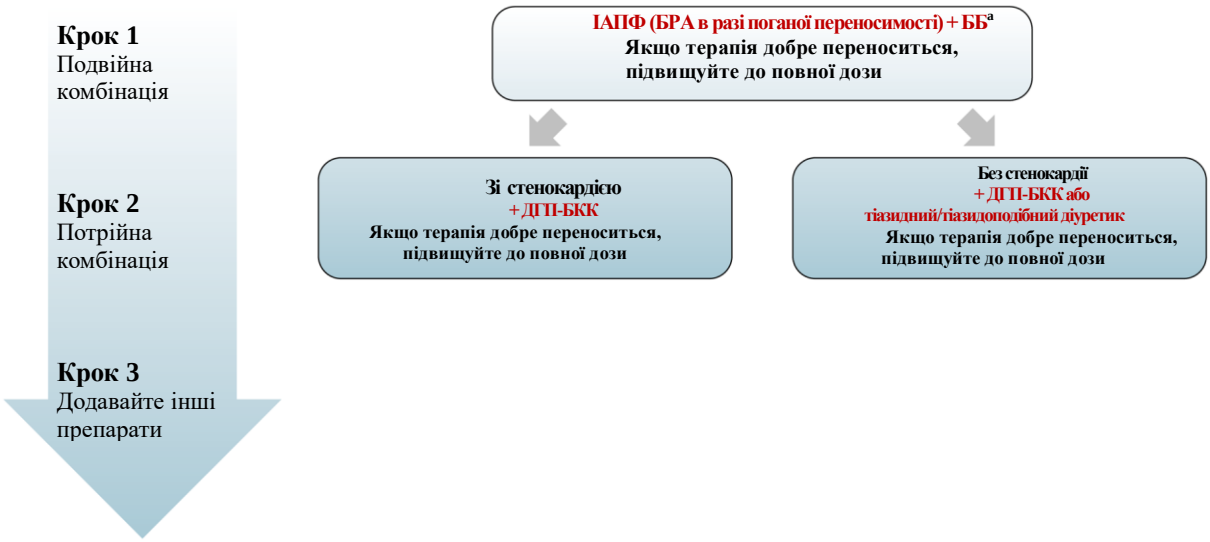


РИСУНОК 15. Антигіпертензивна терапія для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС.

[a] Цільова ЧСС менше ніж 80 ударів за хвилину; якщо ББ протипоказані або погано переносяться, розглядайте доцільність використання НДГП-БКК на будь-якому кроці замість ДГП-БКК.

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ІХС

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
У дорослих пацієнтів з ІХС медикаментозне лікування потрібно починати за високого нормального АТ (САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст.).	I	A
До пацієнтів з ІХС застосовуються ті самі цільові рівні лікування, що й до загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	A
У випадках пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС рекомендовано застосовувати препарати із задокументованими сприятливими ефектами щодо ІХС, як-от ІАПФ (БРА в разі поганої переносимості) або ББ.	I	A
Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС зі стенокардією особливо корисними є ББ та ДГП-БКК і НДГП-БКК.	I	A
Зниження ЧСС до діапазону від 60 до 80 ударів за хвилину є додатковою ціллю лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС, для досягнення якої можна застосовувати ББ або НДГП-БКК.	I	B
Зазвичай ББ не варто комбінувати з НДГП-БКК (напр., дилтіаземом або верапамілом).	III	C
У пацієнтів із дуже низькою ЧСС (< 50 ударів за хвилину) не варто розпочинати лікування ББ або НДГП-БКК.	III	C
Артеріальна гіпертензія та ГЛШ часто пов'язані з ішемією міокарда без обструкції коронарних артерій (INOCA), зокрема з інфарктом міокарда без обструкції коронарних артерій (MINOCA). Для лікування цього стану можна застосовувати інгібітори РАС, ББ і БКК.	II	B

17.2 Серцева недостатність

17.2.1 Профілактика серцевої недостатності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Профілактиці СН приділялося менше уваги, ніж профілактиці інсульту та інфаркту міокарда, поки в огляді плацебо-контрольованих РКВ у контексті артеріальної гіпертензії [1152] не було виявлене зниження частоти СН на 50% і більше за допомогою антигіпертензивного лікування. З огляду на те, що аналіз РКВ проводився за протоколом охоплення результатів усіх учасників, а не результатів на основі отриманого лікування, справжні показники профілактики СН, імовірно, були вищими, оскільки значна частина пацієнтів у РКВ припинила вживати препарати, для застосування яких була рандомізована, або перейшла з групи плацебо в групу активного лікування [1152]. Механізми профілактики СН пояснювалися профілактикою ІХС (зокрема, інфаркту міокарда), профілактикою ГЛШ, регресом ГЛШ під час антигіпертензивного лікування [228, 229] або профілактикою аритмій,

переважно ФП із частим шлуночковим ритмом на тлі ІХС або ГЛШ. Профілактика розвитку ГЛШ та її регрес є важливими цілями антигіпертензивного лікування, що мають значний вплив на профілактику СН [193]. Лікування всіма основними класами антигіпертензивних препаратів знижує частоту ГЛШ, хоча ББ і діуретики можуть бути порівняно менш ефективними [193]. У кількох аналізах дослідження LIFE було виявлено, що регрес ГЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, викликаний антигіпертензивним лікуванням, супроводжувався покращенням індексів як діастолічної функції, так і ефективності систоли [231]. Крім того, зниження частоти ГЛШ було пов'язане зі зниженням частоти клінічних кінцевих точок, зокрема розвитку СН, незалежно від зниження АТ [228]. Хоча аналогічні докази щодо регресу ГЛШ у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ще не були зібрані, наявні дані щодо пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ГЛШ також свідчать на користь зменшення маси ЛШ у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ із використанням стратегій зниження постнавантаження серця, як-от зниження периферичного судинного опору та центрального АТ [193]. Утім, також повідомлялося, що навіть після ефективного регресу ГЛШ серцево-судинний ризик залишається вищим, ніж у контрольній групі [1153], що підкреслює важливість акценту на профілактиці, а не лікуванні ГЛШ.

Кілька РКВ стали предметом особливої уваги через висновки щодо СН. За результатами цих досліджень, а також великих мета-аналізів РКВ [80, 583], можна зробити зазначені нижче висновки. По-перше, захисний ефект антигіпертензивної терапії на СН поширюється на популяцію пацієнтів дуже похилого віку, у якій можна досягти особливо вираженого ступеня захисту. Частота СН помітно знижується в разі зниження САТ до < 140 мм рт. ст., але результати поодиноких РКВ і великих мета-аналізів показали, що, порівняно із цільовим діапазоном САТ 130–139 мм рт. ст., зниження САТ до діапазону 120–129 мм рт. ст. супроводжується значущою та суттєвою додатковою користю в розрізі СН. По-друге, на жаль, це супроводжується помітним підвищенням частоти побічних ефектів (особливо з боку нирок), що призводить до припинення лікування. По-третє, діуретики, ББ, ІАПФ, БРА і БКК знижують частоту СН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією порівняно з контрольною групою; водночас захист, який забезпечують діуретики, поширюється на тіазиди, хлорталідон та індапамід. Цей висновок є переконливим свідченням того, що основним захисним фактором є зниження рівня АТ як таке. По-четверте, у мета-аналізах РКВ було виявлено, що в разі однакового зниження АТ діуретики мають більший, а БКК — менший захисний ефект порівняно з іншими препаратами. Однак ці висновки потрібно тлумачити з обережністю, оскільки більший захисний ефект діуретиків міг бути зумовлений обговореними вище результатами великого випробування ALLHAT [566, 1154, 1155], а також можливим ефектом маскування суб'єктивні й об'єктивні ознаки СН, принаймні в ранній та легшій фазі СН, який забезпечують діуретики. Набряк гомілковостопних суглобів (особливо якщо він спостерігається в пацієнтів з ожирінням або супроводжується задишкою) також міг сприяти встановленню хибного діагнозу СН у разі вживання БКК. Загальний висновок полягає в тому, що всі основні класи антигіпертензивних препаратів забезпечують надійну профілактику нових випадків СН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а отже, їх усі можна застосовувати із цією метою. Порогові та цільові значення АТ для лікування не відрізняються від рекомендованих для загальної профілактики ССЗ за допомогою антигіпертензивної терапії. Альфа-1-блокатори (доксазозин та інші) можна додавати до основних класів препаратів, особливо в комбінації з тіазидним/тіазидоподібним діуретиком і ББ, для мінімізації затримки рідини та рефлекторної тахікардії, тобто симптомів, які нагадують СН або які можна пояснити СН. Несприятливий вплив доксазозину на розвиток СН, про який повідомлялося в дослідженні ALLHAT [566, 1154, 1155], не був підтверджений результатами його застосування в пацієнтів із труднощами з контролем АТ у випробуванні ASCOT [600].

Профілактика СН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Для ефективної профілактики СН рекомендоване лікування артеріальної гіпертензії.	I	A
Для профілактики СН може застосовуватися антигіпертензивне лікування всіма основними класами антигіпертензивних препаратів, зокрема ІАПФ, БРА, БКК і тіазидними/тіазидоподібними діуретиками.	I	A
З огляду на фундаментальне значення контролю АТ для профілактики СН, можна застосовувати додаткові доступні антигіпертензивні препарати, якщо такої цілі не вдається досягти за допомогою застосування 5 основних класів антигіпертензивних препаратів і їх комбінацій.	I	B
Для профілактики СН у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу потрібно застосовувати ІНЗКТГ2.	I	A

17.2.2 Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

Артеріальна гіпертензія є основним фактором ризику розвитку СН зі зниженою ФВ, від якої антигіпертензивне лікування забезпечує значний захисний ефект. Однак у пацієнтів із клінічними проявами СН зі зниженою ФВ підвищений рівень АТ трапляється рідко, оскільки зниження серцевого викиду врівноважує або ліквідує підвищення системного судинного опору, характерне для артеріальної гіпертензії, що зазвичай призводить до досягнення нормального або зниженого рівня АТ. За даними зосереджених на наслідках РКВ, у чинних клінічних настановах щодо лікування СН для лікування СН зі зниженою ФВ рекомендовані чотири класи препаратів у складі комбінованої терапії [1156,1157]: ІАПФ або ІРАН, ББ, стероїдні АМР та ІНЗКТГ2 (рис. 16). За винятком ІНЗКТГ2, усі ці класи препаратів також рекомендовані для лікування артеріальної гіпертензії (рис. 14). ІАПФ та ББ є частиною базової стратегії антигіпертензивного лікування, а АМР рекомендовані для лікування пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією (див. розділ 12). Крім того, діуретики рекомендовані для контролю балансу рідини та зменшення застійних явищ, що є ще однією з основ антигіпертензивного лікування. Тіазидні/тіазидоподібні діуретики є пріоритетними препаратами у випадках, коли затримка рідини не є серйозною проблемою або функція нирок є достатньою. Лікування петльовими діуретиками (фуросемід, торасемід) призначають пацієнтам із вираженою затримкою рідини, зокрема пацієнтам, які мали набряк легень або мають ХХН на пізніх стадіях (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2). У поодиноких випадках, коли згаданих препаратів у складі комбінованої терапії в максимальних переносимих дозах недостатньо для зниження підвищеного рівня АТ до контрольованих значень (< 130/80 мм рт. ст.), додатковим варіантом можуть бути ДГП-БКК, оскільки було доведено, що їх додавання до наявних стратегій лікування СН зі зниженою ФВ є безпечним, і вони показані в разі СН зі зниженою ФВ, пов’язаній з ІХС і стенокардією (див. розділ 17.1). Утім, протягом останніх кількох років неконтрольований рівень АТ у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ став ще менш імовірним через використання ІРАН (засобу, у якому поєднані БРА та інгібітор ендопептидази неприлізину сакубітрил), оскільки цей препарат має антигіпертензивний ефект, який був продемонстрований у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [605]. Крім того, додатковий антигіпертензивний ефект при СН зі зниженою ФВ можуть забезпечувати ІНЗКТГ2 (див. розділ 18). Багато варіантів лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ потрібно оптимізувати залежно від її співіснування з ІХС, інфарктом міокарда, ГЛШ, ФП, цукровим діабетом, ХОЗЛ або іншими станами.

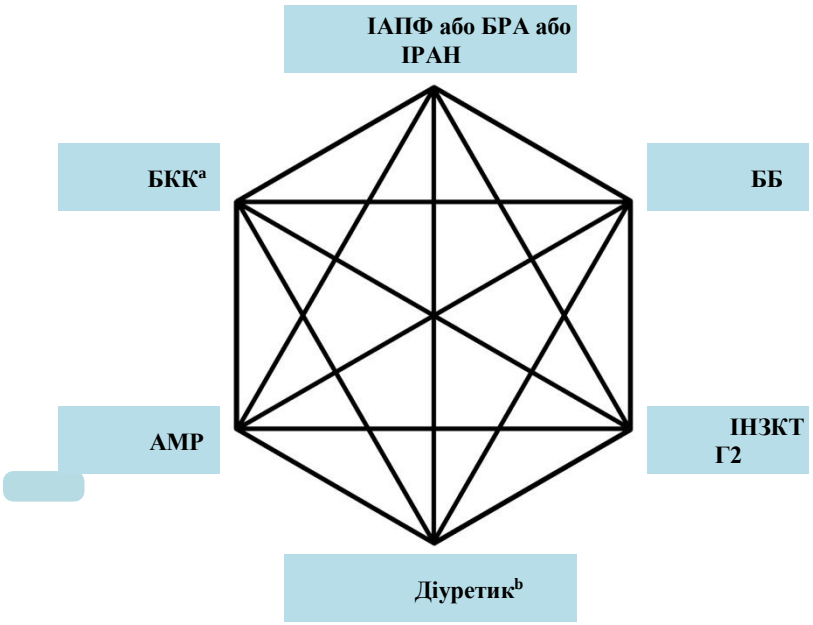


РИСУНОК 16. Антигіпертензивні препарати, що застосовуються в разі артеріальної гіпертензії та СН. (a) НДГП-БКК не рекомендовані в разі СН зі зниженою ФВ, та їх не варто комбінувати з ББ. (b) Використання діуретиків: використовуйте тіазидний/тіазидоподібний діуретик, якщо рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м^2. Розглядайте доцільність переходу на петльовий діуретик, якщо рШКФ становить від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2. Використовуйте петльовий діуретик, якщо рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2 або за наявності затримки рідини/набряків.

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та СН зі зниженою ФВ рекомендовано комбінувати препарати, які забезпечують задокументовану користь у розрізі наслідків, зокрема ІАПФ (БРА в разі поганої переносимості), які можна замінити на ІРАН (сакубітрил/валсартан), ББ, АМР та ІНЗКТГ2, якщо вони не протипоказані та добре переносяться.	I	A
Якщо артеріальна гіпертензія в пацієнтів залишається неконтрольованою попри підвищення доз препаратів із чотирьох основних класів (інгібіторів РАС, ББ, АМР та ІНЗКТГ2) та застосування додаткового лікування діуретиками для контролю балансу рідини, із метою забезпечення контролю АТ можна додавати ДГП-БКК.	I	B
Використання НДГП-БКК не рекомендоване пацієнтам із СН зі зниженою ФВ через виражений негативний інотропний ефект.	III	C

17.2.3 Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

На СН зі збереженою ФВ припадає приблизно половина всіх випадків СН, а артеріальна гіпертензія є найчастішим захворюванням, що їй передує, та захворюванням, що супроводжує цей стан [193, 1158]. Цим можна пояснити, принаймні частково, високу превалентність ГЛШ у разі СН зі збереженою ФВ, а також виникнення та прогресування як діастолічної, так і систолічної дисфункції [193, 1158]. Докази зосереджених на наслідках РКВ обмежені, та в жодному випробуванні з використанням основних антигіпертензивних препаратів не було чітко задокументовано, що будь-який конкретний клас антигіпертензивних препаратів пов’язаний зі зниженням смертності та частоти госпіталізації [193, 1158]. Однак через (i) тісний патофізіологічний зв’язок СН зі збереженою ФВ з артеріальною гіпертензією і ГУОМ, зокрема серця, та (ii) помітне зниження ризику будь-якого типу СН у разі контролю підвищення АТ за допомогою медикаментозної терапії [466] загальноприйнятою є думка, що зниження підвищеного АТ як таке може бути відповідним терапевтичним втручанням у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ. Утім, нещодавно було виявлено, що препарати класу ІНЗКТГ2 значно покращували первинні результати в спеціальних РКВ, присвячених СН зі збереженою ФВ [1159, 1160], у пацієнтів як із цукровим діабетом, так і без нього, та, отже, їх

можна застосовувати для лікування цього стану [1156]. Також можна розглядати доцільність лікування іншими засобами [193, 1156], як-от ІРАН [762] або АМР (пріоритетним варіантом є спіронолактон) [1161]. На основі наявних доказів рекомендовано знижувати САТ у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ до 130 мм рт. ст. Можна розглядати доцільність заміни блокаторів РАС на ІРАН або додавання ІНЗКТГ2; водночас застосування ІНЗКТГ2 не залежить від наявності цукрового діабету (рис. 17).

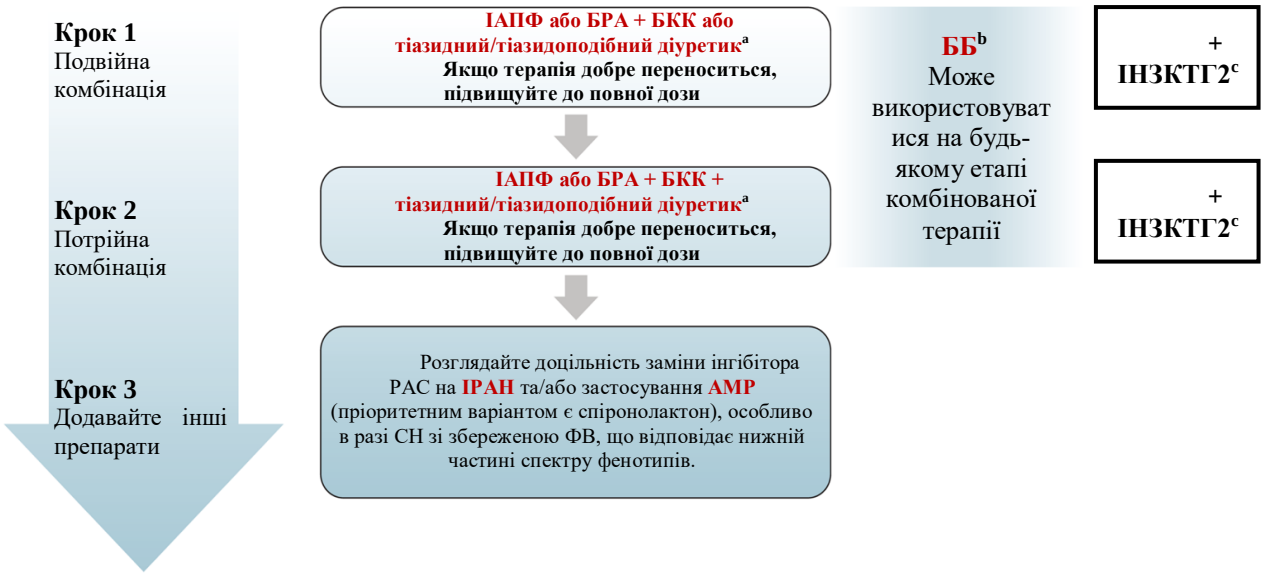


РИСУНОК 17. Антигіпертензивна терапія в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та СН зі збереженою ФВ. (a) Використання діуретиків: використовуйте тіазидний/тіазидоподібний діуретик, якщо рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м^2. Розглядайте доцільність переходу на петльовий діуретик, якщо рШКФ становить від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2. Використовуйте петльовий діуретик, якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 або за наявності затримки рідини/набряків. (b) ББ потрібно застосовувати як МТВН або розглядати доцільність застосування за деяких інших станів (таблиця 16). (c) Використовуйте ІНЗКТГ2, якщо вони зареєстровані.

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Пацієнтам із СН зі збереженою ФВ рекомендоване лікування артеріальної гіпертензії всіма основними класами антигіпертензивних препаратів (ІАПФ або БРА, ББ, БКК та тіазидні/тіазидоподібні діуретики).	I	A
Застосування ІНЗКТГ2 рекомендоване незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу.	I	A
Можна розглядати доцільність заміни інгібітора РАС на ІРАН (сакубітрил/валсартан), особливо в разі СН зі збереженою ФВ, що відповідає нижній частині спектру фенотипів.	II	B
Можна розглядати доцільність лікування АМР (спіронолактоном) незалежно від встановленого діагнозу істинно резистентної артеріальної гіпертензії, особливо в разі СН зі збереженою ФВ, що відповідає нижній частині спектру фенотипів.	II	B

17.2.4 Загальне ведення випадків та класифікація серцевої недостатності

Оптимальне ведення випадків СН охоплює спеціальні програми допомоги як для госпіталізованих, так і для амбулаторних пацієнтів, випадки яких можна вести в клініках для лікування СН, у яких також вирішується проблема довгострокової прихильності до лікування [1162]. Пацієнти з дуже низькою ФВ (< 20%) можуть потребувати стабілізації в лікарні, оскільки в них часто наявна тахікардія як компенсаторний механізм для підтримки серцевого викиду. Для лікування можна використовувати ББ, дози яких потрібно ретельно титрувати, починаючи з невеликих доз. Госпіталізація також показана пацієнтам із відомою артеріальною гіпертензією, у яких спостерігається низький АТ за тяжкої декомпенсованої СН. За таких

обставин типовим порушенням гемодинаміки є дуже високий системний судинний опір, та для відновлення прийнятних значень АТ може знадобитися кілька днів або навіть до 2 тижнів. Насамкінець, варто зазначити, що після десятиліть класифікації СН на основі зниженої, проміжної або збереженої фракції викиду ця практика поступово відходить у минуле, оскільки з'явилися докази того, що СН зі зниженою ФВ і СН зі збереженою ФВ характеризуються не селективною систолічною і діастолічною дисфункцією відповідно, а співіснуванням обох порушень за будь-якого із цих станів. Це особливо очевидно для СН зі збереженою ФВ, за якої пацієнти також мають поширену систолічну дисфункцію [229], що проявляється як відсутність скорочення вздовж поздовжньої осі під час систоли, недостатня скоротливість середньої стінки або низький ударний об'єм, виявлені за допомогою ехокардіографії. Крім того, ефекти майже всіх препаратів у пацієнтів із СН не залежать від значення фракції викиду [193, 1158]. У зв'язку із цим, схоже, що галузь перебуває на шляху до уніфікованої патофізіологічно обґрунтованої класифікації СН, що може призвести й до уніфікації терапії.

17.3 Артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь

ФП — це найпоширеніший тип аритмії в дорослих; водночас як персистуючий, так і пароксизмальний (більш-менш часті епізоди ФП різної тривалості) фенотипи пов'язані не лише з підвищенням ризику інсульту, але й із підвищенням загальної захворюваності на ССЗ та смертності від ССЗ, зокрема ризику розвитку СН [1163, 1164]. За оцінками, приблизно 2–4% дорослих людей у світі мають ФП; її превалентність поступово зростає з віком і сягає до 10% у людей похилого віку і 20% у людей віком від 80 років [1163–1165]. Превалентність ФП, імовірно, зростатиме протягом наступних десятиліть через старіння населення [1166] та очікуване збільшення превалентності факторів ризику цього стану [1163–1165]. Артеріальна гіпертензія є найпоширенішим фактором ризику розвитку ФП через (i) її значну превалентність серед населення; та (ii) її роль у визначенні серцевих змін, які сприяють розвитку ФП, як-от ГЛШ, збільшення ЛП та структурні зміни стінки ЛП [1167]. Навіть високий нормальний АТ у практично здорових людей є предиктором ФП [1168, 1169]. Артеріальна гіпертензія та ФП є двома найважливішими факторами ризику ішемічного тромбоемболічного та геморагічного інсульту [4, 1163–1165]. Підвищений рівень АТ призводить до підвищення ризику ішемічного інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, основних серцево-судинних подій і смерті від усіх причин як у пацієнтів із ФП, які раніше не вживали пероральні антикоагулянти [1170], так і в пацієнтів, які отримують лікування пероральними антикоагулянтами [1171]. У мета-аналізі РКВ (71 683 пацієнти) було виявлено, що серед пацієнтів, які відповідають критеріям для лікування антикоагулянтами (через підвищений ризик інсульту), артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним супутнім захворюванням (88% пацієнтів) у популяції пацієнтів похилого віку (середній вік — 71,5 років) [1172].

17.3.1 Вимірювання артеріального тиску в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Точне вимірювання АТ є важливим і складним завданням у пацієнтів із ФП, які, як правило, є старшими та частіше мають артеріальну гіпертензію, ніж пацієнти без ФП [1173]. Однак вимірювання АТ за наявності ФП (та меншою мірою за наявності інших основних типів аритмії) може бути проблематичним через помітну варіабельність часу наповнення шлуночків, скоротливості шлуночків та ударного об'єму, що сприяють помітному збільшенню варіабельності АТ в інтервалах між скороченнями серця [1173]. У попередніх настановах ЄТК/ESH 2018 р. [4] було рекомендоване проведення декількох вимірювань АТ у пацієнтів із ФП методом аускультації для врахування коливання значень АТ. Для визначення рівня офісного АТ, репрезентативного для конкретного візиту або конкретних обставин, потрібно використовувати не менше ніж три результати вимірювань. Однак не варто виключати використання автоматизованих осцилометричних приладів, оскільки в нещодавньому мета-аналізі валідаційних досліджень, у яких використовувалися різні методи, було виявлено, що показники САТ у пацієнтів із ФП, виміряні осцилометричними приладами, є задовільними, а ДАТ — лише помірно завищеними (на 2,1 мм рт. ст.) [1173]. Це має клінічне значення, оскільки пацієнти з ФП зазвичай старші (вік, у якому САТ є прогностично більш значущим, ніж ДАТ) і частіше мають ІСАГ. Крім того, попри методологічні обмеження, вимірювання АТ як

аускультативним методом, так і за допомогою автоматичних осцилометричних приладів, мають прогностичну цінність у випадках пацієнтів із ФП та, отже, обидва методи можна використовувати для офісних вимірювань, тоді як для домашнього й амбулаторного вимірювання АТ можна використовувати тільки автоматичні осцилометричні прилади [127, 1174]. Нещодавно в автоматичних осцилометричних приладах для вимірювання АТ були прописані спеціальні алгоритми для точного виявлення ФП під час вимірювання АТ [105, 1174–1178]. Це може підвищити потенціал для розширення виявлення ФП, оскільки значна частина епізодів ФП має безсимптомний перебіг [1163, 1164].

17.3.2 Виявлення фібриляції передсердь

Оскільки ризик розвитку ФП у дорослих людей протягом життя є високим (один із трьох європейців віком > 50 років) [1165], виявлення ФП має надзвичайно важливе значення. Для виявлення ФП проводять пальпацію пульсу, ЕКГ та добове холтерівське моніторування. Холтерівське моніторування можна подовжити до 48 або більше годин, щоби підвищити ймовірність виявлення безсимптомних або неправильно інтерпретованих епізодів. Під час оцінювання амбулаторного АТ можна розглянути доцільність використання автоматичних приладів для вимірювання АТ з алгоритмом виявлення аритмій [1176]. За результатами мета-аналізу, який охоплював шість клінічних випробувань (2332 пацієнти), показники діагностичної точності виявлення ФП за допомогою автоматизованого приладу для вимірювання АТ [1176] демонстрували чутливість 0,98 і специфічність 0,92. Натільні та безманжетні прилади, що можуть виявляти ФП, вдосконалюються; їх використання може допомогти в майбутньому виявляти ФП із більшим охопленням населення та на більш ранніх стадіях [1179].

17.3.3 Профілактика та лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Стратегії профілактики та лікування ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без неї суттєво не відрізняються. ББ поєднують антигіпертензивний ефект з ефектом зниження ЧСС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ФП із частим шлуночковим ритмом та в такий спосіб допомагають досягти контролю ЧСС, що відіграє центральну роль у лікуванні ФП [1180]. До ББ можна додавати дигоксин, але він часто має обмежений ефект. Контролю ЧСС також можна досягнути за допомогою використання НДГП-БКК (дилтіазему або верапамілу), які, як правило, не варто застосовувати в комбінації з ББ [1180]. Винятком є пацієнти з артеріальною гіпертензією та тяжкими пальпітаціями та ФП із частим шлуночковим ритмом, які можуть потребувати обережного застосування ББ у комбінації з НДГП-БКК. У разі застосування такого підходу можна уникнути додавання аміодарону, який потенційно може мати серйозні побічні ефекти під час довгострокового лікування. Контроль ЧСС на рівні менше ніж 110 уд/хв рекомендований для всіх пацієнтів із ФП із метою досягнення ЧСС у стані спокою менше ніж 80 уд/хв за результатами аналізу ЕКГ, проте оптимальна ЧСС ще не задокументована [1180].

Хоча результати кількох невеликих досліджень указують на помірне зниження частоти рецидивів ФП у разі застосування ББ, вплив цих препаратів на клінічно значущі наслідки (інсульт, системна емболія або СН) ще належить встановити [1181]. Утім, за відсутності протипоказань або побічних ефектів ББ можуть бути пріоритетними препаратами для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ФП. Усі основні класи антигіпертензивних препаратів сприяють регресу ГЛШ (через зменшення постнавантаження), що є терапевтично доцільним у разі ФП, оскільки ГЛШ сприяє розвитку та рецидивам ФП. ІАПФ, БРА та БКК є більш ефективними в сприянні регресу ГЛШ, ніж ББ та діуретики. ІАПФ та БРА продемонстрували багатонадійні результати в профілактиці ФП у пацієнтів із дисфункцією ЛШ, ГЛШ або змінами анатомічної структури ЛП [1182–1185]. БРА також є більш ефективними, ніж БКК, у профілактиці ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, пов’язаною з високим ступенем ризику [1186], але про зменшення тягаря ФП у разі застосуванні БРА в пацієнтів без структурної хвороби серця не повідомлялося [1187]. Крім того, БРА не допомагали уникнути рецидивів ФП після електричної кардіоверсії в пацієнтів, що переважно не мали артеріальної

гіпертензії [1188]. Застосування АМР може допомогти зменшити кількість нових випадків ФП у пацієнтів із СН та збереженою [1186] або зниженою фракцією викиду [1189]. Нещодавні дані свідчать про те, що застосування ІНЗКТГ2 супроводжується значущим зниженням ризику нових випадків ФП у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього [1190, 1191]. Однак наразі бракує доказів того, що ІНЗКТГ2 запобігають інсульту в таких пацієнтів. У порівнянні із застосуванням інгібіторів ДПП-4 або АР ГПП-1 ризик нових випадків ФП був достовірно нижчим у разі застосування ІНЗКТГ2 [1192].

Профілактика фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Обстеження на наявність артеріальної гіпертензії рекомендовано проводити в пацієнтів із високим ризиком розвитку ФП, наприклад, із високим нормальним рівнем АТ, ГЛШ та дилатацією лівого передсердя. Виявленню ФП можуть сприяти прилади для моніторингу рівня АТ, які є валідованими для цієї мети.	I	C
Для зниження ризику розвитку та рецидивів ФП рекомендовано проводити антигіпертензивне лікування. Порогові та цільові значення АТ для антигіпертензивного лікування в такому разі не мають відрізнятися від аналогічних значень для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	C
Доцільність застосування блокаторів РАС і ББ можна розглядати у випадках ФП для запобігання рецидивам ФП.	II	B

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Лікування артеріальної гіпертензії знижує ризик інсульту й інших серцево-судинних наслідків у пацієнтів із ФП. Порогові й цільові значення АТ та стратегії медикаментозного лікування в такому разі не мають відрізнятися від аналогічних значень для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	B
У пацієнтів із ФП потрібно проводити щонайменше три офісні вимірювання АТ методом аускультації для врахування коливання значень АТ.	I	B
Для вимірювання АТ у пацієнтів із ФП можна використовувати автоматичні осцилометричні прилади, оскільки показники САТ у пацієнтів із ФП, виміряні такими приладами, є задовільними, а ДАТ — лише помірно завищеними.	II	B
ББ є пріоритетним класом препаратів для контролю ЧСС у пацієнтів із ФП. ЧСС у стані спокою потрібно знижувати до рівня менше ніж 110 уд/хв, ставлячи за мету досягнення ЧСС < 80 уд/хв за результатами аналізу ЕКГ, особливо в пацієнтів із симптоматичним перебігом.	I	B
До ББ можна додавати дигоксин для покращення контролю ЧСС у пацієнтів із ФП.	II	B
Зазвичай ББ не варто комбінувати з НДГП-БКК.	III	C

17.3.4 Пероральні антикоагулянти та контроль АТ

За наявності ФП застосування антикоагулянтів є обов'язковим, якщо ризик інсульту є високим і перевищує ризик великих кровотеч, пов'язаний із застосуванням таких препаратів [1163, 1164]. Ризик можна оцінити за допомогою шкал, які допомагають зважити та збалансувати відповідні сприятливі фактори [1163, 1164]. Однак лікування артеріальної гіпертензії та досягнення контролю АТ не втратило свого значення [1193] з двох основних причин. Першою причиною є те, що в багатьох дослідженнях і мета-аналізах було продемонстровано, що підвищений рівень офісного АТ або діагноз артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ФП супроводжується помітним підвищенням ризику інсульту, системної емболії, внутрішньочерепних крововиливів і захворюваності на ССЗ та смертності від ССЗ. Ризик охоплює різні етнічні групи та поширюється на людей дуже похилого віку [127, 1194]. Інцидентність наслідків також достовірно зростає в пацієнтів із рівнем домашнього САТ 145 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами з рівнем домашнього САТ < 125 мм рт. ст. (що є приблизно еквівалентним офісному САТ < 130 мм рт. ст.), що, до речі, підтверджує корисність ДМАТ у цих клінічних обставинах [127]. Другою причиною є те, що рівень АТ є найважливішим фактором, що сприяє виникненню великих кровотеч, зокрема внутрішньочерепного крововиливу [1195]. Це було задокументовано на ранньому етапі в межах ретроспективного аналізу дослідження PROGRESS за участю пацієнтів із

цереброваскулярними подіями в анамнезі, які отримували лікування варфарином; було виявлено, що інцидентність внутрішньочерепних крововиливів у таких пацієнтів була дедалі нижчою через зниження АТ за допомогою антигіпертензивного лікування до значення САТ < 130 мм рт. ст. [1196]. Крім того, дані РКВ, у яких порівнювали застосування варфарину та пероральних антикоагулянтів прямої дії в пацієнтів із ФП, указують на значуще підвищення ризику ішемічного або геморагічного інсульту за показників САТ > 140 мм рт. ст. [1197, 1198]. Ці дані свідчать на користь додавання артеріальної гіпертензії, визначеної за рівнем САТ > 160 мм рт. ст., як важливого фактора ризику кровотечі, що підлягає коригуванню, до шкали HAS-BLED [1199], хоча, з огляду на наявні докази, згадані вище, швидке зниження САТ до < 140 мм рт. ст. перед початком терапії антикоагулянтами видається більш доцільним заходом безпеки. Згідно із цими настановами, пацієнти з ФП, які отримують лікування антикоагулянтами, потребують ретельного моніторингу АТ, а неконтрольованої артеріальної гіпертензії варто уникати за допомогою відповідної антигіпертензивної терапії. Цільовий рівень САТ має становити < 140 мм рт. ст., але, якщо лікування добре переноситься, потрібно з обережністю досягати значень < 130 мм рт. ст., оскільки багато пацієнтів із ФП мають ГЛШ, за якої може виникати потреба у вищому перфузійному тиску в серці, ніж у пацієнтів без ГЛШ (див. розділ 10.5). Не варто намагатися знижувати САТ до рівня < 120 мм рт. ст., оскільки міркування обережності, згадані в розділі 10, застосовуються також до пацієнтів із ФП, які мають певні ознаки того, що зв'язок між рівнем АТ та наслідками можна зобразити за допомогою J-подібної кривої [1170, 1200, 1201]. ДМАТ може допомогти в оцінюванні ефективності антигіпертензивного лікування в динаміці. Застосування пероральних антикоагулянтів можна припинити в пацієнтів із підвищеним рівнем САТ > 160 мм рт. ст. до покращення або досягнення контролю АТ. Більшість антигіпертензивних препаратів першого ряду є безпечними для пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, та не становлять значного ризику клінічно значущих взаємодій між лікарськими засобами. Винятком є НДГП-БКК (верапаміл і дилтіазем) [1202], оскільки вони є помірними інгібіторами ізоферменту цитохрому P450 3A4 та P-глікопротеїну, а отже, можуть підвищувати концентрацію пероральних антикоагулянтів у плазмі крові і, відповідно, ризик кровотечі (рис. 18) [1203, 1204].

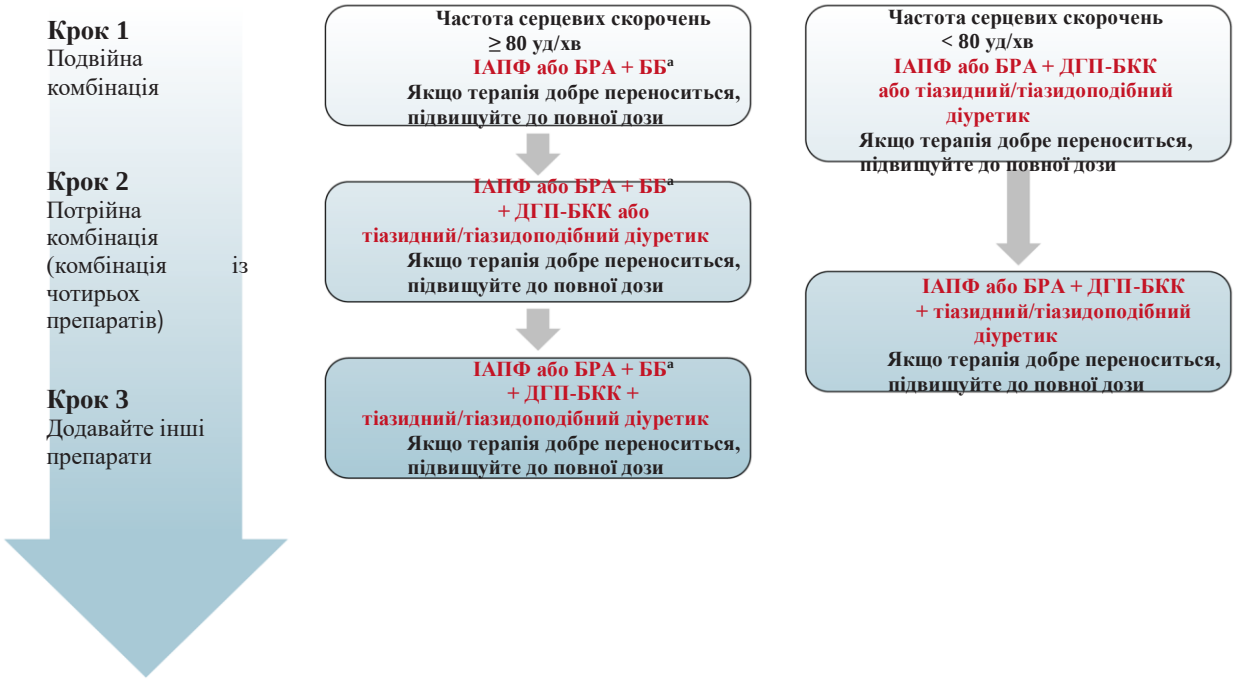


РИСУНОК 18. Антигіпертензивна терапія для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь. (а) Цільова ЧСС менше ніж 80 ударів за хвилину; якщо ББ

протипоказані або погано переносяться, розглядайте доцільність використання НДГП-БКК на будь-якому кроці замість ДГП-БКК.

Ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ФП під час застосування пероральних антикоагулянтів

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Доцільність профілактики інсульту за допомогою пероральних антикоагулянтів можна розглядати в пацієнтів із ФП та артеріальною гіпертензією, які не мають додаткових факторів ризику, охоплюваних шкалою CHA_2DS_2-VASc.	**II**	**B**
В ідеалі застосування пероральних антикоагулянтів потрібно розпочинати, коли САТ становить менше ніж 160 мм рт. ст. Якщо САТ ≥ 160 мм рт. ст., рекомендовано насамперед знизити АТ, щоб знизити ризик великих кровотеч, зокрема внутрішньочерепного крововиливу.	**I**	**B**
Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ФП, які отримують пероральні антикоагулянти, рекомендовані такі самі цільові рівні для лікування та препарати, що і для загальної популяції.	**I**	**B**
НДГП-БКК (дилтіазем і верапаміл) потрібно застосовувати для контролю ЧСС з обережністю, оскільки вони можуть взаємодіяти з пероральними антикоагулянтами й підвищувати ризик кровотеч.	**III**	**B**

17.4 Вади клапанів серця

Найпоширенішими вадами клапанів серця є аортальний стеноз (АС), аортальна регургітація (аортальна недостатність) і мітральна регургітація (недостатність мітрального клапана). Їх зазвичай виявляють за допомогою аускультації шумів і подальшої ехокардіографії. У пацієнтів із прогресуючим ступенем тяжкості АС остаточним варіантом лікування є відкрита операція на клапані серця або катетерна заміна чи пластика клапана. На більш пізній стадії клапанні вади серця можуть бути компонентом синдрому СН. У таких випадках пацієнти повинні отримувати лікування СН. Артеріальна гіпертензія часто трапляється в пацієнтів із вадами клапанів серця, особливо в пацієнтів з АС.

17.4.1 Аортальний стеноз

АС — це погіршення функції аортального клапана з утворенням фіброзної тканини та кальцифікацією. До розвитку цього стану схильний двостулковий клапан. Патофізіологічний механізм АС відрізняється від атеросклерозу, що характеризується утворенням бляшок в інтимі великих артерій, оскільки інтенсивне ліпідознижувальне лікування не запобігає погіршенню АС [1205]. Щонайменше дві третини пацієнтів з АС мають артеріальну гіпертензію, яка відіграє патофізіологічну роль. Наразі бракує масштабних РКВ щодо ролі антигіпертензивних препаратів у запобіганні погіршенню перебігу АС від помірного до тяжкого ступеня. Отже, лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів з АС залежить від результатів невеликих механістичних досліджень, клінічного досвіду та даних спостережних досліджень [1206–1208]. Тяжкий АС супроводжується синкопе, аритміями, болем у грудях через ішемію міокарда (пов'язану з ГЛШ або ІХС) чи СН. Більшість клініцистів із певною обережністю ставляться до антигіпертензивного лікування пацієнтів із тяжкою АС, які мали синкопе, через потребу уникати раптового зниження АТ і рецидивів синкопе. Цікавим, хоча й досі невирішеним питанням є те, чи ГЛШ розвивається через тривалу артеріальну гіпертензію, чи у відповідь на саму ваду аортального клапана. У будь-якому випадку, антигіпертензивна терапія для пацієнтів з АС до та після хірургічного чи катетерного втручання, зокрема цільові значення АТ, вибір препаратів і конкретні показання в разі ІХС, СН або аритмій, мають відповідати загальному алгоритму лікування [1206–1208]. Післяопераційне спостереження за допомогою ехокардіографії потрібно проводити до нормалізації геометричних показників серця.

17.4.2. Аортальна регургітація

Артеріальну гіпертензію з аортальною регургітацією (недостатністю) потрібно лікувати відповідно до загальних настанов щодо лікування, поки вада клапана не потребуватиме хірургічного втручання чи катетерного лікування, що зазвичай трапляється в разі виявлення

дилатації лівого шлуночка за результатами ехокардіографії. У РКВ, проведеному три десятиліття тому, було виявлено, що лікування ніфедипіном може відтермінувати момент хірургічного втручання [1209], тому в пацієнтів з аортальною регургітацією широко застосовується лікування БКК для зменшення постнавантаження серця завдяки системній вазодилатації. Утім, для цієї мети можна використовувати й інші вазодилататори (напр., блокатори РАС). У людей із аортальною регургітацією серце самостійно спричиняє високий рівень САТ через більший ударний об'єм.

17.4.3 Мітральна регургітація

Багато захворювань серця можуть бути пов'язані з ураженням мітрального клапана та мітральною регургітацією (недостатністю мітрального клапана). Тривала або тяжка артеріальна гіпертензія може спричиняти мітральну регургітацію легкого або навіть помірного чи тяжкого ступеня через дилатацію лівого шлуночка та, як наслідок, розтягнення сухожильних хорд, роз'єднання двох стулок мітрального клапана під час систоли та витікання крові в ліве передсердя. Така послідовність подій не є рідкісною: у британському популяційному дослідженні [1210] кожне підвищення САТ на 20 мм рт. ст. було пов'язане з підвищенням ризику мітральної регургітації на 26%. Антигіпертензивне лікування та контроль АТ можуть мати кардіозахисний вплив, якщо мітральну регургітацію діагностовано відповідно до загальних рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії. У межах ПС пацієнтам потрібно проводити ехокардіографію для виявлення регресу дилатації ЛШ та усунення мітральної регургітації. Мітральний клапан зазвичай не має ознак ураження; його пластика не показана, якщо антигіпертензивні препарати або препарати для лікування СН компенсують регургітацію. Пластика клапана показана, якщо розрив хорд призводить до серйозної неспроможності мітрального клапана, або якщо хорди пошкоджені, а стулки не блокують зворотний потік крові.

Артеріальна гіпертензія та клапанні вади серця

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Порогові й цільові значення АТ та стратегії медикаментозного лікування для пацієнтів з АС в такому разі не мають відрізнятися від аналогічних значень для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	C
У пацієнтів з АС тяжкого ступеня, особливо із синкопе в анамнезі, рівень АТ потрібно знижувати з більшою обережністю, щоб уникнути надмірного зниження АТ та рецидивів синкопе.	I	C
Порогові й цільові значення АТ для пацієнтів з аортальною недостатністю в такому разі не мають відрізнятися від аналогічних значень для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	C
У пацієнтів з аортальною недостатністю можна розглядати доцільність лікування препаратами, що зменшують постнавантаження серця, зокрема блокаторами РАС і БКК.	II	B
Доцільність антигіпертензивного лікування можна розглядати для профілактики НМК і зменшення симптомів НМК завдяки зменшенню постнавантаження лівого шлуночка.	II	C

17.5 Цереброваскулярні захворювання та когнітивні функції

17.5.1 Ведення випадків підвищеного АТ у пацієнтів із гострим інсультом

17.5.1.1 Гострий геморагічний інсульт

У разі гострого внутрішньомозкового крововиливу підвищення АТ є поширеним явищем, що пов'язане з підвищенням ризику прогресування гематоми та смерті, а також зниженням шансів на відновлення неврологічних функцій [1211, 1212]. Ведення випадків підвищення АТ відрізняється залежно від того, чи антигіпертензивне втручання проводиться через < 6 або > 6 год після появи симптомів. Результати двох попередніх РКВ показали, що в пацієнтів, які отримували лікування через < 6 год після появи симптомів, зниження САТ до > 140 мм рт. ст. зі значно вищих початкових значень знижувало показники інвалідності та смертності, натомість зниження САТ до < 140 мм рт. ст. не приносило жодної користі, а в одному з двох РКВ збільшувало частоту несприятливих подій із боку нирок [1213, 1214]. Однак у межах аналізу даних 3809 пацієнтів, у яких лікування було розпочато в середньому через 3,6 год після

появи симптомів, був виявлений постійний зв'язок між ступенем зниження АТ у перші 24 год і покращенням функціонального неврологічного статусу [1215]. Крім того, у мета-аналізі п'яти РКВ у пацієнтів із гематомами від невеликого до середнього об'єму на момент госпіталізації спостерігалося покращення функціонального неврологічного статусу зі зниженням АТ до < 140/90 мм рт. ст. [1216]. Отже, на сьогодні можна рекомендувати більш суворі цільові рівні АТ для ранньої антигіпертензивної терапії в пацієнтів із гострим внутрішньочерепним крововиливом. Попри це, застереження щодо ефектів надмірного зниження АТ залишається актуальним, оскільки, за результатами зведеного аналізу даних пацієнтів, залучених до випробувань INTERACT2 і ATTACH-II, було виявлено, що пацієнти, у яких САТ знижували більше ніж на 60 мм рт. ст., мали гірший прогноз порівняно з пацієнтами, у яких зниження САТ було меншим [1217].

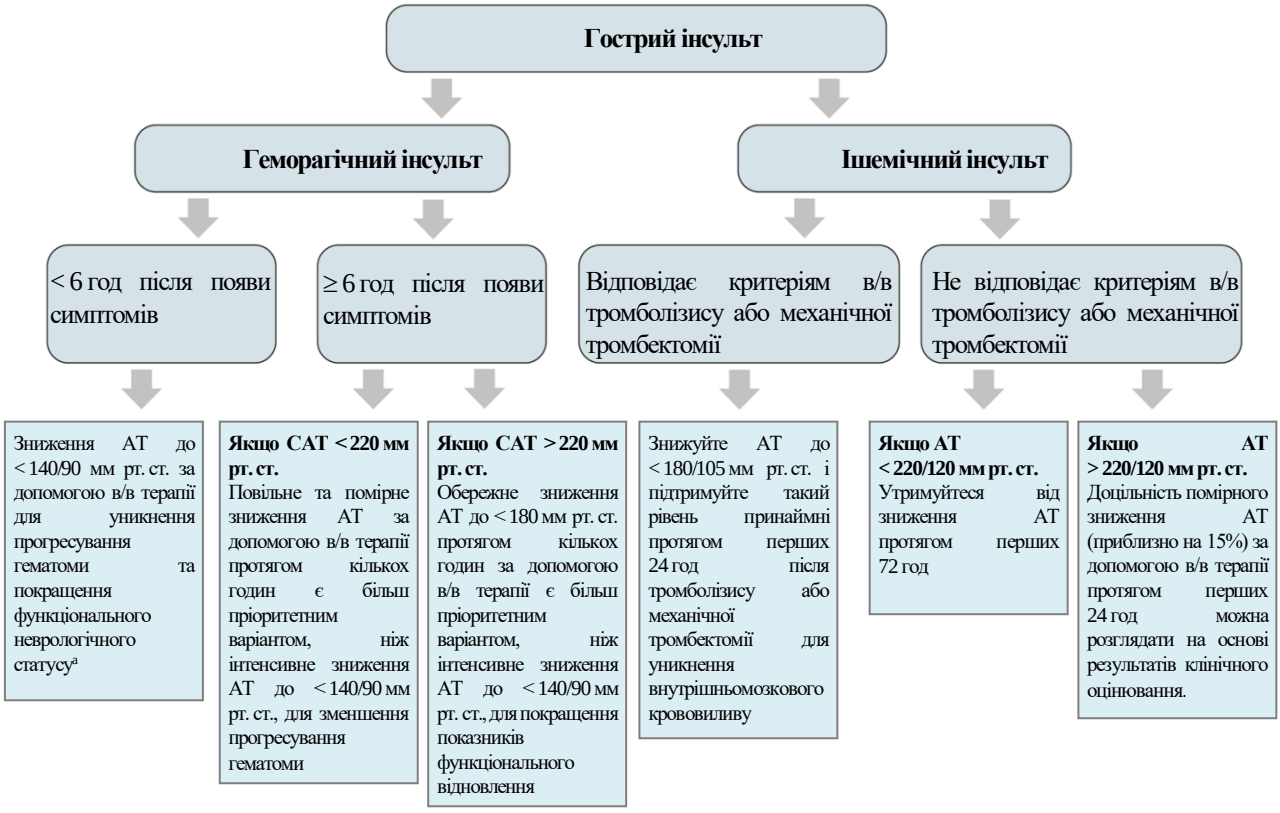


РИСУНОК 19. Контроль АТ у пацієнтів із гострим інсультом. (а) Уникайте абсолютного зниження САТ на >60 мм рт. ст. від початкового рівня САТ.

Наявні на сьогодні докази щодо початку антигіпертензивного лікування через > 6 год після появи симптомів у пацієнтів із гострим внутрішньочерепним крововиливом і САТ < 220 мм рт. ст. не є цілком однозначними. Нещодавно в мета-аналізі індивідуальних даних пацієнтів, що брали участь у 16 дослідженнях (6221 учасник), було виявлено, що помірне зниження САТ (на 12,1 мм рт. ст., досягнуте протягом кількох годин) зменшувало ступінь прогресування гематоми, хоча чіткого впливу на шанси клінічного одужання виявлено не було. Тому повільне та помірне зниження АТ є більш пріоритетним варіантом, ніж інтенсивне зниження АТ [1216, 1218]. Щодо пацієнтів із гострим внутрішньомозковим крововиливом і САТ ≥ 220 мм рт. ст. доступно менше даних. Результати мета-аналізу [1219] та дані щодо вторинних наслідків, отримані в одному РКВ [1213], свідчать про покращення показників функціонального відновлення в разі зниження САТ до < 180 мм рт. ст. Однак у випробуванні ATTACH-II пацієнти із САТ ≥ 220 мм рт. ст. продемонстрували вищу частоту погіршення клінічного стану в разі зниження САТ до < 140/90 мм рт. ст. [1220]. Отже, у пацієнтів із гострим внутрішньомозковим крововиливом і САТ ≥ 220 мм рт. ст. найдоцільнішим варіантом терапії є

обережне зниження АТ до рівня САТ < 180 мм рт. ст., можливо, за допомогою в/в медикаментозної терапії (рис. 19).

17.5.1.2 Гострий ішемічний інсульт

Позитивні ефекти зниження АТ є ще менш очевидними в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. У більшості пацієнтів початкові показники АТ є високими або дуже високими та поступово спонтанно знижуються протягом перших 48–72 год після інсульту [1221]. Підвищений рівень АТ протягом цього періоду супроводжується гіршими клінічними та/або неврологічними наслідками, але такий зв'язок не є підставою для ухвалення рішення про фармакологічне зниження АТ, оскільки в більшості РКВ і мета-аналізів не повідомлялося про зниження показників смертності або залежності від сторонньої допомоги в разі зниження АТ на ранньому етапі після гострого ішемічного інсульту [1216, 1222–1228]. Складність також полягає в тому, що в РКВ були отримані докази щодо різних показників користі для пацієнтів із різними типами інсульту (лакунарний інсульт, інсульт унаслідок оклюзії великих судин, кардіоемболічний інсульт), віком і клінічними характеристиками (напр., попередня артеріальна гіпертензія або СН в анамнезі), ступенем спонтанних змін АТ протягом перших кількох годин після інсульту, розміром ураження внаслідок інфаркту та внутрішньочерепним тиском, тому користь і шкода антигіпертензивних втручань у деяких категоріях пацієнтів могли бути прихованими [1229]. Прагматичною рекомендацією може бути обережне й повільне зниження АТ (на 15% протягом 24 год після інсульту) у пацієнтів із помітно підвищеними значеннями САТ або ДАТ (тобто 220/120 мм рт. ст.) [1225, 1227, 1230] та утримання від антигіпертензивного лікування, якщо АТ становить < 220/120 мм рт. ст., протягом 72 год після інсульту, оскільки за таких обставин не було отримано узгоджених повідомлень про користь від зниження АТ [1227, 1231].

Пацієнти з гострим ішемічним інсультом, яким були або будуть проведені реперфузійні втручання, як-от внутрішньовенний тромболізис або механічна тромбектомія, є особливою категорією, оскільки в спостережних дослідженнях повідомлялося, що такі втручання підвищують ризик внутрішньомозкового крововиливу в разі помітно підвищеного рівня АТ [1232, 1233]. У таких пацієнтів АТ потрібно знижувати до < 180/105 мм рт. ст. принаймні протягом перших 24 год після тромболізису або тромбектомії [1234]. Потрібно підтримувати стабільність АТ за нижчих значень, оскільки за результатами мета-аналізу семи досліджень (5874 пацієнти) повідомлялося про підвищення частоти внутрішньочерепних крововиливів на 20% (і підвищення частоти гірших неврологічних наслідків на 12%) на кожні 10 мм рт. ст. підвищення АТ [1235]. З іншого боку, у таких пацієнтів не було виявлено жодної користі від зниження САТ до < 130 мм рт. ст. [1236, 1237] (рис. 19). У пацієнтів у стабільному стані, у яких артеріальна гіпертензія (≥ 140/90 мм рт. ст.) зберігається протягом понад 3 днів після гострого ішемічного інсульту, потрібно розглядати доцільність початку або поновлення лікування антигіпертензивними препаратами [1238].

Контроль АТ у пацієнтів із гострим інсультом

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Для уникнення прогресування гематоми в пацієнтів із геморагічним інсультом, у яких після появи симптомів минуло < 6 год, можна розглядати доцільність забезпечення рівня АТ < 140/90 мм рт. ст.	**II**	**B**
У пацієнтів із геморагічним інсультом, у яких після появи симптомів минуло > 6 год, САТ ≥ 220 мм рт. ст. можна обережно знижувати за допомогою в/в терапії до < 180 мм рт. ст. Якщо САТ становить < 220 мм рт. ст., повільне та помірне зниження АТ є більш пріоритетним варіантом, ніж інтенсивне зниження АТ до < 140/90 мм рт. ст.	**II**	**B**
У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які відповідають критеріям для проведення в/в тромболізису (ВВТ) або механічної тромбектомії (МТ), АТ можна обережно знижувати до рівня < 180/105 мм рт. ст. і підтримувати на такому рівні принаймні протягом перших 24 год після втручання.	**II**	**B**
У пацієнтів, які не відповідають критеріям для проведення ВВТ або МТ та мають АТ ≥ 220/120 мм рт. ст., на основі результатів клінічного оцінювання можна розглядати	**II**	**B**

доцільність медикаментозної терапії для зниження АТ на 15% протягом перших 24 год після виникнення симптомів інсульту.		
Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом не рекомендоване рутинне зниження АТ за допомогою антигіпертензивної терапії.	**III**	**A**

17.5.2 Ведення випадків підвищеного АТ у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі

У плацебо-контрольованих РКВ антигіпертензивного лікування в клінічно стабільних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АТ ≥ 140/90 мм рт. ст.) та інсультом або ТІА в анамнезі [1239, 1240] було виявлено, що зниження АТ знижує ризик повторного інсульту, а також серцево-судинних подій. Отже, початок або поновлення антигіпертензивної терапії через кілька днів після інсульту та після стабілізації клінічного стану або одразу після ТІА рекомендований для пацієнтів з артеріальною гіпертензією незалежно від того, чи отримували вони лікування раніше [1241]. У жодному плацебо-контрольованому випробуванні не досліджували, чи знижує антигіпертензивне лікування частоту повторних інсультів і серцево-судинних подій у пацієнтів з інсультом з анамнезі також у випадках, коли рівень АТ перебуває у високому нормальному діапазоні [1242] або є нижчим. Оптимальні цільові рівні АТ для запобігання повторним інсультам також не визначені, але узгодженим висновком кількох досліджень і метааналізів є те, що в межах діапазону САТ 120–140 мм рт. ст. що нижчим є досягнутий САТ, то нижчим є ризик повторного інсульту [466, 1242–1249]. Варто підкреслити, що такі результати переважно стосуються людей у середньому віком до 70 років, та що в контексті вторинної профілактики інсульту цільовий рівень АТ, до якого потрібно прагнути, варто визначати на основі функціонального статусу, наявності старечої астенії, когнітивних функцій і супутніх станів пацієнта. Першою та головною ціллю має бути зниження АТ до < 140/80 мм рт. ст., а потім — якщо це можливо та піддається клінічному контролю — досягнення рівня АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст., якщо такий рівень добре переноситься [1250]. Значень САТ < 120 мм рт. ст. потрібно уникати.

Профілактики інсульту досягали у великих РКВ за допомогою різних схем лікування. Однак результати РКВ, у яких порівнювали різні схеми лікування [625, 1251], та мета-аналізів [466, 583, 584, 1252] свідчать про те, що ББ є менш ефективними в профілактиці інсульту, ніж інші основні класи антигіпертензивних препаратів, хоча вони також забезпечували вагомий захист від інсульту в плацебо-контрольованих випробуваннях антигіпертензивного лікування [584, 625, 1251]. Фактори, що зумовлюють гірший цереброваскулярний захист, притаманний ББ, незрозумілі, оскільки бракує доказів того, що ББ чинять негативний вплив на головний мозок або порушують авторегуляцію мозкового кровообігу. У великому мета-аналізі РКВ не було виявлено значущої різниці в ризику інсульту в разі застосування ББ і блокаторів РАС або діуретиків, але ризик був вищим порівняно з ризиком у разі застосування БКК [625, 1251], що вказує на можливість дещо вищого антигіпертензивного ефекту БКК, до якого показник інцидентності інсульту може бути особливо чутливим [625, 1251, 1253, 1254]. У будь-якому випадку, з огляду на те, що найпоширенішою рецидивною подією після інсульту є повторний інсульт, а не інфаркт міокарда [1255–1257], розглядати ББ як пріоритетні препарати для антигіпертензивної терапії з метою вторинної профілактики інсульту не варто. За таких обставин ББ можна використовувати в складі комбінованого лікування з урахуванням конкретних показань і супутніх захворювань (таблиця 16).

17.5.3 Ведення випадків пацієнтів із когнітивною дисфункцією та деменцією

Протягом останніх 25 років інцидентність деменції значно зросла, переважно через збільшення показників старіння населення. Деменція частіше виникає в жінок, ніж у чоловіків, та є п’ятою за поширеністю причиною смерті у світі [1258]. Згідно з результатами кількох епідеміологічних і клінічних досліджень, артеріальна гіпертензія в середньому віці є предиктором погіршення когнітивної функції, хвороби Альцгеймера й судинної деменції в пацієнтів похилого віку [1258, 1259]. Крім того, довгостроковий кумулятивний показник АТ має незалежний зв’язок із подальшим погіршенням когнітивної функції та розвитком деменції в когнітивно здорових дорослих людей [312, 1260]. Патофізіологія когнітивних функцій у

пацієнтів з артеріальною гіпертензією пов'язана з ремоделюванням дрібних судин головного мозку, що призводить до субклінічних уражень білої речовини головного мозку, мікрокрововиливів і лакунарних інфарктів [1261]. Ригідність великих артерій і пульсовий тиск потоку крові сприяють розвитку захворювань дрібних судин головного мозку, що призводить до зниження кровообігу в конкретних ділянках мозку, пов'язаних із когнітивними функціями, як-от базальні ганглії та гіпокамп [308, 1262–1264]. Тому рутинне клінічне оцінювання пацієнтів з артеріальною гіпертензією має передбачати акцент на можливих когнітивних порушеннях, принаймні у пацієнтів віком від 65 років [300]. Докази позитивного впливу зниження АТ на погіршення когнітивної функції протягом багатьох років були суперечливими. Однак у нещодавньому мета-аналізі [1265] п'яти РКВ (28 008 пацієнтів) для оцінювання впливу лікування на розвиток деменції використовувалася багаторівнева логістична регресія зведених індивідуальних даних учасників. Протягом ПС, медіана тривалості якого становила 4,3 роки, антигіпертензивне лікування знижувало ризик розвитку деменції на 13% за середнього зниження САТ/ДАТ на 10/4 мм рт. ст. відповідно. Крім того, у кількох дослідженнях було виявлено, що суворий контроль АТ, тобто забезпечення рівня САТ < 130 мм рт. ст., знижує показники прогресування уражень білої речовини головного мозку та погіршення загальних когнітивних здібностей [471, 1266, 1267].

Питання про те, чи є певні антигіпертензивні препарати або стратегії більш ефективними, ніж інші, у запобіганні погіршенню когнітивної функції та деменції, усе ще залишається дискусійним. Результати кількох спостережних досліджень і дані міжнародних реєстрів свідчать про те, що БРА, ДГП-БКК і тіазидні/тіазидоподібні діуретики можуть бути більш ефективними, ніж ІАПФ, НДГП-БКК і ББ, у зниженні прогресування погіршення когнітивної функції та інцидентності деменції [1268, 1269]. Це припущення, схоже, підтверджують результати нещодавнього ретроспективного аналізу двох РКВ, а саме випробувань PreDIVA [1270] і SPRINT-MIND [1271]. В обох випробуваннях було виявлено, що в разі лікування БРА, ДГП-БКК та тіазидними/тіазидоподібними діуретиками частота розвитку когнітивних порушень була нижчою (–24%) порівняно з пацієнтами, що отримували лікування ІАПФ, НДГП-БКК та ББ. Необхідні подальші проспективні контрольовані випробування для підтвердження цих спостережень. Наявні наразі докази свідчать на користь рекомендації щодо антигіпертензивного лікування та забезпечення суворого контролю АТ у пізньому зрілому та старшому віці для зниження ризику погіршення когнітивної функції та деменції.

17.6 Судинні захворювання

17.6.1 Захворювання артерій нижніх кінцівок

ЗАНК часто є проявом більш поширеного атеросклерозу, особливо атеросклеротичного захворювання ниркових артерій. Дійсно, було виявлено зв'язок між ЗАНК та підвищеним ризиком численних несприятливих наслідків, зокрема ІХС, СН, аневризмою аорти та ХХН [1272], що означає, що пацієнти із ЗАНК мають високий або дуже високий серцево-судинний ризик [1273]. ЗАНК пов'язані з рівнем АТ. За даними великого реєстру первинної медичної допомоги Сполученого Королівства, пацієнти, у яких САТ на 20 мм рт. ст. перевищував звичайний САТ, мали на 63% вищий ризик розвитку ЗАНК [1272]. Сила цього зв'язку знижується з віком [1274]. Дотепер не було розроблено жодного РКВ різних цільових рівнів АТ конкретно для дослідження впливу антигіпертензивного лікування на події, пов'язані із ЗАНК, а також цільових рівнів АТ, до яких потрібно прагнути, та антигіпертензивних препаратів, які потрібно застосовувати. Утім, контроль АТ за допомогою антигіпертензивного лікування може бути рекомендований як важлива частина стратегії зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЗАНК та артеріальною гіпертензією [485] для підвищення поточного низького рівня контролю АТ, характерного для ЗАНК у клінічній практиці [1275]. Наявні докази й екстраполяція даних дослідження ALLHAT свідчать про те, що основні класи антигіпертензивних препаратів, зокрема діуретики, БКК і блокатори РАС, мають однакову ефективність у запобіганні виникненню подій, пов'язаних із ЗАНК [1276, 1277]. У межах терапії також застосовують ББ (які спочатку не були випробувані в дослідженні ALLHAT), оскільки, за результатами двох мета-аналізів, ці препарати не погіршували симптоми

переміжної кульгавості [1278, 1279]. У РКВ із застосуванням судинорозширювального бета-1-селективного ББ небівололу та бета-1-селективного ББ метопрололу, що не має судинорозширювальних властивостей, у пацієнтів зі стабільною кульгавістю [1280] обидва препарати переносилися добре, та відмінностей у якості життя, КПІ та відстані, яку пацієнт може пройти без кульгавості, виявлено не було. Отже, ББ залишаються одним із варіантів лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і ЗАНК, також і з огляду на частий зв'язок ЗАНК з ІХС. За наявності критичної ішемії кінцівок зниження АТ потрібно починати повільно для зниження ризику погіршення перебігу ішемії. У дослідженні ALLHAT рівень САТ під час лікування < 120 мм рт. ст. (і > 160 мм рт. ст.) був пов'язаний із вищим ризиком розвитку подій, пов'язаних із ЗАНК (госпіталізація, процедури, медичне лікування або смерть, пов'язані із ЗАНК), порівняно з рівнем САТ 120–129 мм рт. ст. Це також стосується низького ДАТ (< 60 мм рт. ст.) [1276]. Крім того, у великому випробуванні (EUCLID) [1281] рівень САТ > 125 мм рт. ст. був пов'язаний із підвищенням частоти основних серцево-судинних подій і подій, пов'язаних із ЗАНК; рівень САТ ≤ 125 мм рт. ст. супроводжувався підвищенням частоти основних серцево-судинних подій, але не подій, пов'язаних із ЗАНК; а рівень ДАТ взагалі не мав зв'язку з подіями, пов'язаними із ЗАНК. У пацієнтів із ЗАНК антигіпертензивне лікування має передбачати зміни способу життя, особливо відмову від куріння. Часто також необхідні застосування ліпідознижувальних препаратів та антитромботична терапія [1282, 1273].

17.6.2 Дилатація, аневризма та розшарування аорти

Артеріальна гіпертензія може бути пов'язана з помірною дилатацією кореня аорти [1283]. Якщо дилатація кореня аорти є більш значною або дилатація виходить за межі кореня аорти, потрібно шукати додаткову причину аортопатії. У всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дилатацією аорти, незалежно від того, чи пов'язана вона із синдромом Марфана або вадою двостулкового аортального клапана чи ні, потрібно контролювати АТ [1283]. У пацієнтів із синдромом Марфана профілактичне застосування БРА [1284] чи ББ [1285] було пов'язане зі зниженням частоти прогресування дилатації аорти або виникнення ускладнень порівняно з пацієнтами, що не отримували лікування. Обидва препарати мали подібну ефективність [1286], на відміну від лікування на основі лозартану в іншому дослідженні, що мало нейтральний ефект [1287]. За результатами нещодавнього мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів [1288], БРА знижували швидкість збільшення діаметру кореня аорти приблизно наполовину, та їхній ефект був подібним до ефекту ББ. Автори припустили, що комбінована терапія, яка містить як БРА, так і ББ, з моменту встановлення діагнозу забезпечить ще більше зниження швидкості збільшення аорти, ніж будь-яке окреме лікування. Очікується, що тривале підтримання такої терапії протягом кількох років призведе до відтермінування потреби в операції на аорті. Антигіпертензивна медикаментозна терапія, націлена на досягнення добового САТ < 130 мм рт. ст., була рекомендована раніше й досі видається обґрунтованою ціллю лікування [1289], хоча й не є чітко встановленою на основі результатів РКВ. Наразі бракує доказів ефективності антигіпертензивного лікування пацієнтів із захворюваннями аорти іншої етіології.

Артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику розшарування аорти [1290], та за таких обставин необхідно негайно розпочинати лікування антигіпертензивними препаратами. АТ потрібно знижувати принаймні до рівня < 130/80 мм рт. ст. [1283]; нижчі значення, напр., САТ приблизно 110 мм рт. ст. [1289], потрібно підтримувати в гострому періоді та, можливо, за умови достатньої переносимості, у хронічному періоді. У великому ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Тайвані [1291], що охоплювало майже 7000 пацієнтів із розшаруванням аорти, застосування ББ, ІАПФ або БРА після виписки з лікарні було пов'язане з довгостроковим зниженням смертності.

Артеріальна гіпертензія також є фактором ризику аневризми черевної аорти. Результати деяких досліджень свідчать про те, що особливу увагу потрібно приділяти підвищенню ДАТ [1274]. У мета-аналізі, що охоплював понад 15 000 пацієнтів, які перебували під наглядом у зв'язку з аневризмою черевної аорти [1292], повідомлялося, що показники АТ не впливали на швидкість прогресування аневризми, але вищий середній рівень АТ або пульсового тиску були

пов’язані з вищою частотою розриву аневризми. Дані щодо ефекту антигіпертензивного лікування не є однозначними. Застосування антигіпертензивних препаратів, зокрема ІАПФ, БРА, БКК та ББ, на додаток до статинів і антитромботичних препаратів, супроводжувалося зниженням показника 5-річної смертності від усіх причин у пацієнтів з аневризмою черевної аорти [1293]. У мета-аналізі, який охоплював 10 РКВ (2045 пацієнтів) за участю пацієнтів із безсимптомним перебігом аневризми черевної аорти, нещодавно було виявлено, що антигіпертензивні препарати не зменшують швидкість росту аневризми або частоту пов’язаних із нею клінічних подій [1294]. Через обмеження в розмірі вибірки та частоті подій не можна виключати невеликий захисний ефект. Попри те, що в п’яти когортних дослідженнях піднімали питання про можливість позитивного впливу ББ на швидкість росту аневризми черевної аорти, він не був підтверджений у трьох РКВ, у яких застосовували ББ [1295]. Аналогічно, в іншому спостережному дослідженні було виявлено, що ці препарати мають лише граничний ефект [1297], хоча в дослідженні типу «випадок — контроль» був виявлений позитивний ефект ІАПФ на зниження ризику розриву черевної аорти [1296]. Утім, здається доцільним зниження хронічно підвищеного АТ у людей з аневризмою черевної аорти без пріоритизації жодного препарату та з дотриманням загальних рекомендованих цільових значень АТ для антигіпертензивного лікування.

18. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

18.1. Епідеміологія та класифікація ризиків

Артеріальна гіпертензія є поширеною в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та набагато більш поширеною в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Цукровий діабет 1-го типу розвивається переважно в дітей, підлітків і людей віком до 30 років і характеризується вищою превалентністю артеріальної гіпертензії, ніж у людей без цукрового діабету або в загальній популяції відповідного віку. Превалентність артеріальної гіпертензії варіюється в різних дослідженнях; у проведеному раніше великому датському популяційному дослідженні повідомлявся показник, що становив приблизно 15% пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу [1298, 1299]. Подібні показники були виявлені в дослідженні за участю більше ніж 3000 пацієнтів із 16 європейських країн [1300]. Причиною артеріальної гіпертензії вважається діабетична нефропатія (зазвичай документується на основі підвищеного показника екскреції білка із сечею), хоча в деяких пацієнтів (часто зі значно обтяженим сімейним анамнезом щодо артеріальної гіпертензії) може розвиватися підвищення АТ за відсутності проявлених захворювань нирок [1299]. Артеріальна гіпертензія супроводжується типовими для неї ГУОМ та ускладненнями, тому потрібно проводити антигіпертензивне лікування. Лікування потрібно проводити відповідно до широкої доказової бази, зібраної переважно в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, щодо порогового рівня АТ для лікування (≥ 140/90 мм рт. ст.), цільового рівня АТ (< 130/80 мм рт. ст.) та стратегій медикаментозного лікування, тобто використання комбінацій препаратів із п’яти основних класів, зокрема блокатора РАС [1301]. Артеріальна гіпертензія є поширеною в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, зважаючи на її превалентність: через кілька років від початку захворювання артеріальну гіпертензію має більшість пацієнтів із цукровим діабетом. За оцінками, цей зв’язок посилюватиметься в майбутньому через поступове старіння населення світу та несприятливий вплив сучасного способу життя. Превалентність цукрового діабету 2-го типу стрімко зростає в країнах із високим рівнем доходу, а в країнах із низьким рівнем доходу таке зростання є ще більш вираженим [37]. Однак зв’язок між цукровим діабетом 2-го типу й артеріальною гіпертензією також зумовлений типовими причинно-наслідковими зв’язками та двосторонніми впливами, як-от стимулювання СНС інсуліном та підвищення інсулінорезистентності й рівня інсуліну в сироватці крові внаслідок активації СНС [1302, 1303]. Цим можна пояснити кількісний зв’язок між превалентністю цукрового діабету 2-го типу та показниками АТ серед населення [1304]. Також було визнано, що в пацієнтів із цукровим діабетом артеріальна гіпертензія зазвичай має характеристики, які відрізняються від характеристик артеріальної гіпертензії в пацієнтів без цукрового діабету. Найпоширенішими характеристиками є більше зростання САТ, вищий пульсовий тиск, вища варіабельність АТ, недостатнє нічне зниження АТ, чутливість до солі,

тенденція до гіперкаліємії та ортостатичної гіпотензії, особливо зі збільшенням тривалості захворювання на цукровий діабет [1305]. Крім того, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу превалентність МАГ є значно вищою, ніж у загальній популяції [1306]. Насамкінець, діабет 2-го типу пов'язаний із вищою частотою резистентної артеріальної гіпертензії та визнаний одним із найважливіших факторів, що можуть ускладнювати досягнення контролю АТ [538]. Наявність цукрового діабету в пацієнтів з артеріальною гіпертензією має важливий вплив на серцево-судинний ризик як такий, незалежно від наявності супутніх ГУОМ, ССЗ або ХХН. До групи помірного ризику належать лише ті пацієнти із цукровим діабетом, захворювання яких є в належний спосіб контрольованим і нетривалим (із яким вони живуть менше ніж 10 років), за умови відсутності в них ознак ГУОМ і додаткових факторів серцево-судинного ризику [33]. В іншому випадку пацієнтів із цукровим діабетом відносять до групи високого або навіть дуже високого серцево-судинного ризику за наявності діагностованих ССЗ або ХХН на пізніх стадіях. Отже, пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом є кандидатами на негайний початок антигіпертензивного медикаментозного лікування разом зі втручаннями зі зміни способу життя.

18.2 Користь зниження АТ

Переконливі докази підтверджують користь зниження АТ у людей з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу для зниження частоти макросудинних подій і смертності, а також для запобігання мікросудинним ускладненням, як-от нефропатія та ретинопатія [1307–1309]. Однак захисний ефект антигіпертензивної терапії проти всіх мікросудинних ускладнень, пов'язаних із цукровим діабетом, наприклад, потенційний захисний ефект зниження АТ на вегетативну дисфункцію, пов'язану з цукровим діабетом, є незрозумілим. Рекомендовані втручання зі зміни способу життя (див. розділ 7) для зниження АТ мають дуже важливе значення для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Особливий акцент потрібно робити на втручання, націлені на зниження надмірної ваги й ожиріння, які покращують рівень глюкози в крові та дисметаболічний профіль. Фармакологічне лікування потрібно розпочинати, коли САТ становить ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ становить ≥ 90 мм рт. ст., із метою досягнення, за умови хорошої переносимості, рівня АТ < 130/80 мм рт. ст., який, як було встановлено в мета-аналізах РКВ, забезпечує додатковий захист порівняно з вищими значеннями АТ, зокрема, від інсульту [1308, 1309]. На користь цільового рівня САТ < 130 мм рт. ст. свідчать також результати випробування ACCORD, у якому було виявлено, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу значення САТ під час лікування приблизно 122 мм рт. ст. були пов'язані із чітким зниженням ризику інсульту порівняно зі значеннями САТ під час лікування в діапазоні 130–139 мм рт. ст. [1310]. У випробуванні ACCORD інтенсивне зниження САТ не супроводжувалося зниженням частоти досягнення комбінованої кінцевої точки, що складається із серцево-судинних подій і смертності від усіх причин, але пізніше було визнано, що такий висновок, імовірно, був зумовлений викривленням результатів, пов'язаним із факторіальним дизайном випробування [1310]. Після врахування негативного впливу супутнього інтенсивного зниження рівня глюкози в крові користь інтенсивного зниження АТ поширилася на композитні кінцеві точки серцево-судинних наслідків [1142]. Хоча дані нещодавніх досліджень свідчать на користь цільового рівня САТ < 120 мм рт. ст. [1310, 1311], інші спостереження не підтримують такі найнижчі цільові рівні АТ [466, 559, 1308, 1312]. Цими настановами рекомендовано проводити антигіпертензивне лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу для досягнення рівня САТ < 130 мм рт. ст., але не < 120 мм рт. ст. Ця рекомендація поширюється на досягнення рівня ДАТ < 80 мм рт. ст., але не менше ніж 70 мм рт. ст. [1311]. Цікаво, що у випробуванні ONTARGET підвищений ризик подій спостерігався за значень ДАТ дещо < 70 мм рт. ст. [538], але в іншому дослідженні було виявлено, що вплив інтенсивного зниження АТ не залежав від вихідного значення ДАТ; це свідчить про те, що низький вихідний рівень ДАТ не має бути перешкодою для досягнення оптимального цільового рівня САТ [1313]. Якщо цільового рівня АТ < 130/80 мм рт. ст. не вдається досягнути, або якщо він погано переноситься, підтримання АТ в межах діапазону

130–139/80–89 мм рт. ст. гарантує значний ступінь захисту порівняно зі значеннями АТ 140/90 мм рт. ст. [183, 1314].

8.3 Антигіпертензивне медикаментозне лікування

Загально рекомендована стратегія антигіпертензивного медикаментозного лікування (див. розділ 11), тобто початок лікування з подвійної комбінованої терапії та використання комбінацій препаратів у більшості пацієнтів, особливо актуальна для пацієнтів із цукровим діабетом з огляду на труднощі в досягненні контролю АТ у пацієнтів із цукровим діабетом і важливість досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком [184]. Однак інтенсивність лікування потрібно визначати з урахуванням важливості мінімізації таких незручностей, як ортостатична гіпотензія, особливо в пацієнтів похилого віку та з тривалим цукровим діабетом, а також можлива вегетативна дисфункція. Доведено, що всі основні класи антигіпертензивних препаратів знижують ризик серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [1315]. Лікування має містити блокатор РАС, оскільки результати РКВ, зосереджених на наслідках, вказують на те, що блокатори РАС є більш ефективними в запобіганні виникненню та прогресуванню ускладнень цукрового діабету з боку нирок, ніж інші основні антигіпертензивні препарати, на основі результатів кількісного оцінювання таких показників: зниження інцидентності нових випадків мікроальбумінурії, зменшення екскреції білка в пацієнтів із протеїнурією, сповільнення зниження ШКФ у разі діабетичної і недіабетичної нефропатії та запобігання ТСНН [1316].

Найсучасніші антидіабетичні препарати, а саме ІНЗКТГ2 та АР ГПП-1, знижують частоту макро- і мікросудинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [1317]. На додаток до контролю рівня глюкози, ІНЗКТГ2 продемонстрували виражений захисний ефект проти СН (див. розділ 17.2) та наслідків із боку нирок (див. розділ 19) [1318], а АР ГПП-1 призводили до зниження частоти серцево-судинних подій та значної втрати ваги [1319–1321]. Застосування цих препаратів рекомендоване настановами ЄТК/EASD як перший крок лікування пацієнтів із цукровим діабетом і серцево-судинними подіями в анамнезі, ГУОМ або кількома факторами ризику [1322]. Важливим додатковим аспектом дії цих препаратів є те, що вони можуть знижувати рівень АТ за результатами офісного вимірювання і АМАТ на кілька мм рт. ст. [1319, 1323, 1324], навіть якщо пацієнти із цукровим діабетом отримують комплексне лікування антигіпертензивними препаратами [183]. Отже, обидва класи препаратів можуть допомогти покращити контроль АТ, що є особливо складним завданням за наявності цукрового діабету [184]. Водночас із тим, що захисні ефекти ІНЗКТГ2 проти СН і наслідків із боку нирок були чітко задокументовані, ступінь захисту серця і нирок, який забезпечують АР ГПП-1 у пацієнтів із цукровим діабетом, є менш консолідованим [758]. Також було доведено, що новий нестероїдний АМР фінеренон забезпечує захист серця і нирок у пацієнтів із діабетичною нефропатією (див. розділ 19.1.4). У такому контексті фінеренон викликав невелике, але значуще зниження АТ [582].

Стратегії лікування пацієнтів із цукровим діабетом

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Потрібно здійснювати моніторинг рівня АТ для виявлення артеріальної гіпертензії у всіх пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки вона є частим супутнім захворюванням, пов’язаним із підвищенням серцево-судинного ризику та ризику подій із боку нирок.	**I**	**A**
Недостатнє нічне зниження АТ або підвищений нічний АТ є частими явищами в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які потрібно моніторувати за допомогою АМАТ або ДМАТ.	**I**	**B**
Антигіпертензивне лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу рекомендоване для захисту від макро- і мікросудинних ускладнень.	**I**	**A**
Негайні втручання зі зміни способу життя та антигіпертензивне медикаментозне лікування рекомендовані людям із цукровим діабетом 2-го типу, якщо офісний САТ ≥ 140 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	**I**	**A**

Стратегії медикаментозного лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу мають бути такими самими, як і для пацієнтів без цукрового діабету, а основною ціллю має бути зниження АТ до рівня < 130/80 мм рт. ст.	**I**	**A**
ІНЗКТГ2 рекомендовані для зниження частоти подій із боку серця і нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.	**I**	**A**
Нестероїдний АМР фінеренон можна застосовувати в пацієнтів із діабетичною ХХН і помірною та тяжкою альбумінурією з огляду на його нефрозахисні та кардіозахисні властивості.	**I**	**A**
Дані про потенційну користь комбінації ІНЗКТГ2 та фінеренону обмежені.	**II**	**C**

19. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА НИРКИ

Артеріальна гіпертензія є потужним незалежним фактором ризику розвитку ХХН та прогресування ХХН до термінальної стадії ниркові недостатності (ТСНН) [1325, 1326]. Гіпертензивна нефропатія як така є найпоширенішою відомою причиною ТСНН після діабетичної нефропатії [1327, 1328]. Діагностика дисфункції нирок, спричиненої артеріальною гіпертензією, ґрунтується на двох компонентах: (і) оцінюванні рівня функції нирок за допомогою розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Групи співробітництва з питань епідеміології хронічної хвороби нирок (CKD-EPI) 2009 р. [290]; та (іі) виявленні ураження нирок за допомогою співвідношення альбумін/креатинін у сечі (САКС), виміряного у випадковій разовій порції сечі (переважно ранкової); рШКФ і САКС є і незалежними, й адитивними предикторами підвищеного ризику прогресування ХХН і підвищеного серцево-судинного ризику [1329–1331]. Щоб підкреслити пов'язаний із нею ризик, альбумінурію на сьогодні поділяють на: (а) нормальну/незначно підвищену, САК < 30 мг/г (попередня назва — нормоальбумінурія); (б) помірно підвищену, САК 30–300 мг/г (попередня назва — мікроальбумінурія); та (в) значно підвищену, САК > 300 мг/г (попередня назва — макроальбумінурія). ХХН діагностують у будь-якої людини з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2 за будь-якого рівня альбумінурії або САК > 30 мг/г за будь-якого рівня рШКФ, що зберігається протягом понад 3 місяців. Рівні креатиніну в сироватці крові, рШКФ та САК потрібно документувати у всіх пацієнтів у межах початкового обстеження на наявність артеріальної гіпертензії за наявності діагностованої ХХН та надалі проводити повторне оцінювання цих показників щороку. Негативний результат аналізу сечі за допомогою тест-смужки не виключає наявності альбумінурії, оскільки він не може виявляти рівень САК у нижньому діапазоні [296]. Однак аналіз сечі за допомогою тест-смужки може стати джерелом інформації про інші ознаки ураження нирок (напр., мікрогематурію, активний осад сечі), тому його потрібно проводити принаймні в межах початкового обстеження. Значення візуалізаційних досліджень нирок, зокрема УЗД нирок із доплерографією, обговорене в розділі 5.5.3.

19.1 Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ХХН

Високий рівень АТ наразі є найпоширенішим фактором прогресування ХХН, який піддається коригуванню [1332]. Істинно резистентна артеріальна гіпертензія, підвищений нічний АТ і МАГ є поширеними станами в пацієнтів із ХХН, що пов'язані з нижчою рШКФ, вищими рівнями альбумінурії та ГУОМ [1325, 1333–1336]. У пацієнтів із ХХН дія деяких ниркових механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, є надмірною. До них належать підвищена чутливість до натрію, затримка натрію/води, активація РАС і СНС, порушення ендотелій-залежної вазодилатації та інші [1326, 1337]. Ускладнення, характерні лише для ХХН, як-от вторинний гіперпаратиреоз і підвищення кальцієво-фосфорного добутку, що призводять до ригідності артерій, підвищення превалентності ОАС та застосування специфічних препаратів, як-от еритропоетини, глюкокортикоїди або інгібітори кальциневрину, також можуть сприяти підвищенню АТ на пізніх стадіях ХХН [1338, 1339].

19.1.1 Цільові рівні АТ для лікування

Наявні докази свідчать про те, що зниження АТ за допомогою будь-якого з типів основних класів антигіпертензивних препаратів може забезпечувати подібний захист від основних серцево-судинних подій (інсульт, інфаркт міокарда або смерть від ССЗ) та смерті від

усіх причин у пацієнтів із ХХН [1340]. Проте вже протягом понад десяти років точаться серйозні дискусії щодо найкращих цільових рівнів АТ (які забезпечують найбільший захист) у пацієнтів із ХХН, зокрема ХХН із супутнім цукровим діабетом [1341, 1342]. Дані проведених раніше спостережних досліджень вказують на зв'язок між рівнем АТ і ризиком розвитку ТСНН, починаючи з рівня САТ > 120 мм рт. ст. [1325]. Новіші дані, отримані в пацієнтів із ХХН у Китаї, які не отримували антигіпертензивної терапії, та за якими здійснювалося проспективне ПС протягом 5 років, вказують на те, що рівень АТ > 130/90 мм рт. ст. пов'язаний із достовірно підвищеним ризиком наслідків із боку серцево-судинної системи й нирок [1343]. Однак наразі бракує доказової бази з досліджень щодо цільового рівня АТ у відповідь на лікування ХХН, що забезпечує найбільший захист. Поточні докази отримані переважно у двох випробуваннях у контексті недіабетичної ХХН, у яких пацієнтів рандомізували для забезпечення різних рівнів або діапазонів середнього АТ та вивчали наслідки такого лікування з боку нирок. У дослідженні MDRD не було виявлено значущих відмінностей у прогнозованому зниженні рШКФ протягом 3 років та ризику розвитку ТСНН і смерті між групами з низьким і звичайним цільовими рівнями АТ [1344]. Однак у межах аналізів за вихідним рівнем протеїнурії було виявлено, що серед пацієнтів із протеїнурією > 1 г/добу, які були рандомізовані до групи із низьким цільовим рівнем АТ, спостерігалося зниження показників екскреції білка та повільніше зниження ШКФ із часом порівняно з групою пацієнтів зі звичайним цільовим рівнем АТ [1345]. Аналогічно, у дослідженні AASK не було виявлено різниці в результатах між групами з різними цільовими рівнями АТ у загальній популяції [1346]; однак нижчий рівень АТ був пов'язаний із кращими наслідками для нирок у невеликій підгрупі пацієнтів із протеїнурією > 1 г/добу [1347]. У межах подальших аналізів даних досліджень MDRD і AASK періоди рандомізованих випробувань поєднували з подальшими спостережними етапами у форматі ПС. За результатами довгострокового аналізу даних дослідження MDRD, рандомізація до групи з нижчим цільовим рівнем АТ супроводжувалася зниженням ризику розвитку ТСНН або досягнення композитної кінцевої точки, яка охоплювала ТСНН і смерть, що знову ж таки було зумовлено переважно позитивним впливом на пацієнтів із вихідним рівнем протеїнурії > 1 г/добу. За результатами аналізу довгострокового ПС у межах дослідження AASK, різниці між групами лікування в розрізі ризику подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, розвитку ТСНН або смерті виявлено не було. Утім, нижчий цільовий рівень АТ мав позитивний вплив на пацієнтів із САК > 0,22 г/г (що приблизно дорівнює протеїнурії 0,25–0,3 г/добу) [1348]. У нещодавньому аналізі, у якому ці дослідження були об'єднані (1907 пацієнтів, медіана тривалості ПС — 14,9 років), було виявлено, що нижчий цільовий рівень АТ був пов'язаний зі значущим зниженням ризиків розвитку ТСНН і смертності в загальній популяції; цей результат був переважно зумовлений ефектом у пацієнтів із САКС > 0,44 г/г [1347]. Отже, сталість зниження АТ та ступінь протеїнурії є основними детермінантами захисту нирок у пацієнтів із недіабетичною ХХН.

Результати дослідження SPRINT не дуже релевантні для розгляду питання, про яке йшлося вище. У дослідженні SPRINT 9361 пацієнт з артеріальною гіпертензією та підвищеним серцево-судинним ризиком був рандомізований для отримання інтенсивного (САТ < 120 мм рт. ст.) або стандартного лікування (САТ < 140 мм рт. ст.) [97]. Приблизно 28% мали ХХН із рШКФ 20–60 мл/хв/1,73 м2, але дуже мало пацієнтів мали протеїнурію, оскільки пацієнти з рівнем протеїнурії > 1 г/добу або > 1 г/г були виключені. Цукровий діабет, який є найпоширенішою причиною розвитку ТСНН, або інсульт в анамнезі також були критеріями виключення. Загалом у випробуванні частота досягнення первинної композитної кінцевої точки щодо наслідків (серцево-судинні події, а також смертність від ССЗ і загальна смертність) була достовірно нижчою в групі пацієнтів, що отримували інтенсивне лікування, але наслідки для нирок у двох групах із різними цільовими рівнями АТ не відрізнялися. У субаналізі субпопуляції пацієнтів із ХХН у дослідженні SPRINT [1349] не було виявлено різниці між групами в розрізі первинної кінцевої точки щодо наслідків або попередньо визначених наслідків із боку нирок, але було виявлено, що загальна смертність була нижчою в групі інтенсивної антигіпертензивної терапії. Усі наведені вище результати потрібно тлумачити з

обережністю, оскільки випробування SPRINT не було націлене на вивчення наслідків для нирок, яких у випробуванні було виявлено дуже мало (15 і 16 у двох групах), та не було достатньо потужним для цієї цілі. Отже, рекомендацію щодо зниження САТ до < 120 мм рт. ст. у пацієнтів із ХХН надати не можна.

Бракує прямих доказів для відповіді на питання про оптимальний цільовий рівень АТ у пацієнтів із ХХН і цукровим діабетом 2-го типу. Дані старіших досліджень, зокрема UKPDS38 [1350] і субаналізу даних учасників із цукровим діабетом у випробуванні HOT [1351], надали уявлення про цільовий рівень ДАТ, оскільки в них пацієнтів рандомізували для забезпечення різних рівнів ДАТ під час лікування. У випробуванні ACCORD-BP пацієнти з високим ризиком та цукровим діабетом 2-го типу були рандомізовані для забезпечення цільового рівня САТ < 120 або < 140 мм рт. ст. [1352]. Окрім того, що в дослідженні ACCORD-BP не було виявлено різниці в первинному результаті між групами (можливо, через взаємодію з іншими групами у випробуванні з факторіальним дизайном) (див. розділ 18.2) [1341], до нього не залучали пацієнтів із рівнем креатиніну в сироватці крові > 1,5 мг/дл, а отже, воно надає дуже обмежене уявлення про оптимальний цільовий рівень АТ у пацієнтів із ХХН і цукровим діабетом. У ретроспективному аналізі дослідження RENAAL було виявлено, що вихідний рівень САТ 140–159 мм рт. ст. підвищував ризик розвитку ТСНН або смерті на 38% порівняно з рівнем САТ < 130 мм рт. ст. [1353]. У ретроспективному аналізі дослідження IDNT було виявлено, що рівень САТ > 149 мм рт. ст. пов'язаний із підвищенням ризику подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або розвитку ТСНН у 2,2 рази порівняно з рівнем САТ < 134 мм рт. ст. До того ж, поступове зниження САТ до 120 мм рт. ст. покращувало показники стану нирок і виживаності пацієнтів, але в разі зниженні САТ до рівня менше ніж 120 мм рт. ст. зростав показник смертності від усіх причин [1354]. Насамкінець, попри неоднорідність охоплюваних ним досліджень [1341], у нещодавньому мета-аналізі досліджень за участю пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадій було виявлено, що зниження САТ на 16 мм рт. ст. і досягнення абсолютного рівня САТ 132 мм рт. ст. сприяло зниженню смертності, а користь досягнення значень САТ < 125 мм рт. ст. була незначущою [1355]. У нещодавньому об'єднаному аналізі чотирьох РКВ (AASK, ACCORD, MDRD і SPRINT) було виявлено, що смертність від усіх причин має тенденцію до зниження в разі проведення інтенсивного лікування (АТ < 130 мм рт. ст.), але такий висновок не був статистично значущим (відношення ризиків 0,87, 95%-й ДІ 0,69–1,08, *P*=0,21). Однак після виключення пацієнтів із вищою ШКФ і пацієнтів, у яких було вжито інтенсивних заходів із глікемічного контролю, зниження АТ до < 130 мм рт. ст. призводило до зниження смертності від усіх причин (відношення ризиків 0,79, 95%-й ДІ 0,63–1,00, *P*=0,048) порівняно зі стандартним цільовим рівнем АТ < 140 мм рт. ст. [1356].

З огляду на ці значною мірою непрямі висновки та те, що, принаймні після розвитку протеїнурії, прогресування ураження нирок, як правило, має однаковий перебіг у різних ситуаціях, можна припустити, що: (і) цільовий рівень АТ для пацієнтів із недіабетичною ХХН із протеїнурією застосовується також до пацієнтів із діабетичною нефропатією з протеїнурією; (іі) в обох категоріях пацієнтів цільовий рівень САТ < 130 мм рт. ст. і ДАТ < 80 мм рт. ст., якщо він добре переноситься, може бути пов'язаний із захистом від прогресування ХХН за наявності альбумінурії > 30 мг/г. Подібний цільовий рівень може бути пов'язаний зі зниженням смертності в більшості пацієнтів із ХХН. Рекомендований ретельний моніторинг рШКФ, особливо в пацієнтів із ХХН на пізніх 4-й і 5-й стадіях, оскільки можливе подальше функціональне, але оборотне зниження ШКФ на тлі нижчого рівня АТ.

Рівень офісного САТ < 120 мм рт. ст. і ДАТ < 70 мм рт. ст. не можна рекомендувати через брак відповідних доказів. Утім, у цих настановах визнано, що такі рекомендації мають низку обмежень: (і) жодне з випробувань, у яких порівнювали різні цільові рівні АТ, не передбачало залучення пацієнтів із цукровим діабетом та ХХН, тому наявні докази не можуть бути легко екстрапольовані на цю підгрупу населення; (іі) у випробуваннях MDRD та AASK учасники були рандомізовані для забезпечення різних середніх рівнів АТ, тому їхні результати не можна легко екстраполювати на значення САТ і ДАТ; (ііі) до випробувань MDRD та AASK були залучені пацієнти порівняно молодого віку (середній вік — 51,7 і 54,6 роки відповідно), а отже,

їхні результати не можна легко екстраполювати на пацієнтів старшого віку з ХХН; (iv) навіть в аналізах даних довгострокових спостережень переваги, пов'язані зі зниженням цільових рівнів АТ, були очевидними переважно в пацієнтів із протеїнурією.

19.1.2 Антигіпертензивне медикаментозне лікування

Люди з ХХН потребують втручань зі зміни способу життя, як зазначено в розділі 7, з особливим акцентом на обмеженні споживання солі, оскільки дієта з низьким вмістом натрію знижує екскрецію білка в разі ХХН із протеїнурією [1357]. Для досягнення рекомендованих цільових рівнів АТ пацієнтам із ХХН зазвичай необхідна комбінована терапія, яка має складатися з блокатора РАС із БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком, якщо рШКФ становить ≥ 45 мл/хв/1,73 м^2 (ХХН стадії 3а). У пацієнтів зі значеннями рШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м^2 тіазидні/тіазидоподібні діуретики, як правило, потребують заміни на петльові, а в пацієнтів зі значеннями рШКФ від 30 до 45 мл/хв/1,73 м^2 перехід від лікування тіазидними/тіазидоподібними діуретиками до застосування петльових діуретиків має бути індивідуалізованим. У клінічних випробуваннях за участю людей із діабетичною [1358–1361] та недіабетичною ХХН [1346, 1362, 1363] було встановлено, що ІАПФ або БРА є препаратами першого вибору для пацієнтів із ХХН та артеріальною гіпертензією, особливо з альбумінурією помірного чи тяжкого ступеня, у яких, як було виявлено, ці препарати зменшують протеїнурію, швидкість зниження ШКФ і ризик подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або прогресування захворювання до ТСНН. ІАПФ або БРА потрібно призначати в максимальних переносимих дозах для досягнення оптимального захисту нирок, причому потрібно уникати подвійної комбінації блокаторів РАС, оскільки два випробування були достроково припинені внаслідок підвищеного ризику виникнення несприятливих подій у разі застосування комбінованої терапії ІАПФ/БРА [561, 1364]. У людей із нормоальбумінурією, які мають артеріальну гіпертензію, ІАПФ або БРА можуть затримувати прогресування до значно підвищеної альбумінурії порівняно з плацебо [1365], але бракує доказів того, чи призводять ці препарати до кращого збереження функції нирок порівняно з іншими основними класами антигіпертензивних препаратів у популяції людей із нормоальбумінурією [1366] (рис. 20).

Дійсно, у нещодавньому відкритому випробуванні, у якому пацієнти з рШКФ були рандомізовані для припинення або продовження терапії інгібіторами РАС, припинення терапії не було пов'язане зі значущою різницею в довгостроковому зниженні рШКФ між групами [1367].

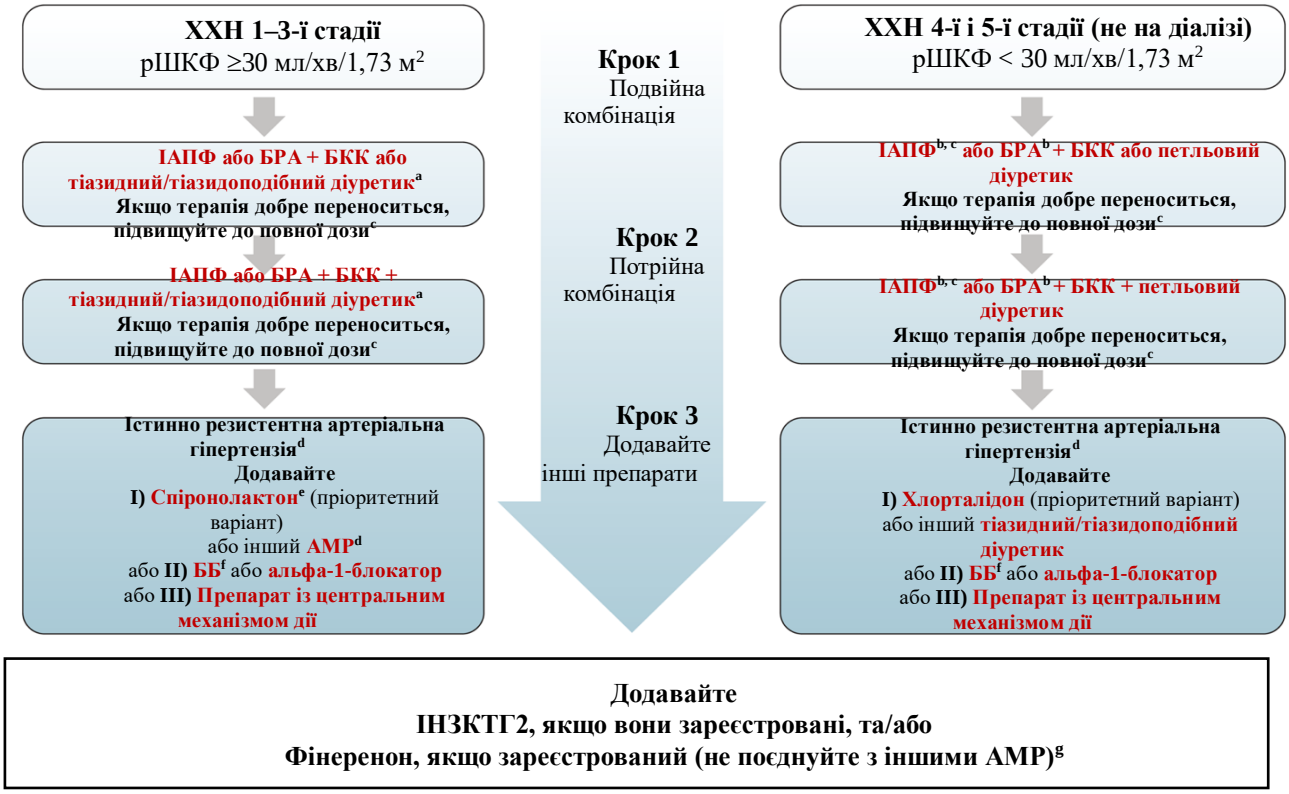


РИСУНОК 20. Антигіпертензивна терапія для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ХХН. (a) Перехід від тіазидного/тіазидоподібного діуретика до петльового діуретика в пацієнтів із рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² має бути індивідуалізованим. (b) Починайте застосування з обережністю з низьких доз. (c) Перевіряйте пацієнтів на наявність потреби в коригуванні дози відповідно до статусу порушення функції нирок у разі застосування препаратів, що мають відповідну швидкість екскреції із сечею. (d) У разі САТ ≥140 мм рт. ст. або ДАТ ≥90 мм рт. ст. за умови, що: застосовувалися максимальні рекомендовані та переносимі дози потрійної комбінації, що містить блокатор РАС (ІАПФ або БРА), БКК та тіазидний/тіазидоподібний діуретик, належний контроль АТ підтверджений АМАТ або ДМАТ, якщо АМАТ провести неможливо, виключені різні причини псевдорезистентної артеріальної гіпертензії (особливо низька прихильність до лікування) та вторинної артеріальної гіпертензії (див. розділ 12). (e) Застосовуйте з обережністю, якщо рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² або рівень калію в сироватці крові > 4,5 ммоль/л. (f) Потрібно застосовувати на будь-якому кроці як МТВН або розглядати доцільність застосування за деяких інших станів (таблиця 16). (g) ІНЗКТГ2 та фінеренон потрібно застосовувати, якщо вони зареєстровані для лікування ХХН.

19.1.3 Особливі виклики для терапії

ХХН створює кілька додаткових складних проблем для лікування. По-перше, судинорозширювальний ефект ІАПФ або БРА на еферентні артеріоли призводить до зниження внутрішньоклубочкового тиску. Це часто супроводжується зниженням рШКФ, у середньому на 10–15% протягом перших тижнів лікування. Подібний ефект може спостерігатися в разі значного зниження АТ за допомогою будь-якого антигіпертензивного препарату. Тому на початку лікування важливо проводити повторний моніторинг рШКФ (а також рівнів електролітів у сироватці крові, див. нижче) протягом перших 4–8 тижнів лікування (залежно від функції нирок на вихідному етапі). Клініцистів не має насторожувати таке раннє зниження ШКФ, але якщо зниження ШКФ продовжується або стає сильнішим (> 30%), потрібно припинити застосування блокатора РАС та обстежити пацієнта на наявність реноваскулярного захворювання. По-друге, у разі застосування блокаторів РАС у пацієнтів із ХХН ще більше підвищується ризик гіперкаліємії [1368]. Нові випадки гіперкаліємії пов’язані з підвищеною

смертністю [1369] та є найчастішою причиною зниження дози чи припинення застосування ІАПФ або БРА в пацієнтів із ХХН [1370, 1371]. Однак, за результатами масштабних опитувань, зниження дози або припинення застосування блокаторів РАС пов'язані з підвищенням ризику серцево-судинних подій [1372–1374], тому їх потрібно уникати.

Доведено, що нові засоби, що зв'язують калій (патиромер і циклосилікат натрію-цирконію), нормалізують підвищений рівень калію в сироватці крові, постійно підтримують нормальний рівень калію в сироватці крові у пацієнтів із ХХН, які отримували ІАПФ, БРА або спіронолактон, та мають хорошу переносимість [1375, 1376]. Такі засоби можна використовувати для підтримання рівня калію в сироватці крові < 5,5 ммоль/л у пацієнтів із ХХН [1377, 1378]. У більшості пацієнтів із ХХН цільового рівня контролю АТ не буде досягнуто за допомогою монотерапії ІАПФ або БРА; до схеми лікування майже завжди потрібно додавати ДГП-БКК або діуретик, а найчастіше — обидва препарати [1379, 1380]. ДГП-БКК можуть підвищувати ступінь протеїнурії в разі їх застосування без блокатора РАС у пацієнтів із ХХН із протеїнурією [1361, 1381]. Утім, у загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією, більшість із яких не мають альбумінурії або мають альбумінурію легкого ступеня, ДГП-БКК мають ефекти на наслідки для нирок, подібні до ефектів блокаторів РАС або діуретиків [1366]. Крім того, у дослідженні за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, серед яких 19% мали помірну альбумінурію та лише 5% мали тяжку альбумінурію на вихідному етапі, комбінація блокатора РАС із ДГП-БКК забезпечувала кращий ефект у розрізі зниження частоти наслідків для нирок порівняно з блокатором РАС у комбінації з тіазидом [326]. Діуретики особливо корисні для пацієнтів із ХХН, оскільки такі пацієнти найчастіше чутливі до рівня натрію (особливо пацієнти похилого віку, пацієнти з цукровим діабетом або ожирінням) і мають високу превалентність істинно резистентної артеріальної гіпертензії. Крім того, діуретики можуть ефективно знижувати ступінь протеїнурії в разі їх додавання до блокаторів РАС пацієнтам, що мають ХХН із протеїнурією [1357]. Коли ШКФ знижується до рівня менше ніж 45 мл/хв/1,73 м^2, тіазидні діуретики стають менш ефективними, оскільки вони не можуть досягти свого місця дії в канальцях через конкуренцію за канальцеву секрецію з іншими речовинами, які накопичуються в разі ХХН [1382]. Це стосується і тіазидоподібних діуретиків, хоча в нещодавньому РКВ за участю 160 пацієнтів із ХХН 4-ї стадії було повідомлено про зниження рівня добового САТ на 10,5 мм рт. ст. у пацієнтів, рандомізованих для застосування хлорталідону (середня доза — 23 мг на добу) [573]. Загалом, у пацієнтів із ХХН стадії 3b (рШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м^2) потрібно модифікувати терапію діуретиками та індивідуалізувати дозування, а в пацієнтів із ХХН 4-ї стадії (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) тіазидні діуретики потребують заміни на петльові. У межах класу можна віддавати перевагу торасеміду перед фуросемідом через довший період напіввиведення, що дає змогу застосовувати схему з рідшим застосуванням препаратів і покращувати прихильність до лікування [1326]. Насамкінець, потрійна антигіпертензивна медикаментозна терапія може не забезпечувати контроль АТ у частини пацієнтів із ХХН. У таких випадках ББ та альфа-1-блокатори можуть суттєво допомагати, оскільки в разі ХХН спостерігається підвищена активність СНС [1383, 1384]. Однак їхній вплив у пацієнтів із ХХН не був перевірений у випробуваннях, зосереджених на наслідках для нирок. НДГП-БКК (у разі застосування з блокаторами РАС) були пов'язані зі зниженням ступеня протеїнурії та погіршення функції нирок у пацієнтів із ХХН із протеїнурією [1385, 1386], але в разі додавання до блокатора РАС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормоальбумінурією вони, схоже, не забезпечували додаткового захисту нирок [1387]. У дослідженні PATHWAY-2 було виявлено, що спіронолактон мав особливо ефективний антигіпертензивний ефект у разі його додавання до стандартної потрійної терапії, але пацієнти з рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2 або рівнем калію понад 4,5 ммоль/л були виключені із цього дослідження [580] (див. розділ 12.4). У випробуванні AMBER, у якому спіронолактон із додаванням плацебо або патиромеру призначали пацієнтам із резистентною артеріальною гіпертензією та значеннями рШКФ від 25 до 45 мл/хв/1,73 м^2, ефективне зниження АТ спостерігалося в обох групах, але показники гіперкаліємії (рівень калію 5,5 ммоль/л) на 12-му тижні дослідження були на рівні приблизно

60 і 35% відповідно [740]. Отже, застосування спіронолактону як четвертого антигіпертензивного препарату в пацієнтів із ХХН стадії 3b або вище загалом не рекомендоване, за винятком особливих обставин, як-от низький рівень калію або неможливість досягти контролю АТ у разі застосування інших препаратів. Рекомендоване застосування нових засобів, що зв'язують калій, для підтримання рівня калію в сироватці крові нижче ніж 5,5 ммоль/л (рис. 20).

19.1.4Застосування додаткових препаратів для захисту серцево-судинної системи та нирок у разі ХХН

Окрім досягнення контролю АТ за допомогою описаних вище препаратів, прогресування ХХН та ризик серцево-судинних подій і смертності в пацієнтів із ХХН можна знизити за допомогою двох нових класів препаратів, які також мають певні антигіпертензивні ефекти, хоча вони не схвалені як антигіпертензивні препарати. ІНЗКТГ2 були вперше представлені як пероральні гіпоглікемічні препарати, які знижують рівень глюкози в плазмі крові за допомогою пригнічення реабсорбції глюкози в нирках через транспортери НЗКТГ2, розташовані в проксимальному звивистому канальці. У проведених раніше клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було виявлено, що ці препарати можуть знижувати рівень офісного САТ/ДАТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на 3–5/1–2 мм рт. ст. [1388]. Такий самий ефект ці препарати мали й на показники АМАТ [1389], а в пацієнтів із ХХН 4-ї стадії було описане більше зниження АТ (зниження САТ приблизно на 7 мм рт. ст.) [1390]. Основним антигіпертензивним механізмом, імовірно, є легка натрійуретична/діуретична дія (через пригнічення реабсорбції натрію в проксимальному звивистому канальці) й осмотичний діурез [1388], хоча також повідомлялося про зниження АТ у пацієнтів, які отримували лікування діуретиками [1391]. Також було доведено, що ці препарати знижують екскрецію альбуміну із сечею на 25–40% залежно від вихідного рівня альбумінурії [1392] та можуть знижувати рівень сечової кислоти в плазмі крові, що також має важливе значення для пацієнтів із ХХН [1318].

У зосереджених на серцево-судинних наслідках випробуваннях застосування ІНЗКТГ2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що охоплювали велику кількість пацієнтів із ХХН, було виявлене вражаюче та однорідне зниження частоти досягнення (приблизно на 40%) композитних кінцевих точок із боку нирок [544, 1319, 1393]. Захисна дія на нирки була продемонстрована в трьох великих випробуваннях у контексті діабетичної та недіабетичної ХХН, у яких ІНЗКТГ2 застосовували на додаток до стандартної терапії, що охоплювала ІАПФ або БРА в максимальних переносимих дозах [1394]. До них належали випробування CREDENCE (4401 пацієнт із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН зі значно підвищеною альбумінурією [1320]); дослідження DAPA-CKD (4304 пацієнти з діабетичною чи недіабетичною ХХН та САКС $\geq$ 200 мг/г) [1395]); та випробування EMPA-KIDNEY (6609 пацієнтів із діабетичною чи недіабетичною ХХН, рШКФ від 20 до < 45 мл/хв/1,73 м^2 і будь-яким рівнем альбумінурії або з рШКФ від 45 до < 90 мл/хв/1,73 м^2 і САКС $\geq$ 200 мг/г) [1395]. Усі три випробування були достроково припинені через значуще зниження частоти досягнення композитних та окремих кінцевих точок щодо наслідків із боку нирок (подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та ТСНН) порівняно з плацебо. У випробуванні EMPA-KIDNEY таке зниження частоти наслідків було очевидним у всьому діапазоні рШКФ і найбільш помітним у пацієнтів зі значно підвищеною альбумінурією. Швидкість втрати рШКФ була нижчою в разі застосування емпагліфлозину в усіх підгрупах за САКС [1395]. Принаймні в пацієнтів із цукровим діабетом таку користь можна пояснити прямою дією на нирки, зокрема зниженням внутрішньоклубочкового тиску та антифіброзними ефектами, які не залежать від зниження рівня глюкози [1396, 1397]. Протягом перших тижнів лікування спостерігалося незначне зниження рШКФ; ведення пацієнтів у такому разі було аналогічним веденню пацієнтів, у яких застосовували блокатори РАС. У дослідженнях CREDENCE і DAPA-CKD ІНЗКТГ2 також продемонстрували здатність знижувати ризик деяких серцево-судинних подій, а в межах дослідження DAPA-CKD — знижувати ризик смертності [1398]. Така користь не спостерігалася раніше в разі блокування РАС або застосування будь-якого іншого

медикаментозного лікування в популяції пацієнтів із ХХН [1398–1401]. У кількох попередніх дослідженнях оцінювалося додавання стероїдних АМР (спіронолактону чи еплеренону) на додаток до АМР або БРА в пацієнтів із діабетичною ХХН і протеїнурією та було виявлене значуще зниження показників екскреції альбуміну або білка із сечею [1402–1404], незалежно від антигіпертензивного ефекту. Така антипротеїнурична дія пояснюється інгібуванням кількох шкідливих геномних і негеномних ефектів зростання рівня альдостерону, зокрема запалення та фіброзу тканини нирок, зумовлених гіперактивацією осі мінералокортикоїдних рецепторів [1405]. Однак у клінічній практиці застосування стероїдних АМР у пацієнтів із ХХН обмежене через брак доказів, отриманих у випробуваннях, зосереджених на наслідках із боку нирок, та підвищення ризику гіперкаліємії [1406]. Фінеренон — це новий нестероїдний АМР, тривалість дії та розподіл у тканинах якого відрізняється від відповідних характеристик стероїдних АМР, який інгібує зв'язування різних корегуляторних молекул із мінералокортикоїдними рецепторами. Це дає змогу зменшити процеси запалення та фіброзу з меншим втручанням в опосередковані мінералокортикоїдними рецепторами процеси в дистальному канальці, напр., із меншими зниженням АТ та підвищенням рівня калію, ніж у разі застосування стероїдних АМР [742, 1405]. Зниження АТ, пов'язане із застосуванням фінеренону, видається меншим, ніж зниження АТ, пов'язане із застосуванням спіронолактону, та, схоже, суттєво не сприяє органопротекторним ефектам препарату [582]. Нещодавно у двох РКВ, зосереджених на наслідках, були продемонстровані докази дозозалежного зниження альбумінурії в разі застосування фінеренону [1407]. У випробуванні FIDELIO-DKD (5734 учасники із цукровим діабетом 2-го типу, ХХН та помірною або тяжкою альбумінурією) застосування фінеренону на додаток до лікування ІАПФ або БРА супроводжувалося значущим зниженням ризику ниркової недостатності, зниженням рШКФ (> 40%), частоти смерті від ниркових захворювань і серцево-судинних наслідків [545, 546]. Різниця в САТ/ДАТ становила 2,7/1,0 мм рт. ст. на користь фінеренону стабільно у всіх групах із різним вихідним рівнем АТ [582]. Гіперкаліємія призводила до припинення випробовуваної схеми лікування у 2,3% випадків у разі застосуванні фінеренону та в 0,9% випадків у разі застосування плацебо, причому про летальні несприятливі події, пов'язані з гіперкаліємією, не повідомлялося [546]. Утім, цей висновок був зроблений за результатами РКВ, і ще належить довести, чи будуть отримані подібні показники в умовах реальної практики. У випробуванні FIGARO-DKD (що охоплювало 7437 учасників), характеристики якого були подібними до випробування FIDELIO-DKD [1408], застосування фінеренону супроводжувалося значущим зниженням ризику смерті від ССЗ, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або госпіталізації у зв'язку з СН (первинний результат) на 13%; також був виявлений стабільний сприятливий вплив на наслідки з боку нирок і подібний профіль переносимості [547]. За результатами аналізу результатів пацієнтів на основі отриманого лікування, у межах якого популяція пацієнтів обох випробувань була об'єднана, фінеренон знижував смертність на 18% порівняно з плацебо [1409]. Інші нестероїдні АМР (есаксеренон та апараренон) також викликали значуще зниження альбумінурії в пацієнтів із ХХН у клінічних випробуваннях 2-ї фази [1410], але вони ще не були випробувані в межах опорних досліджень, зосереджених на наслідках з боку нирок. З огляду на наведені вище докази, застосування ІНЗКТГ2 або фінеренону в пацієнтів із ХХН рекомендоване на додаток до втручань зі зміни способу життя та антигіпертензивної медикаментозної терапії. Доцільність застосування ІНЗКТГ2 потрібно розглядати в пацієнтів із діабетичною ХХН та в пацієнтів із недіабетичною ХХН і помірною або значно підвищеною альбумінурією, а застосування фінеренону рекомендоване у випадках діабетичної нефропатії з помірною або значно підвищеною альбумінурією. Порядок додавання ІНЗКТГ2 або фінеренону не досліджували в клінічних випробуваннях; він може ґрунтуватися на індивідуальних характеристиках пацієнта, зокрема потребі в покращенні глікемічного контролю, контролю рівня калію або стійкої альбумінурії (рис. 20).

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарський засіб апараренон в Україні не зареєстровано.

19.2 Реноваскулярне захворювання

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія є однією з найпоширеніших форм вторинної артеріальної гіпертензії, превалентність якої становить приблизно 2–5% серед усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією та до 30% серед пацієнтів із вторинною артеріальною гіпертензією [1411, 1412]. Традиційно вважається, що на атеросклеротичне реноваскулярне захворювання та ФМД припадають 90 та 10% випадків цієї форми захворювання відповідно [1413, 1414]. Однак фактична превалентність реноваскулярної артеріальної гіпертензії може бути значно вищою в окремих когортах пацієнтів, як-от пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією [1415]. Про випадки атеросклеротичного реноваскулярного захворювання було повідомлено в 6,8% людей віком від 65 років, 10–12% пацієнтів із ТСНН [1416], 15–30% пацієнтів з ІХС та до 50% пацієнтів із СН [1417, 1418]. Частота ФМД ниркових артерій у спостережних дослідженнях варіюється від < 1 до 6% пацієнтів [1419]. Загальний прогноз атеросклеротичного реноваскулярного захворювання є несприятливим, оскільки частота серцево-судинних подій після встановлення діагнозу атеросклеротичного реноваскулярного захворювання може перевищувати аналогічний показник серед загальної популяції в 3–6 разів [1416].

Крім того, у пацієнтів із ХХН та атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням, які не отримують діаліз, показник смертності є в 1,5 рази вищим, ніж у пацієнтів з іншими причинами ХХН; водночас смертність серед пацієнтів, які отримують діаліз, є втричі вищою [1420]. У пацієнтів з атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням прогноз суттєво варіюється залежно від основного клінічного стану та супутніх захворювань. Пацієнти з блискавичним набряком легень мають у два–три рази вищий ризик серцево-судинних подій і смерті порівняно з пацієнтами з фенотипом, що характеризується низьким ступенем ризику (без блискавичного набряку легень, рефрактерної артеріальної гіпертензії або швидкої втрати функції нирок) [1421].

Реваскуляризація за допомогою балонної ангіопластики без стентування є пріоритетним методом лікування пацієнтів із ФМД і гемодинамічно значущим стенозом ниркових артерій [340], а оптимальний метод лікування атеросклеротичного реноваскулярного захворювання є предметом значної кількості дискусій уже протягом кількох років [1422, 1423]. Після кількох перших років, коли доказів на підтримку реваскуляризації було мало, у кількох великих РКВ були зроблені спроби перевірити ефекти стандартної медикаментозної терапії в поєднанні із черезшкірною транслюмінальною нирковою ангіопластикою з ізольованою медикаментозною терапією в пацієнтів з атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням і не було виявлено значущих відмінностей у рівнях АТ і несприятливих наслідків із боку серцево-судинної системи чи нирок між двома групами [1424–1426]. Однак такі випробування зазнали серйозної критики через методологічні обмеження, як-от нестандартизовані критерії включення, неналежне оцінювання тяжкості стенозу, затримки в наборі учасників, перегляди протоколу під час випробування, високі показники перехресного застосування різних методів і низькі показники частоти подій. Найважливішим є те, що ці випробування охоплювали переважно пацієнтів із легким/безсимптомним перебігом атеросклеротичного реноваскулярного захворювання, легкою артеріальною гіпертензією або ХХН на пізніх стадіях і виключали пацієнтів, у яких клінічна картина переконливо вказувала на критичний стеноз ниркових артерій, тобто пацієнтів із блискавичним набряком легень, рефрактерною артеріальною гіпертензією або швидким погіршенням функції нирок [1414]. У кількох спостережних дослідженнях за участю пацієнтів із належно задокументованим тяжким атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням (стеноз ≥ 70%) і клінічними профілями, що характеризуються високим ступенем ризику, була виявлена суттєва користь реваскуляризації в розрізі контролю АТ, збереження функції нирок і зниження ризику серцево-судинних подій і смерті [1421, 1427]. Отже, згідно із чинним консенсусом, пацієнтам із задокументованою вторинною гіпертензією, спричиненою атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням, або клінічними профілями, що характеризуються високим ступенем ризику, і

задокументованим стенозом високого ступеня (≥ 70%) потрібно пропонувати реваскуляризацію на додаток до медикаментозної терапії [1418, 1422, 1423]. Ізольовану медикаментозну терапію можна застосовувати у випадках пацієнтів із безсимптомним атеросклеротичним реноваскулярним захворюванням зі стенозом < 70%, пацієнтів з артеріальною гіпертензією легкого або помірного ступеня тяжкості, яку легко контролювати за допомогою антигіпертензивних препаратів, і незначним стенозом або пацієнтів із нежиттєздатною паренхімою нирок, у яких реваскуляризація не забезпечить суттєвого ефекту. Якщо початок лікування пацієнтів, які отримують медикаментозну терапію, ІАПФ або БРА призводить до зниження рШКФ на 30%, потрібно проводити ретельне повторне оцінювання пацієнта.

19.3 Артеріальна гіпертензія у пацієнтів після трансплантації нирок

Трансплантація нирок вважається оптимальним варіантом замісної ниркової терапії для пацієнтів із ТСНН через покращення показників виживаності та якості життя порівняно з діалізом. Така користь у розрізі виживаності пояснюється покращенням функції нирок і сповільненням прогресування ССЗ [1428]. Утім, залишковий серцево-судинний ризик у реципієнтів трансплантатів нирок усе одно є достовірно вищим, ніж у загальній популяції, а ССЗ залишаються основною причиною смерті таких пацієнтів протягом 10 років після трансплантації [1429]. Трансплантація нирок як така пов'язана зі значущим зниженням рівня АТ (–8/–5 мм рт. ст. добового АТ) у короткостроковому й середньостроковому періодах після трансплантації, а також зі зниженням показників застосування антигіпертензивних препаратів [1430, 1431]. Значення АМАТ у пацієнтів після трансплантації нирок є достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, які отримують гемодіаліз, та подібними до показників пацієнтів із ХХН та такою ж функцією нирок [1432]. Попри такі покращення, артеріальна гіпертензія є найпоширенішим супутнім захворюванням після трансплантації. За оцінками досліджень АМАТ, артеріальна гіпертензія наявна в > 95% таких пацієнтів [1433]. Підвищений рівень АТ пов'язаний із погіршенням функції нирок, ураженням органів, серцево-судинними подіями та зниженням показників виживаності трансплантата та пацієнта [1405, 1434, 1435]. У кількох дослідженнях було виявлено, що в таких пацієнтів поширеною є помилкова класифікація статусу щодо артеріальної гіпертензії за офісним рівнем АТ [1436], переважно через особливо високу частку МАГ (20–40%), пов'язану із частими порушеннями нічного зниження АТ (приблизно 50%) [1437] і високими показниками нічної артеріальної гіпертензії (до 70–80%) [1438, 1439]. Амбулаторний рівень АТ є набагато потужнішим предиктором погіршення функції нирок та ураження органів у пацієнтів після трансплантації нирок, ніж офісний рівень АТ [1435], тому для контролю артеріальної гіпертензії за наявності цього стану рекомендовано використовувати АМАТ.

Патогенез артеріальної гіпертензії в пацієнтів після трансплантації нирок є багатофакторним і передбачає традиційні фактори ризику, фактори, пов'язані з ХХН (найчастіше порушення натрійурезу й активація РАС і СНС), а також фактори, пов'язані з трансплантацією та відповідним лікуванням [1440]. До основних класів імуносупресивних препаратів належать інгібітори шляху синтезу пурину (мофетилу мікофенолат або азатіоприн) та інгібітори мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) (еверолімус або сиролімус). Вони не впливають на контроль АТ [1440, 1441]. Відомо, що лікування глюкокортикоїдами призводить до підвищення АТ, а застосування протоколів відмови від них або припинення їх застосування у пацієнтів після трансплантації нирок пов'язане з кращим профілем АТ [1442, 1443]. Інгібітори кальциневрину (циклоспорин або такролімус) також пов'язані з підвищенням АТ через збільшення реабсорбції натрію за допомогою тіазидчутливого котранспортера хлориду натрію в дистальному звивистому канальці, збільшення кількості речовин, які спричиняють вазоконстрикцію, що призводить до підвищення загального периферичного опору та вазоконстрикції аферентних артеріол у прегломерулярній ділянці [1440, 1441], а також, у випадку циклоспорину, через виражену активацію імпульсів симпатичних нервів [1444]. Вплив такролімусу на АТ є менш вираженим, ніж вплив циклоспорину.

Цільові рівні АТ для контролю артеріальної гіпертензії в пацієнтів після трансплантації нирок екстраполюються на основі даних популяції пацієнтів із ХХН, оскільки конкретні РКВ, у яких би тестувався вплив різних цільових рівнів АТ на основні клінічні кінцеві точки, не проводилися. Утім, цільовий рівень САТ < 130 мм рт. ст. вважається доцільним для пацієнтів після трансплантації нирок. Втручання зі зміни способу життя потрібно впроваджувати на основі загальних рекомендацій щодо лікування ХХН. У більшості пацієнтів потрібно застосовувати комбінації основних класів антигіпертензивних препаратів. Конкретні переваги ІАПФ/БРА чітко не встановлені, оскільки в наявних дослідженнях були отримані суперечливі результати [1405, 1441]. Згідно з результатами нещодавнього мета-аналізу, ризик відторгнення трансплантата знижувався на 38% у разі застосування ІАПФ/БРА (9 досліджень, 1246 учасників); утім, значущого впливу на частоту нефатальних серцево-судинних наслідків або смерті виявлено не було, причому інцидентність гіперкаліємії підвищувалася [1445]. Застосування в реципієнтів трансплантатів нирок ДГП-БКК стабільно супроводжувалося такою користю, як покращення показників виживаності трансплантата та мінімізація вазоконстрикції, спричиненої інгібіторами кальциневрину, у прегломерулярній ділянці. За результатами згаданого вище метааналізу, БКК знижували ризик відторгнення трансплантата на 42% (16 досліджень, 1327 учасників). За результатами прямих порівнянь з ІАПФ/БРА, застосування БКК призводило до значущого підвищення ШКФ на 11,11 мл/хв [1445]. Отже, БКК можна використовувати як пріоритетний варіант у ранньому посттрансплантаційному періоді. Тіазидні/тіазидоподібні діуретики також є ефективними та корисними для пацієнтів після трансплантації нирок, оскільки вони блокують затримку натрію, спричинену циклоспорином. Наразі бракує даних про вплив антигіпертензивних препаратів на показники відторгнення трансплантата в довгостроковій перспективі. Стеноз ниркової артерії трансплантата не є рідкісним станом у реципієнтів трансплантатів нирок. Ефективне обстеження на наявність цього стану потрібно проводити у випадках неконтрольованої артеріальної гіпертензії або артеріальної гіпертензії з раптовим початком [1440]. ЧТНА в таких випадках має високі показники успішності [1446].

Стратегії лікування пацієнтів із хворобою нирок

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Моніторинг АТ потрібно здійснювати на всіх стадіях ХХН, оскільки артеріальна гіпертензія є найважливішим фактором ризику розвитку ТСНН.	**I**	**A**
Недостатнє нічне зниження АТ або підвищений нічний АТ є частими явищами в пацієнтів із ХХН, які потрібно моніторувати за допомогою АМАТ або ДМАТ.	**I**	**B**
У пацієнтів як із діабетичною, так і з недіабетичною ХХН та артеріальною гіпертензією лікування антигіпертензивними препаратами сповільнює погіршення функції нирок і знижує ризик розвитку ТСНН і серцево-судинних наслідків.	**I**	**A**
Негайні втручання зі зміни способу життя та антигіпертензивне медикаментозне лікування рекомендовані більшості пацієнтів із ХХН незалежно від її стадії, якщо САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	**I**	**C**
У всіх пацієнтів із ХХН першочерговою ціллю лікування є зниження офісних рівнів САТ до < 140 мм рт. ст. та ДАТ до < 90 мм рт. ст.	**I**	**A**
У більшості пацієнтів із ХХН (молоді пацієнти, пацієнти із САК ≥ 300 мг/г, пацієнти з високим серцево-судинним ризиком) рівень офісного АТ можна знижувати до < 130/80 мм рт. ст. за умови переносимості.	**II**	**B**
У пацієнтів після трансплантації нирок, які мають артеріальну гіпертензію, рівень офісного САТ можна знижувати до < 130 мм рт. ст., а ДАТ — до < 80 мм рт. ст.	**II**	**B**
Для пацієнтів із ХХН не рекомендований цільовий рівень АТ менше ніж 120/70 мм рт. ст.	**III**	**C**
Титрування ІАПФ або БРА до максимальних переносимих доз рекомендоване пацієнтам із ХХН і помірною (САКС 30–300 мг/г) або значною (САКС > 300 мг/г) альбумінурією.	**I**	**A**
Застосування подвійної комбінації ІАПФ з БРА не рекомендоване.	**III**	**A**

ІНЗКТГ2 рекомендовані пацієнтам із діабетичною та недіабетичною ХХН, якщо рШКФ становить щонайменше 20 мл/хв/1,73²[a].	**I**	**A**
Нестероїдний АМР фінеренон рекомендований пацієнтам із ХХН та альбумінурією, пов'язаною із цукровим діабетом 2-го типу, якщо рШКФ становить щонайменше 25 мл/хв/1,73² та рівень калію в сироватці крові становить < 5,0 ммоль/л.	**I**	**A**
У пацієнтів із ХХН та гіперкаліємією для підтримання нормального або близького до нормального рівня калію в сироватці крові (< 5,5 ммоль/л) можна застосовувати засоби, що зв'язують калій, для забезпечення можливості продовження оптимального лікування блокатором РАС або АМР.	**II**	**B**

[a] Додаткові критерії щодо рШКФ та альбумінурії застосовуються для початку лікування різними ІНЗКТГ2, якщо вони зареєстровані.

20. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ІНШІ ОКРЕМІ СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

20.1 Ожиріння

Пацієнти з артеріальною гіпертензією часто мають ожиріння, а також цукровий діабет 2-го типу як третій асоційований стан. Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ожирінням можуть потребувати більшої кількості антигіпертензивних препаратів для контролю АТ, ніж пацієнти, які не мають ожиріння. Крім того, у них частіше спостерігається резистентна артеріальна гіпертензія [1447–1449], а метаболічні побічні ефекти антигіпертензивних препаратів можуть бути особливо помітними в цій популяції. Небагато досліджень безпосередньо зосереджуються на пацієнтах з артеріальною гіпертензією та ожирінням, а даних про комбінацію антигіпертензивної фармакотерапії та заходів із контролю маси тіла також недостатньо. Попри це, на основі наявних досліджень, зокрема обсерваційних і аналізів результатів випробувань у підгрупах, можна зробити низку висновків і рекомендацій.

20.1.1 Антигіпертензивна фармакотерапія в пацієнтів з ожирінням

Під час лікування пацієнтів з ожирінням і артеріальною гіпертензією доцільно намагатися досягти зниження АТ без прогресування ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних ризиків. Хоча немає доказів того, що цільові показники АТ відрізняються в пацієнтів з ожирінням і без нього, досягти цільового значення АТ складніше за наявності ожиріння. Наприклад, під час ретроспективного аналізу результатів дослідження ALLHAT пацієнтів було стратифіковано за ІМТ на групи з нормальною вагою (ІМТ < 25 кг/м^2), надмірною вагою (ІМТ 25–29,9 кг/м^2) та ожирінням (ІМТ >30 кг/м^2) [1450]. Після 5 років лікування дві третини пацієнтів досягли контролю АТ, незалежно від ІМТ, але пацієнти з ожирінням потребували застосування більшої кількості лікарських засобів [1450]. У пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією може бути доцільним розпочати антигіпертензивну терапію з використанням ІАПФ, БРА або БКК, оскільки жоден із цих класів препаратів не посилює чутливість до інсуліну та призводить до прогресування ожиріння. Інгібітори РАС можуть покращувати метаболізм глюкози, хоча вони не обов'язково запобігають підвищеному ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з ожирінням [1451, 1452] через тісний і поширений зв'язок ожиріння з інсулінорезистентністю, що передує розвитку цукрового діабету 2-го типу [1453]. Тіазидні/тіазидоподібні діуретики, особливо у високих дозах, можуть погіршувати метаболізм глюкози та ліпідів і підвищувати ризик розвитку діабету 2-го типу, тоді як ББ сприяють збільшенню маси тіла, мають дисліпідемічні ефекти й також можуть підвищувати ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, причому діабетогенний вплив є сильнішим для комбінації ББ та діуретичного засобу. Ці недоліки послаблюються або не виникають в разі застосування судинорозширювальних ББ [1454–1456]. Потенційні метаболічні побічні ефекти цих препаратів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією необхідно зважувати порівнювано з їхньою ефективністю в зниженні АТ, оскільки в багатьох пацієнтів з ожирінням належний контроль АТ може бути досягнутий лише в разі застосування комбінованої терапії. Діуретики є особливо ефективними антигіпертензивними препаратами [1450], можливо, тому, що ожиріння супроводжується порушеннями виведення солі з організму та збільшенням об'єму крові та рідин в організмі

[1457, 1458]. Останнє можна частково пояснити зниженням дії натрійуретичного пептиду в разі ожиріння [21]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням артеріальна гіпертензія може супроводжуватися іншими захворюваннями, як-от інфаркт міокарда або СН зі зниженою ФВ, за яких доцільно призначати ББ. Потенційною перевагою ББ є те, що вони можуть послаблювати серцево-судинний вплив на СНС, яка є збудженою в пацієнтів з ожирінням, а особливо в пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією [1459, 1460]. У цьому контексті аналіз підгруп у межах дослідження ACCOMPLISH показав, що ризик негативних серцево-судинних наслідків не відрізнявся в пацієнтів з ожирінням, які отримували ІАПФ у поєднанні з БКК або діуретиком [1461]. Це підтверджує доцільність використання комбінацій на основі діуретиків у разі цього клінічного стану, оскільки ефективність зниження АТ може врівноважити потенційні метаболічні недоліки цього класу препаратів. Інші класи препаратів з антигіпертензивним ефектом, зокрема інгібітори реніну та сакубітрил/валсартан, були випробувані в межах невеликих досліджень у пацієнтів з ожирінням [1462, 1463].

20.1.2 Роль нефармакологічних утручань у зниженні ваги

Є переконливі докази того, що на додаток до зменшення метаболічних факторів ризику, зниження ваги може позитивно впливати на контроль АТ [1464]. У людей із високим нормальним АТ, рандомізованих для проведення втручань, пов’язаних із харчуванням, втрата 2,7 кг маси тіла асоціювалася з інцидентністю артеріальної гіпертензії на рівні 8,8% порівняно з 19,2% у контрольній групі [1465]. У межах фази I дослідження TOHP [1466] у чоловіків і жінок віком 30–54 роки, втрати ваги в яких становила 3,9 кг, спостерігалося зниження САТ/ДАТ на 2,9/2,3 мм рт. ст. протягом 18 місяців, причому в пацієнтів із тяжким ожирінням зниження було більш суттєвим. У межах фази II дослідження TOHP люди, які втратили щонайменше 4,5 кг протягом 6 місяців та утримували цю вагу протягом 30 місяців, мали найбільш суттєве зниження АТ, а ризик розвитку артеріальної гіпертензії в них знизився на 65% [1467]. Під час дослідження TAIM маса тіла й САТ пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням у поєднанні з м’якою артеріальною гіпертензією знизилися на 4,7 кг і 8,8 мм рт. ст. відповідно через 6 місяців на гіпокалорійній дієті порівняно з контрольними групами, які отримували антигіпертензивні лікарські засоби та дотримувалися дієти з низьким вмістом натрію / високим вмістом калію, звичайної дієти або отримували плацебо [1468]. За результатами дослідження TONE, помірна втрата ваги знижувала потребу в антигіпертензивній терапії приблизно на 30% у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували лише один антигіпертензивний препарат [1469]. Зниження АТ, досягнуте за допомогою дієтичних підходів, також підтверджується мета-аналізами [1470]. Крім того, наявні дані щодо того, що зниження маси тіла зменшує симпатичну активність [367], а також усуває порушення в регуляції натрійуретичного пептиду [1471, 1472]. Отже, пацієнтам з ожирінням та артеріальною гіпертензією рекомендовані втручання зі зміни способу життя, метою яких є зниження маси тіла за допомогою низькокалорійної дієти та збільшення фізичної активності. Корисно залучати до розроблення плану лікування дієтологів. Однак проблема полягає в тому, що, навіть за наявності відповідних команд і реалізації терапевтичних планів, порівняно небагато пацієнтів з ожирінням здатні підтримувати знижену вагу протягом тривалого часу.

20.1.3 Роль лікарських засобів у зниженні маси тіла

Дуже мало з наявних на сьогодні лікарських засобів для зниження маси тіла, які застосовуються з метою зниження АТ, були спеціально протестовані на пацієнтах з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Новіші препарати для зниження маси тіла, які в межах широкомасштабних досліджень оцінювалися на предмет захисту серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що мають надмірну вагу або ожиріння, не продемонстрували покращення серцево-судинних наслідків у пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням, які не мали цукрового діабету. Тому роль таких лікарських засобів у контролі АТ у пацієнтів з ожирінням, які мають артеріальну гіпертензію, залишається невизначеною. Нещодавній мета-аналіз показав, що не всі препарати, які знижують масу тіла, покращують контроль АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [372], хоча в одному дослідженні

поєднання орлістату з гіпокалорійною дієтою показало вищу ефективність у досягненні контролю АТ у пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією, ніж ізольоване застосування дієти [1473]. До того ж, у межах інших досліджень було встановлено, що не схвалений у Європі топірамат/фентермін у низьких дозуваннях знижував масу тіла й АТ у пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією [1474, 1475]. Інші препарати, як-от ліраглутид або лоркасерин, мали помірний вплив на АТ, а комбінація налтрексон/бупропіон не мала жодного впливу [372, 1476–1478]. Застосування семаглутиду (АР ГПП-1) один раз на тиждень сприяло більшому зниженню маси тіла порівняно зі щоденним застосуванням ліраглутиду, а також було пов'язане із суттєвішим зниженням САТ і ДАТ [1479]. 72-тижневе лікування тирзепатидом, засобом подвійної дії (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП) та АР ГПП-1) із введенням один раз на тиждень мало дозозалежний вплив на зниження маси тіла: за найвищої дози препарату 15 мг спостерігалося зниження маси тіла на 20,9% порівняно з 3,1% у разі застосування плацебо [1323]. Порівняно з групою, яка отримувала плацебо, в об'єднаній групі, учасникам якої вводили тирзепатид, САТ знизився на 6,2 мм рт. ст. [1323] Важливо зазначити, що деякі антидіабетичні засоби сприяють зниженню маси тіла [1480]. Лікування метформіном супроводжується помірною втратою маси тіла [1480, 1481]. Послідовне, хоча й помірне зниження маси тіла також спостерігалося в разі лікування іНЗКТГ2. Загалом, препарати для зниження маси тіла не мають призначатися насамперед для лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ожирінням. Однак у разі призначення з інших причин зниження АТ може бути додатковою перевагою залежно від класу препарату. Зокрема, АР ГПП-1 і комбінація ГІП/АР ГПП-1 є важливими новими препаратами, які схвалені або мають бути схвалені для лікування пацієнтів з ІМТ щонайменше 27 кг/м^2, але менше ніж 30 кг/м^2 (надмірна вага), а також для лікування цукрового діабету 2-го типу або ожиріння.

20.1.4 Роль баріатричної хірургії

Баріатрична хірургія охоплює різні процедури, як-от рукавна резекція шлунка, шунтування шлунка за Ру або біліопанкреатичне шунтування, що мають спільну мету — зниження маси тіла. Процедури відрізняються за ступенем зниження маси тіла, побічними ефектами та незалежним від маси тіла впливом на гормони шлунково-кишкового тракту. Нерандомізоване дослідження SOS, проведене у Швеції, показало, що зниження ваги за допомогою баріатричної хірургії сприяє зменшенню показників серцево-судинної захворюваності та смертності в чоловіків і жінок з ІМТ щонайменше 34 або 38 кг/м^2 відповідно [1482]. Результати нещодавнього мета-аналізу, що охопив 269 818 пацієнтів, яким було проведене баріатричне хірургічне втручання, й 1 270 086 пацієнтів контрольної групи, підтвердили ці висновки [1483]. Баріатричні хірургічні втручання також супроводжуються стійким зниженням метаболічних та інших факторів ризику, що покращує загальний профіль серцево-судинного ризику [1483–1485]. Довготривале зниження активності симпатичних нервів [1486] та підвищення доступності натрійуретичного пептиду [1487, 1488] можуть позитивно впливати на АТ і ступінь ризику. Помічено, що довгострокове зниження АТ після баріатричного хірургічного втручання є порівняно помірним у разі значного зниження маси тіла [1483]. Крім того, аналіз результатів дослідження SOS показав, що зниження маси тіла за допомогою баріатричної хірургії зменшує ризик артеріальної гіпертензії лише протягом перших кількох років після процедури [1489]. Однак у межах згаданого вище мета-аналізу було виявлене суттєве зниження інцидентності артеріальної гіпертензії в групі пацієнтів, яким була проведена баріатрична операція [1483]. До того ж, нещодавнє рандомізоване дослідження, у якому брали участь пацієнти з ІМТ 30–39,9 кг/м^2, які отримують антигіпертензивне лікування, показало, що, порівняно з медикаментозною терапією, група пацієнтів, яким було проведено шунтування шлунка за Ру, потребувала меншої кількості антигіпертензивних препаратів для підтримання АТ нижче за 140/90 мм рт. ст. протягом 3 років [1490] після операції. Крім того, через 1 рік у жодного пацієнта з групи хірургічних утручань не було виявлено резистентної артеріальної гіпертензії на відміну від 14,9% у групі медикаментозного лікування [760]. Отже, у пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією, яким було проведене баріатричне хірургічне втручання, часто спостерігається покращення контролю АТ, вони потребують

меншої кількості антигіпертензивних лікарських засобів і мають нижчий ризик розвитку артеріальної гіпертензії із часом, хоча досі є сумніви щодо того, чи є таке зниження ризику стійким [1489]. З огляду на ризики, пов'язані з хірургічними втручаннями, та обмежену кількість даних, баріатрична хірургія не має розглядатися як основний метод лікування артеріальної гіпертензії. Однак покращення контролю АТ є додатковою корисною перевагою для пацієнтів з ожирінням, яким було проведено баріатричну операцію.

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ожирінням

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Дорослим із підвищеним АТ, які мають надмірну вагу або ожиріння, рекомендовано зменшити масу тіла для зниження АТ і покращення серцево-судинних наслідків.	I	A
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики та ББ мають деякі несприятливі метаболічні ефекти. Однак, оскільки оптимальний контроль АТ є основною метою антигіпертензивного лікування, комбінована терапія препаратами цих класів часто є необхідною та рекомендованою.	I	A
Комбінацію ГІП/АР ГПП-1 або АР ГПП-1 не варто призначати для контролю АТ у пацієнтів з ожирінням.	III	C
Пацієнтам з ожирінням не показана баріатрична операція для контролю АТ.	III	C
Комбінація ГІП/АР ГПП-1 або АР ГПП-1 чи баріатрична операція опосередковано знижують АТ паралельно зі зниженням маси тіла та можуть сприяти контролю АТ у пацієнтів з ожирінням.	II	B
Пацієнтам з ожирінням, які мають цукровий діабет та артеріальну гіпертензію, можна призначати лікування антидіабетичними препаратами, які знижують як масу тіла, так і АТ.	II	B

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби тирзеаптид, лоркасерин, а також комбіновані лікарські засоби топірамат/фентермін та налтрексон/бупропіон в Україні не зареєстровані.

20.2 Обструктивне апное сну

Порушення сну, як-от зменшення тривалості сну до < 6 год на добу [1491], входять до переліку факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії та підвищеного серцево-судинного ризику. Найбільш широко вивченим розладом сну є ОАС, яке спостерігається у значної кількості пацієнтів зі складною для лікування або резистентною артеріальною гіпертензією [726], що сприяє цьому стану через численні та складні патофізіологічні механізми [1492]: гіпоксію під час нічних епізодів гіпопное та апное, сильне збудження симпатичної нервової системи, системну вазоконстрикцію, окислювальний стрес і системне запалення [1493]. Артеріальна гіпертензія, опосередкована ОАС, часто пов'язана з МАГ, вищими значеннями АТ вночі або нічною артеріальною гіпертензією і недостатнім зниженням АТ уночі (nondipping) [1494]. Для зниження АТ у пацієнтів з ОАС можна застосовувати всі основні класи антигіпертензивних препаратів. Зафіксовано також зниження АТ у разі застосування АМР [1495]. Встановлено, що застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) сприяє деякому зниженню (приблизно на 3 мм рт. ст.) денного та добового САТ, причому зниження добового АТ охоплює денні та нічні значення АТ [1496]. За наявними даними більшу користь від лікування методом CPAP можуть отримати пацієнти віком до 60 років із неконтрольованим АТ до початку лікування та з тяжкою десатурацією кисню на початку [1496]. Антигіпертензивний ефект CPAP спостерігається також у пацієнтів із резистентною гіпертензією. Крім того, було виявлено, що він майже вдвічі вищий для нічного АТ, ніж для денного [1497], завдяки зменшенню сегментації сну та скороченню кількості епізодів переривчастої гіпоксії [1498]. Також із застосуванням CPAP пов'язують зменшення жорсткості артерій, зниження рівнів високочутливого С-реактивного білка, кортизолу та норадреналіну в плазмі крові [753, 1499, 1500].

20.3 Бронхіальна астма

Артеріальна гіпертензія та бронхіальна астма є поширеними захворюваннями, які часто можуть розвиватися в одного й того ж пацієнта. Епідеміологічні дослідження вказують на підвищену превалентність артеріальної гіпертензії в пацієнтів із бронхіальною астмою порівняно з пацієнтами, у яких немає бронхіальної астми [1501]. Також відомо, що артеріальна гіпертензія пов'язана з розвитком більш тяжкої форми бронхіальної астми, обмеженням функції легень і зменшенням об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) як маркера серцево-судинної смертності незалежно від наявності куріння в анамнезі [1502]. Висунуто гіпотезу про те, що двосторонній зв'язок між артеріальною гіпертензією та бронхіальною астмою може, принаймні частково, вказувати на незначне основне системне запалення, і дійсно задокументовано зворотний зв'язок між рівнем С-реактивного білка та зниженням ОФВ1 [1501]. Причиною патофізіологічної залежності між артеріальною гіпертензією та бронхіальною астмою також може бути наявність інших супутніх станів. Мета-аналіз результатів проспективних досліджень показав, що ожиріння як стан, тісно пов'язаний з артеріальною гіпертензією, є важливим фактором ризику розвитку бронхіальної астми й асоційованих із нею захворювань [1503, 1504]. Пацієнти з ожирінням, які мають бронхіальну астму, частіше стикаються з тяжкими загостреннями захворювання та зниженою реакцією на протиастматичні препарати, можливо, через підвищене вироблення прозапальних цитокінів і системне запалення [1503, 1504]. Синдром ОАС є ще одним фактором, пов'язаним із бронхіальною астмою, який асоціюється з артеріальною гіпертензією та системним запаленням. Встановлено, що ОАС частіше трапляється в пацієнтів із бронхіальною астмою, а також є незалежним фактором ризику щодо неналежного контролю бронхіальної астми [1501, 1503–1505]. Поєднання генетичних факторів, віку, емоційного стресу, особливостей харчування та способу життя також сприяє формуванню гіпертензивно-астматичного фенотипу та може призводити до схильності пацієнтів із бронхіальною астмою до артеріальної гіпертензії [1501, 1506, 1507].

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та бронхіальною астмою становлять підгрупу пацієнтів, у яких лікування обох захворювань є ускладненим, а ризик розвитку серцево-судинних подій — підвищеним [4, 1501, 1508]. До способу життя необхідно впроваджувати зміни, націлені на коригування обох захворювань, причому відмова від куріння має пріоритетне значення. Для медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії в такому випадку найкраще підходять БКК, оскільки вони можуть сприяти релаксації гладких м'язів бронхів. Серед блокаторів РАС перевагу потрібно надавати БРА через ризик розвитку кашлю під час лікування ІАПФ, що може бути особливо небезпечним для пацієнтів із бронхіальною астмою. Рекомендовано уникати призначення ББ для антигіпертензивного лікування пацієнтів із бронхіальною астмою, оскільки граничні значення безпечності цих препаратів менші, ніж у разі їх застосування в пацієнтів із ХОЗЛ, що вважається безпечним [1509], хоча це питання є спірним [1510]. Утім, обачне застосування ББ у пацієнтів із переконливими показаннями для збалансування індивідуальних користі та ризиків видається обґрунтованим рішенням. Насамкінець, лікування бронхіальної астми бета-адреноміметиками та кортикостероїдами може спричиняти побічні ефекти з боку серцево-судинної системи через збільшення частоти серцевих скорочень та підвищення АТ [1501, 1508].

20.4 Обструктивне захворювання легень

Артеріальна гіпертензія є найпоширенішим супутнім захворюванням у пацієнтів із ХОЗЛ. Обидва ці супутні захворювання незалежно одне від одного пов'язують із підвищеним ризиком серцево-судинних подій [1511]. Для пацієнтів із ХОЗЛ характерна наявність хронічного системного запалення, яке впливає на патофізіологію супутніх захворювань, що часто пов'язують із ХОЗЛ [1511], зокрема артеріальну гіпертензію. У поєднанні з артеріальною гіпертензією ХОЗЛ також сприяє розвитку ГУОМ, як-от ендотеліальна дисфункція, атеросклероз і кардіоренальне ураження [1511]. Поширені фактори серцево-судинного ризику, які є основною причиною ХОЗЛ, напр., куріння, також сприяють підвищенню АТ і серцево-судинного ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [1512, 1513]. Під час лікування

артеріальної гіпертензії в пацієнтів із ХОЗЛ потрібно враховувати вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на порушення дихальної функції, несприятливі наслідки лікування легеневих захворювань, зокрема не тільки загострення ХОЗЛ, але й загальні серцево-судинні наслідки та смертність [4, 1511]. Потрібно також враховувати взаємодію антигіпертензивних препаратів і засобів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ, як-от бронходилататори та кортикостероїди, через їхні можливі вазопресорні та тахікардіальні ефекти [1511]. У зв'язку із цим загальна рекомендована стратегія антигіпертензивного медикаментозного лікування поширюється і на ХОЗЛ. Це стосується і ББ, використання яких розширено порівняно з попередніми настановами [4], і рекомендацій щодо лікування загалом. Якщо раніше ББ були протипоказані пацієнтам із ХОЗЛ через їхній бронхозвужувальний ефект, то зараз це переконання змінилося. Систематичний огляд і мета-аналіз результатів 49 досліджень за участі понад 670 000 пацієнтів показав, що лікування пацієнтів із ХОЗЛ і ССЗ як селективними бета-1-адреноблокаторами, так і неселективними ББ достовірно знижує частоту серцевих скорочень (приблизно на 8 уд/хв) і зменшує загальну смертність порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, які не отримували лікування ББ. Крім того, застосування селективних бета-1-адреноблокаторів, на відміну від неселективних, зменшувало частоту загострень ХОЗЛ [1514]. Отже, у пацієнтів із ХОЗЛ потрібно лікувати артеріальну гіпертензію та ССЗ за допомогою ББ, селективних переважно щодо бета-1-адренорецепторів, якщо вони добре переносяться, щоб зменшити як смертність, так і кількість загострень ХОЗЛ (табл. 16).

20.5 Подагра та сечова кислота

Поширеність артеріальної гіпертензії в пацієнтів із подагрою вдвічі вища порівняно з пацієнтами без подагри (36% проти 17%), а гіперурикемія (з подагрою або без неї) спостерігається більше ніж в одного із чотирьох пацієнтів з артеріальною гіпертензією [1515, 1516]. Крім того, підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові дає змогу незалежно прогнозувати артеріальну гіпертензію [1517, 1518], причому його роль як предиктора відома також у дитячому та підлітковому віці, проте майже не простежується в пацієнтів старшого віку, а також у пацієнтів із вторинною артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок [1519]. Подагра безпосередньо пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (зокрема інфаркт міокарда та інсульт) [1520] через механізми, які не є сторонніми для патофізіології артеріальної гіпертензії та пов'язаних із нею серцево-судинних і ниркових ускладнень, оскільки запалення та окислювальний стрес зумовлюють розвиток обох захворювань [1521]. Профілактика подагри через зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові за допомогою алопуринолу або інгібіторів ксантиноксидази супроводжується незначним зниженням АТ [1522–1524], а останніми настановами щодо лікування подагри рекомендоване досягнення рівня сечової кислоти в сироватці крові < 6,0 мг/дл [1525]. Препарати, що застосовуються для лікування подагричного набряку суглобів, а саме колхіцин, НПЗП і кортикостероїди, можуть негативно впливати на показники АТ та його контроль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а це означає, що за цих обставин потрібно посилити як офісний, так і позаофісний моніторинг АТ. Потребує підтвердження нещодавно виявлена профілактична роль колхіцину щодо розвитку атеросклеротичного ураження [1526], імовірно, завдяки його впливу на запалення та атеросклероз. Крім того, підтвердження потребує факт впливу зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові за допомогою гіпоурикемічних препаратів на захист серцево-судинної системи, що припускалося в попередніх дослідженнях [1522, 1524], але нещодавно було спростовано за результатами РКВ щодо застосування алопуринолу в пацієнтів з ІХС [1527, 1528].

Антигіпертензивні препарати чинять добре відомий диференційований вплив на рівень сечової кислоти в сироватці крові. Рівень сечової кислоти в сироватці крові підвищується в разі застосування тіазидних/тіазидоподібних і петльових діуретиків [1529] ІАПФ, БРА, БКК і ББ не мають такого впливу, хоча наявні дані про зниження екскреції сечової кислоти нирками в разі застосування ББ [1530]. Доведено, що з-поміж БРА лозартан знижує рівень сечової кислоти в сироватці крові завдяки урикозуричному ефекту, а також має деякі сприятливі серцево-судинні наслідки [1531]. У межах великого серійного дослідження типу «випадок-

контроль» було продемонстровано, що в поєднанні з БКК лозартан знижує інцидентність подагри в пацієнтів з артеріальною гіпертензією незалежно від рівня АТ [1530]. Відповідно до інших настанов [1525], у цих рекомендаціях пропонується з обачністю призначати діуретики пацієнтам із подагрою, але не відмовлятися від них, якщо діуретики необхідні для досягнення контролю АТ. Загалом, лікарі повинні намагатися використовувати нижчі дози діуретиків, оскільки вплив цих препаратів на рівень сечової кислоти в сироватці крові є дозозалежним.

20.6 Імуноопосередковані запальні захворювання

Імуноопосередковані запальні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит або червоний вовчак, супроводжуються підвищеною превалентністю недостатньо діагностованої та погано контрольованої артеріальної гіпертензії [1532–1534]. Підвищення серцево-судинного ризику, асоційоване з імуноопосередкованими запальними захворюваннями, лише частково пов’язане з традиційними факторами серцево-судинного ризику і, можливо, пояснюється запальними змінами в судинній системі [1533]. Підвищення загального серцево-судинного ризику в пацієнтів із імуноопосередкованими запальними захворюваннями можна оцінити за допомогою доступних калькуляторів ризику [1525].

20.6.1 Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит пов’язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [1535, 1536]. Згідно з деякими повідомленнями, превалентність артеріальної гіпертензії в неселективній популяції пацієнтів із ревматоїдним артритом не перевищувала таку в контрольній популяції пацієнтів, які не мали ревматоїдного артриту [1537]. Однак це не було підтверджено іншими дослідженнями, у яких артеріальна гіпертензія розглядалася як вихідна коваріата та в яких було виявлено підвищену превалентність артеріальної гіпертензії або більш високі значення АТ у пацієнтів із ревматоїдним артритом [1538]. Зафіксовано, що артеріальна гіпертензія сприяє підвищенню серцево-судинного ризику як у пацієнтів із ревматоїдним артритом, так і в загальній популяції [1539], хоча це не зовсім узгоджується зі взаємозв’язком між тривалістю захворювання і прогресуванням ураження органів [1540]. Більшість протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, як видається, не мають суттєвого впливу на АТ. Однак деякі інші засоби, що застосовуються для симптоматичного лікування пацієнтів із ревматоїдним артритом, імовірно, підвищують АТ [1541]. Відповідно до узвичаєних стандартів, НПЗП і глюкокортикоїди підвищують АТ [1515] і можуть спричинити клінічно значущу гіпертензію або погіршення контролю АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують лікування. У пацієнтів із ревматоїдним артритом потрібно знижувати АТ, так само як і в загальній популяції, переважно за допомогою БКК та інгібіторів РАС, оскільки є докази надмірної активності РАС [1542] у пацієнтів із цим захворюванням. Лікування основних захворювань має бути спрямоване на зменшення запалення та уникнення високих доз НПЗП [1515].

20.6.2 Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит пов’язаний із підвищеним кардіометаболічним ризиком, що призводить до надмірного зростання показників ССЗ [1543]. Псоріаз — це поширене хронічне запальне захворювання шкіри та суглобів, яке спостерігається у 2–4% дорослого населення. Нещодавні дослідження свідчать, що псоріаз, особливо в тяжкій формі, може бути незалежним фактором ризику атеросклерозу, інфаркту міокарда та інсульту [1544]. У пацієнтів із псоріатичним артритом часто спостерігається артеріальна гіпертензія (20–25%) [1544], а також ожиріння та деякі тяжкі метаболічні порушення, що стосуються глікемічного та ліпідного профілів. У пацієнтів із псоріатичним артритом потрібно знижувати АТ відповідно до загальних рекомендацій щодо антигіпертензивного лікування, переважно за допомогою інгібіторів РАС та БКК. ББ можуть спровокувати або погіршити перебіг псоріазу, тому їх потрібно уникати, якщо це можливо, або обережно застосовувати за наявності переконливих показань [1545] (таблиця 16). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та псоріатичним артритом потрібно розглядати доцільність контролю рівня глюкози [1546].

20.6.3 Системний червоний вовчак

Пацієнти із системним червоним вовчаком мають більший тягар факторів серцево-судинного ризику порівняно із загальною популяцією, що є причиною значної превалентності передчасного розвитку ССЗ у цих пацієнтів [1547]. ССЗ є важливою причиною як захворюваності, так і смертності пацієнтів із системним червоним вовчаком унаслідок поєднання факторів ризику з протромботичними та/або атерогенними властивостями самого захворювання. За результатами нещодавнього мета-аналізу було встановлено, що відносний ризик ССЗ був достовірно підвищеним у пацієнтів із системним червоним вовчаком порівняно із загальною популяцією [1548]. Дослідження по-різному визначають фактори ризику, які частіше трапляються і є прогностично значущими в популяції пацієнтів із системним червоним вовчаком. У межах багатофакторного аналізу було визначено, що вік (відносний ризик 1,03), артеріальна гіпертензія (1,71), куріння (1,48), цукровий діабет (2,2) і дисліпідемія (2,18) є значущими факторами ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із цим захворюванням. Це може стати допоміжним засобом за потреби вжити відповідних профілактичних заходів, зокрема контролю АТ [1549]. Окрім невеликих давніх неконтрольованих досліджень [1550, 1551], немає жодного дослідження, присвяченого артеріальній гіпертензії у поєднанні із системним червоним вовчаком. За останні півстоліття 10-річний показник виживаності пацієнтів із системним червоним вовчаком значно покращився і зараз становить 92% [1552]. Таке покращення прогнозу пов'язане з раннім розпізнаванням випадків із легшим перебігом і покращенням як спеціалізованої, так і загальної медичної допомоги, наприклад, лікування імуносупресивними препаратами, замісної ниркової терапії та лікування супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії.

20.7 Глаукома в поєднанні з артеріальною гіпертензією

Глаукома є основною причиною незворотної сліпоти в понад 60 мільйонів людей у всьому світі [1553]. Первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є найпоширенішим типом глаукоми, на який припадає понад 90% усіх випадків глаукоми [1554]. Нормотензивна глаукома є поширеною формою ПВКГ, що не супроводжується підвищенням внутрішньоочного тиску. На розвиток і прогресування глаукоми впливає складна взаємодія між АТ, внутрішньоочним тиском і очним перфузійним тиском. Середній очний перфузійний тиск — це різниця між тиском у центральній артерії та вені сітківки [1555]. Перфузійний тиск у центральній артерії сітківки можна визначити за середнім значенням артеріального тиску та значенням внутрішньоочного тиску [1555]. Високий АТ може зумовити підвищення внутрішньоочного тиску та збільшення виділення внутрішньоочної рідини внаслідок значної інтенсивності кровотоку в циліарному тілі та високого капілярного тиску, а також низького відтоку внутрішньоочної рідини внаслідок підвищеного епісклерального венозного тиску [1556, 1557]. На противагу, низький АТ, як спонтанний, так і внаслідок антигіпертензивної терапії, може знижувати очний перфузійний тиск, але це може призвести до ішемічного ушкодження зорового нерва [1557–1560]. Отже, у пацієнтів із нормотензивною глаукомою втрата поля зору може прогресувати попри нормальний внутрішньоочний тиск.

У межах систематичного огляду та мета-аналізу було оцінено зв'язок між АТ і ПВКГ, а також внутрішньоочним тиском [1556]. Було виявлено прямий зв'язок між САТ і ДАТ та внутрішньоочним тиском із підвищенням на 0,26 і 0,17 мм рт. ст. кожні 10 і 5 мм рт. ст. САТ і ДАТ відповідно. Як перехресні [1556] , так і лонгітюдні дослідження [1561] засвідчили наявність безпосереднього зв'язку між артеріальною гіпертензією та ПВКГ. Крім того, у межах великого популяційного дослідження за участі 41 235 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та глаукомою з Національного датського реєстру було виявлено, що початок антигіпертензивного лікування відтерміновує розвиток глаукоми на 2 роки [1562].

Zhao *et al.* [1556] досліджували зв'язок між АТ як постійної змінної та ПВКГ і виявили J-подібну залежність, що вказує на те, що як низький, так і високий АТ є факторами ризику розвитку глаукоми. У зв'язку із цим важливо знати, що внутрішньоочний тиск також змінюється залежно від зміни положення тіла. У положенні лежачи на спині, а отже, під час сну, спостерігається підвищення внутрішньоочного тиску, що призводить до зниження очного

перфузійного тиску [1559]. Згідно з результатами АМАТ, нічна артеріальна гіпотензія має сильний кореляційний зв'язок із прогресуванням глаукоми [1563]. Додаткові докази засвідчили, що зв'язок між нічним АТ і зумовленою глаукомою нейропатією зорового нерва зумовлений несприятливим зв'язком ураження нерва з екстремальним диппінгом, тобто фенотипом надмірного зниження АТ вночі [1564]. Окрім добових коливань АТ і положення тіла, на очний перфузійний тиск також може впливати антигіпертензивне лікування. Дослідження, у якому вивчали час введення антигіпертензивних препаратів, показало, що пацієнти з глаукомою, які отримували антигіпертензивні лікарські засоби ввечері, мали нижчий нічний АТ, більш виражений диппінг, нижчий нічний очний перфузійний тиск і суттєвіші втрати поля зору [1565]. До того ж, різні антигіпертензивні препарати можуть мати різний вплив на внутрішньоочний тиск і глаукому. Застосування ББ пов'язують зі зниженням внутрішньоочного тиску [1566, 1567], а також зі зменшенням ризику ПВКГ [1568]. Зменшення ризику ПВКГ узгоджується з доведеним зниженням внутрішньоочного тиску під впливом ББ через блокаду симпатичних нервових закінчень у циліарному епітелії. Унаслідок цього знижується вироблення внутрішньоочної рідини, що робить місцеву терапію ББ основним методом лікування глаукоми [1569]. У зв'язку із цим варто згадати, що місцеве лікування глаукоми ББ може також спричиняти системні ефекти, зокрема побічні ефекти, як-от брадикардія, через абсорбцію препаратів [1570]. Застосування інгібіторів РАС спричиняє підвищення внутрішньоочного тиску [1566] та збільшення ризику розвитку ПВКГ [1568]. Однак у вищезгаданому Національному датському реєстрі всі антигіпертензивні препарати, за винятком вазодилататорів (напр., гідралазину), сповільнювали прогресування глаукоми [1562].

Загалом, не лише артеріальну гіпертензію, але й низькі значення АТ, екстремальне нічне зниження АТ та високу варіабельність АТ упродовж доби, що призводить до частих піків і знижень АТ (особливо знижень), пов'язують із підвищеним ризиком ПВКГ. Тож щодо пацієнтів із глаукомою вжиття заходів, спрямованих на досягнення цільових показників АТ, що рекомендовані для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією, потрібно здійснювати з обережністю. Крім того, потрібно проводити АМАТ, щоб уникнути надмірного зниження нічного АТ, екстремального диппінгу і, відповідно, прогресування глаукоми.

Глаукома й артеріальна гіпертензія

Рекомендації та ключові положення	**КР**	**РД**
Пацієнтам з артеріальною гіпертензією віком > 60 років (або > 40 років у випадку чорношкірого населення африканського походження) рекомендовано проводити скринінг на наявність глаукоми.	**II**	**C**
Пацієнтам із глаукомою, які мають артеріальну гіпертензію, рекомендовано проводити моніторинг АТ, зокрема АМАТ, особливо за наявності втрат поля зору невідомої етіології.	**I**	**C**
Пацієнтам із глаукомою потрібно уникати як дуже низького, так і дуже високого АТ, особливо в нічний час.	**I**	**B**
Пацієнтам із глаукомою потрібно уникати застосування антигіпертензивних препаратів перед сном, оскільки це може підвищити ризик надмірного зниження АТ і, як наслідок, спровокувати втрату поля зору.	**III**	**B**
Застосування ББ пов'язують зі зниженням внутрішньоочного тиску та зменшенням ризику розвитку первинної відкритокутової глаукоми. Із цієї причини вони можуть бути оптимальними засобами для пацієнтів із глаукомою, які мають артеріальну гіпертензію.	**II**	**B**

20.8 Артеріальна гіпертензія в поєднанні з онкологічними захворюваннями

20.8.1 Артеріальна гіпертензія та її зв'язок із раком

Зв'язок між артеріальною гіпертензією та раком є двостороннім, оскільки фактори ризику (напр., нездорове харчування, вживання алкоголю, недостатня фізична активність, куріння, підвищений ІМТ) та патофізіологічні механізми (напр., імунне запалення та окислювальний стрес) характерні для обох захворювань [1571, 1572]. Зокрема, щодо нирково-клітинної карциноми (НКК) артеріальна гіпертензія була запропонована як незалежний фактор ризику, хоча розрахункові відношення ризиків коливаються від 2,5-кратного збільшення в

пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2 ступеня [1573] до загалом нижчого ризику, який оцінюється лише 1,12-кратним збільшенням [1574]. Водночас неможливо повністю виключити можливість викривлення результатів [1572]. У межах рандомізованого дослідження із менделівською рандомізацією було виявлено, що ДАТ є незалежним фактором ризику НКК, тоді як роль САТ є менш очевидною [1575]. Зв'язок між артеріальною гіпертензією та іншими типами раку ще менш зрозумілий, а прямий причинно-наслідковий зв'язок не доведений [1571, 1572]. Те саме стосується потенційної ролі антигіпертензивних препаратів у розвитку раку, про що йшлося в розділі 11.10.10.3.

Через значну превалентність попередньо наявна артеріальна гіпертензія є найпоширенішим супутнім захворюванням у пацієнтів із раком, особливо в літніх людей, що зумовлено високим рівнем превалентності артеріальної гіпертензії в похилому віці (див. розділ 3.3). Рекомендовано проводити ретельний моніторинг АТ і лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із раком, оскільки вони належать до групи ризику щодо розвитку ускладнень, пов'язаних з артеріальною гіпертензією, зокрема невідкладні стани [1576] (див. розділ 16.2). Крім того, у людей, які перенесли рак, спостерігається довгострокове підвищення серцево-судинного ризику [1571, 1572].

20.8.2 Артеріальна гіпертензія, спричинена протипухлинними препаратами

Дані про випадки розвитку артеріальної гіпертензії в межах досліджень щодо раку важко проаналізувати через відмінності у використовуваних визначеннях артеріальної гіпертензії. У Загальних критеріях термінології для визначення несприятливих подій (the Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) зазначено, що в протипухлинній терапії використовується чотириступенева система градації АТ, що починається з нормотензивного діапазону згідно з визначенням, наведеним у цих настановах. Ступінь 1 визначається як САТ 120–139 мм рт. ст. або ДАТ 80–89 мм рт. ст. [1577].

20.8.2.1 Артеріальна гіпертензія, спричинена інгібіторами VEGF

Протипухлинні препарати та додаткова терапія, що застосовуються в онкології, можуть спричинити артеріальну гіпертензію *de novo* або сприяти погіршенню наявної артеріальної гіпертензії. Про підвищення АТ під час терапії різними протипухлинними препаратами було відомо давно. Однак нещодавно ця проблема привернула до себе особливу увагу у зв'язку з розробленням препаратів класу інгібіторів ендотеліального фактора росту судин (VEGF) — головного компонента метаболічного шляху, який спричиняє певне підвищення АТ практично в кожного пацієнта [1571, 1572]. Препарати, мішенню яких є VEGF, застосовуються для лікування різних видів раку (напр., раку нирок, печінки (гепатоцелюлярної карциноми), щитоподібної залози, гастроінтестинальної стромальної пухлини) [1578] (таблиця 26). Інгібітори VEGF охоплюють моноклональні антитіла для внутрішньовенного введення (моноклональне антитіло VEGF-A, бевацизумаб; моноклональне антитіло VEGF-R2, рамуцирумаб; VEGF-R1/R2, злитий із Fc-ділянкою людського IgG1, афліберсепт) або пероральні низькомолекулярні інгібітори рецепторів тирозинкінази (ІРТК), спрямовані на VEGF-R1-33 та інші рецептори, які опосередковують низхідні клітинні сигнальні механізми, необхідні для виживання пухлинних клітин (таблиця 26) [1571, 1578, 1579]. Усі типи інгібіторів VEGF підвищують АТ [1579–1583] через численні механізми, які мають схожість із патофізіологією прееклампсії, зокрема активацію ЕТ-1, зниження біодоступності оксиду азоту (NO), зменшення кількості капілярів з ослабленням мікросудинного кровотоку, активацію амілорид-чутливого епітеліального натрієвого каналу (ENaC) нирок і підвищену чутливість до солі. Із цієї причини застосування низьких доз аспірину, рекомендоване для профілактики прееклампсії (див. розділ 16.1) [1068–1071], також було запропоновано для пацієнтів із раком, у яких розвиваються ускладнення у відповідь на лікування інгібіторами VEGF [1571]. Вплив інгібіторів VEGF на АТ класифікується як цільовий, оскільки вони також демонструють ефективність у лікуванні раку [1571]. Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеною несприятливою подією в разі терапії інгібіторами VEGF, із дозозалежним підвищенням АТ, яке зазвичай є зворотним і може проявитися протягом декількох днів після початку протипухлинної терапії [1580, 1584], що підкреслює важливість регулярного моніторингу АТ,

в ідеалі ДМАТ [1580, 1584]. Попри те, що підвищений АТ спостерігається практично у всіх пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами VEGF, інцидентність артеріальної гіпертензії дуже відрізняється через (i) попередню наявність або відсутність артеріальної гіпертензії та стан контролю АТ; (ii) неоднакову здатність різних комбінацій препаратів блокувати механізм дії VEGF та (iii) значну фармакокінетичну варіабельність між пацієнтами, які отримують лікування одним і тим же інгібітором VEGF [1579, 1580, 1585]. Найвища інцидентність артеріальної гіпертензії спостерігалася в разі застосування потужного ІРТК акситинібу та мультикіназного інгібітора ленватинібу, із розвитком тяжкої артеріальної гіпертензії в 13 і 43% пацієнтів відповідно [205, 1585, 1586]. Застосування інгібіторів VEGF асоціюється з підвищеним ризиком виникнення і погіршення ГУОМ та інших ускладнень, пов'язаних з артеріальною гіпертензією, зокрема дисфункції ЛШ і СН, серцевих аритмій, ураження нирок та артеріального й венозного тромбозу [205, 1586]. Ураження серця може призвести до тяжкої СН і серцевої смерті [1571, 1587]. Ризик ускладнень із боку нирок охоплює гостре ураження нирок у формі тромботичної мікроангіопатії [1588] або пошкодження ниркових клубочків, що призводить до масивної протеїнурії [1571, 1572, 1589]. Однак, попри те, що відносний ризик цих несприятливих подій є високим порівняно із застосуванням плацебо й інших протипухлинних препаратів, абсолютне підвищення ризику зазначених ускладнень залишається незначним протягом лікування інгібіторами VEGF.

Коментар робочої групи
Станом на 01.05.2024 лікарський засіб ленватиніб в Україні не зареєстрований.

ТАБЛИЦЯ 26. Артеріальна гіпертензія, спричинена окремими протипухлинними препаратами

Клас препарату	Окремі приклади препаратів	Окремі види злоякісних новоутворень	Потенційні механізми	Інцидентність артеріальної гіпертензії	Коментарі
Інгібітори VEGF	Акситиніб, бевацизумаб, кабозантініб, дазатиніб, ленватиніб, нілотиніб, пазопаніб, понатиніб, рамуцирумаб, регорафеніб, сорафеніб, сунітиніб, тивозаніб, вандетаніб	Рак нирок, печінки (гепатоцелюлярна карцинома), щитоподібної залози, гастроінтестинальна стромальна пухлина	↑ біодоступності ЕТ-1 ↓ біодоступності NO Окислювальний стрес Ендотеліальна дисфункція Зменшення щільності мікросудинної мережі (рарефікація) ↓ лімфангіогенезу Ураження нирок	**20–90%**	
Інгібітори ТК Брутона	Акалабрутиніб, ібрутиніб	Хронічний лімфоцитарний лейкоз, мантійноклітинна лімфома	↓ білків теплового шоку ↓ біодоступності NO	**71%**	Довгострокові наслідки
Сполуки платини	Карбоплатин, цисплатин, оксаліплатин	Мезотеліома, рак яєчок, сечового міхура, онкогінекологія, колоректальний рак і рак легень	↓ біодоступності NO Ендотеліальна дисфункція Ураження нирок	**53%**	Довгострокові наслідки
Алкілуючі сполуки	Бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід	Гематологічні злоякісні новоутворення та злоякісні	↓ біодоступності VEGF Судинна/ниркова токсичність (циклофосфамід)	**36% у дорослих** **15–58% у дітей**	Можливе викривлення результатів за супутнього

		новоутворення солідних органів			застосування глюкокортикоїдів; довгострокові наслідки
Інгібітори кальциневрину	Циклоспорин, такролімус	Після трансплантації стовбурових клітин	↑ вазоконстрикції (↑ активності РАС та ↑ рівня ендотеліну-1) ↓ біодоступності NO↑ активності СНС	**30–60%**	Довгострокові наслідки
Інгібітори протеасом	Бортезоміб, карфілзоміб	Множинна мієлома	↓ біодоступності NO Ендотеліальна дисфункція	**10–32%**	
Інгібітори BRAF/MEK	Бініметиніб, кобіметиніб, дабрафеніб, енкорафеніб, траметиніб, вемурафеніб	Меланома, колоректальний рак	↑ експресії CD47 ↓ цГМФ ↓ біодоступності NO Ендотеліальна дисфункція	**19,5%**	
Інгібітори RET-кінази	Пралсетиніб, селперкатиніб, вандетаніб	Рак щитоподібної залози, недрібноклітинний рак легень	↑ експресії CD47 ↓ цГМФ ↓ біодоступності NO Ендотеліальна дисфункція	**21–43%**	
Інгібітори PARP	Нірапариб, олапариб	Рак молочної залози, яєчників	Пригнічення зворотного захоплення дофаміну, норадреналіну та серотоніну	**19%**	
Інгібітори mTOR	Еверолімус, сиролімус	Нирково-клітинна карцинома, рак молочної залози, примітивна нейроектодермальна пухлина	↓ біодоступності VEGF	**Немає даних**	
Інгібітори синтезу андрогенів	Абіратерон	Метастатичний рак передміхурової залози Рак передміхурової залози	Мінералокортикоїдна активність накопичених попередників стероїдів	**26%**	
Блокатори андрогенних рецепторів	Ензалутамід	Метастатичний рак передміхурової залози	Невідомо	**11%**	

Дані отримані з робіт Cohen *et al.* [1572] та van Dorst *et al.* [1571]. BRAF — гомолог B1 вірусного онкогена мишачої саркоми v-Raf; CD47 — кластер диференціації 47; цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат; ET-1 — ендотелін-1; MEK — мітоген-активована протеїнкіназа; mTOR — мішень рапаміцину в клітинах ссавців; NO — оксид азоту; PARP — полі-(АДФ-рибозо)-полімерази; RET — перебудований під час трансфекції; СНС — симпатична нервова система; ТК — тирозинкіназа; VEGF — ендотеліальний фактор росту судин.

[a] Олапариб: можлива антигіпертензивна та кардіопротекторна дія.

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 лікарські засоби понатиніб, тивозаніб, вандетаніб, бініметиніб, енкорафеніб, пралсетиніб, селперкатиніб та нірапариб в Україні не зареєстровані.

20.8.2.2 Артеріальна гіпертензія, спричинена іншими протипухлинними препаратами

У таблиці 26 наведено перелік інших протипухлинних препаратів, які також можуть спричинити артеріальну гіпертензію [1571, 1572]. Цей перелік охоплює класичні хіміотерапевтичні сполуки, як-от циклофосфамід, і нещодавно розроблені препарати, як-от інгібітори протеасом (бортезоміб, карфілзоміб), інгібітори полі-(АДФ-рибозо)-полімераз (PARP) (олапариб, нірапариб) та інгібітори тирозинкінази Брутона (ібрутиніб, акалабрутиніб). Останній клас також підвищує ризик виникнення ФП та СН [205, 1586]. Механізм, за допомогою якого ці препарати підвищують АТ, найімовірніше, є багатофакторним і залишається нез'ясованим [1590]. Досі незрозуміло, чи інгібітори контрольних точок імунної відповіді, які охоплюють моноклональні антитіла, що блокують рецептор програмованої загибелі клітин 1 (PD-1) або його ліганд (PD-L1), а також антитіла, що блокують рецептор цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого антигена-4 (CTLA-4), підвищують ризик розвитку артеріальної гіпертензії. Можливо, вони синергійно підвищують серцево-судинну токсичність у разі поєднання з інгібіторами VEGF [1590]. Абіратерону ацетат є інгібітором CYP17A1, який пригнічує синтез андрогенів і тому застосовується в пацієнтів із прогресуючим метастатичним раком передміхурової залози. Цей препарат також може підвищувати АТ унаслідок інгібування CYP17A1 на попередньому етапі синтезу стероїдів у наднирниках, що призводить до синтезу надмірної кількості 11-дезоксикортикостерону через контррегуляторну стимуляцію вивільнення АКТГ у відповідь на зниження синтезу кортизолу [1591]. Зв'язування 11-дезоксикортикостерону з мінералокортикоїдним рецептором спричиняє артеріальну гіпертензію в поєднанні з гіпокаліємією, затримкою натрію та рідини в організмі, а також зниження рівнів реніну й альдостерону в плазмі крові [1592]. Низька доза преднізону зазвичай призначається одночасно з абіратероном для зменшення стимуляції вивільнення АКТГ і дає змогу контролювати артеріальну гіпертензію. За необхідності його можна поєднувати з АМР [1592].

Коментар робочої групи

Станом на 01.05.2024 в Україні лікарський засіб преднізон зареєстрований у лікарській формі для ректального використання та відповідно до інструкції для медичного застосування призначають дітям для інтенсивної терапії псевдокрупу (гострий стенозний ларинготрахеїт), крупу, спастичного бронхіту.

20.8.2.3 Артеріальна гіпертензія, спричинена додатковою терапією, променевою терапією або хірургічним утручанням

Додаткова терапія глюкокортикоїдами, еритропоетинами (ЕПО) для лікування анемії та НПЗП для усунення болю та/або запалення може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії або її погіршенню в пацієнтів із раком. Променева терапія в ділянці шиї та/або обширна дисекція шийних лімфатичних вузлів можуть спричинити порушення барорефлекторної функції (див. розділ 14.10), що призводить до екстремальної варіабельності АТ із різкими гіпертензивними стрибками, гіпотензивними епізодами й ортостатичною гіпотензією в деяких пацієнтів [907–909]. Крім того, променева терапія органів черевної порожнини асоціюється зі стенозом ниркових артерій, що іноді може спричинити реноваскулярну артеріальну гіпертензію [1593]. До того ж, під час тривалого ПС підвищений ризик серцево-судинних подій спостерігався в пацієнтів, які пройшли променеву терапію з приводу різних злоякісних новоутворень, зокрема лімфоми, раку молочної залози та раку шиї, для яких гіпотетичним основним механізмом розвитку подій було променеве ураження судин [1594].

20.8.3 Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із раком

20.8.3.1 Моніторинг і загальний контроль АТ перед початком протипухлинної терапії

Перед початком протипухлинної терапії контроль АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією має бути підтверджений відповідним офісним вимірюванням АТ, як рекомендовано в розділі 4, а також охоплювати використання позаофісних вимірювань (АМАТ або ДМАТ) за будь-якої можливості (рис. 9). Використання ДМАТ є особливо важливим і має

заохочуватися через навчання правильному використанню відповідних приладів (див. розділ 4.7), оскільки ДМАТ може відігравати ключову роль у моніторингу АТ як під час протипухлинної терапії, так і впродовж ПС після неї. Крім того, вимірювання АТ потрібно також проводити в пацієнтів без раніше задокументованої артеріальної гіпертензії, щоб виключити це захворювання та зафіксувати вихідні значення АТ до того, як пацієнти почнуть отримувати протипухлинні препарати, які можуть спричинити артеріальну гіпертензію (таблиця 26). Особливої уваги в пацієнтів із раком потребують знеболення та усунення тривожності перед вимірюванням АТ. Несприятливі зміни індивідуальних профілів факторів ризику (напр., підвищений рівень стресу, виникнення депресії, порушення сну, див. табл. 2) та факторів способу життя (напр., нездорове харчування, надмірне вживання алкоголю, див. розділ 7) можуть сприяти погіршенню артеріальної гіпертензії та контролю АТ у пацієнтів із раком і потребують коригування. Медикаментозна терапія має бути посилена та адаптована за необхідності (див. нижче) відповідно до загальної рекомендованої стратегії лікування (рис. 12).

Моніторинг АТ та оцінювання ризиків у пацієнтів із раком

Рекомендації	КР	РД
Офісне вимірювання АТ рекомендовано проводити перед початком протипухлинної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією або без неї, оскільки протипухлинні препарати можуть спричиняти гостре підвищення АТ та пов'язані з артеріальною гіпертензією ускладнення, зокрема зумовлені артеріальною гіпертензією невідкладні стани.	I	B
Особливої уваги в пацієнтів із раком потребують знеболення та усунення тривожності перед вимірюванням АТ; ці заходи є рекомендованим.	I	C
Під час активного лікування раку та подальшого спостереження, якщо воно здійсненне, рекомендовано, за можливості, застосовувати АМАТ і ДМАТ, особливо в пацієнтів, які отримують протипухлинні препарати, що можуть спричинити артеріальну гіпертензію.	I	C
Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які мають рак, перед початком протипухлинної терапії можна провести скринінг для перевірки наявності ГУОМ (ЕКГ, ехокардіографію, вимірювання параметрів функції нирок та ознак серцевої недостатності) та оцінювання серцево-судинного ризику.	II	C
Пацієнтам, які отримують кардіотоксичні протипухлинні препарати, рекомендовано проводити ехокардіографічне оцінювання на початковому етапі, під час протипухлинного лікування та впродовж подальшого спостереження.	I	C
Рекомендовано проводити моніторинг АТ після активного лікування раку та під час тривалого подальшого спостереження, оскільки в разі припинення застосування протипухлинних препаратів АТ може знизитися, що може потребувати корегування дози або припинення застосування антигіпертензивних лікарських засобів.	I	C
Люди, які перенесли рак, мають вищий ризик розвитку артеріальної гіпертензії та інших ускладнень із боку серцево-судинної системи та нирок, тому їм потрібно періодично проводити скринінгові вимірювання АТ та інформувати їх про підвищений серцево-судинний ризик.	I	C

20.8.3.2 Загальне антигіпертензивне лікування та контроль АТ під час протипухлинної терапії

Пацієнтів з активним раком регулярно виключали з РКВ, зосереджених на наслідках артеріальної гіпертензії. І навпаки, з досліджень щодо раку зазвичай виключаються пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією або підвищеним АТ. Отже, немає жодних доказів, отриманих під час зосереджених на наслідках РКВ, які можна було б використовувати в загальному лікуванні артеріальної гіпертензії та медикаментозній антигіпертензивній терапії в пацієнтів із раком. З огляду на вказані обмеження, цими настановами рекомендовано, за принципом екстраполяції, застосовувати до пацієнтів із раком визначення артеріальної гіпертензії, порогові та цільові значення АТ, утручання зі зміни способу життя та стратегії медикаментозного лікування, рекомендовані для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів із тяжкою формою раку лікування артеріальної гіпертензії має бути індивідуалізоване відповідно до симптомів, супутніх захворювань і поліпрагмазії у межах спільного процесу ухвалення рішень. Попри відсутність загального консенсусу, цими

настановами рекомендовані такі значення АТ для відтермінування протипухлинної терапії: САТ — 180 мм рт. ст. та/або ДАТ — 110 мм рт. ст. [1572, 1577]. Отже, початок протипухлинної терапії не варто відстрочувати в пацієнтів із неконтрольованим АТ, якщо вони не мають артеріальної гіпертензії 3-го ступеня або її симптомів. У таких пацієнтів першочергово потрібно ініціювати заходи з контролю АТ і симптомів артеріальної гіпертензії, в ідеалі, з використанням командного мультидисциплінарного підходу, що дасть змогу розпочати протипухлинну терапію якомога раніше.

Потрібно наголосити на деяких зазначених нижче міркуваннях щодо вибору та застосування антигіпертензивних препаратів під час лікування пацієнтів із раком у межах активної фази протипухлинної терапії.

1.Тіазидні/тіазидоподібні діуретики потрібно застосовувати лише за необхідності контролю АТ та в пацієнтів із затримкою рідини. Їх потрібно використовувати з обережністю, оскільки вони можуть (i) підвищувати концентрацію кальцію в сироватці крові в пацієнтів із метастазами в кістки, (ii) додатково підвищувати ризик серцевих аритмій, що спричиняються деякими протипухлинними препаратами внаслідок подовження інтервалу QT через розвиток гіпокаліємії, (iii) погіршувати залежні від СНАДГ гіпонатріємічні стани, що виникають у деяких пацієнтів із раком, та (iv) погіршувати гіповолемічні стани або дегідратацію [205, 1579, 1595].

З огляду на це, багатьом пацієнтам із раком може бути рекомендоване застосування дигідропіридинових похідних БКК (ДП-БКК) у комбінації з блокатором РАС (рис. 12).

2.Застосування недигідропіридинових похідних БКК (НДГП-БКК), які показані для контролю частоти серцевих скорочень у пацієнтів із протипоказаннями до ББ або їх непереносимістю, є проблематичним, і їх не можна призначати деяким пацієнтам із раком. На це вказують докази того, що НДГП-БКК (i) є помірними інгібіторами CYP3A4 або P-gp і впливають на фармакокінетику деяких, але не всіх протипухлинних препаратів, наприклад, пероральних ІРТК, які є субстратами CYP3A4 або P-gp [1595, 1596]], і (ii) можуть погіршувати СН, спричинену кардіотоксичними протипухлинними препаратами, через свою негативну інотропну дію (див. розділ 11.2.2). Однак це не виключає їх обережного застосування в пацієнтів із раком як такого, наприклад, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та тахікардією, які погано переносять ББ, та в пацієнтів, які отримують протипухлинні препарати, що не виявляють відповідних фармакокінетичних взаємодій, опосередкованих P-gp або CYP3A4.

20.8.3.3 Лікування артеріальної гіпертензії, спричиненої інгібіторами VEGF

Наразі немає даних РКВ, які могли б допомогти в профілактиці та/або лікуванні артеріальної гіпертензії *de-novo*, спричиненої протипухлинною терапією, наприклад, у відповідь на лікування інгібіторами VEGF. Утім, може бути корисним обмежити вживання натрію, оскільки за результатами нещодавнього невеликого (пілотного) дослідження (16 пацієнтів) було виявлено, що споживання натрію, яке не перевищує 4 г на добу, у поєднанні з дотриманням рекомендацій щодо дієти сприяє зниженню спричиненого інгібіторами VEGF підвищення АТ майже на 50% [1597]. У ретроспективному когортному дослідженні за участі 343 пацієнтів із раком, які отримували пероральні інгібітори VEGF (сорафеніб, сунітиніб, пазопаніб, регорафеніб, ленватиніб або кабозантініб), приблизно в половини включених у дослідження пацієнтів спостерігалося значне підвищення АТ (САТ на 20 мм рт. ст. або ДАТ на 10 мм рт. ст.). Попередньо наявна нормотензія та лікування пазопанібом були визначені як вагомі фактори ризику такого значущого підвищення АТ [1598]. Лікування БКК або блокаторами РАС (ІАПФ або БРА) ефективно знижувало САТ (на 24,1 і 18,2 мм рт. ст. відповідно) і ДАТ (на 12,0 і 11,0 мм рт. ст. відповідно) [1598]. У пацієнтів, які отримують інгібітори VEGF, будь-яка антигіпертензивна терапія, що призначається під час протипухлинного лікування, має ретельно моніторуватися, наприклад, за допомогою ДМАТ. За потреби потрібно знижувати дозування або навіть припиняти застосування антигіпертензивних препаратів у періоди, коли протипухлинне лікування не проводиться, через підвищений ризик розвитку гіпотензії.

Лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із раком

Рекомендації	КР	РД
Під час ведення пацієнтів із раком рекомендовано застосовувати ті ж визначення артеріальної гіпертензії, порогові та цільові значення АТ, утручання зі зміни способу життя та стратегії медикаментозного лікування, що і для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.	I	C
Не рекомендовано розпочинати протипухлинну терапію в пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією та показниками систолічного АТ ≥ 180 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ ≥ 110 мм рт. ст.	III	C
У пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та показниками систолічного АТ ≥ 180 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ ≥ 110 мм рт. ст. заходи з контролю АТ та симптомів артеріальної гіпертензії мають бути ініційовані мультидисциплінарною командою, що дасть змогу розпочати протипухлинну терапію якомога раніше.	I	C
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики можна застосовувати лише за необхідності для контролю АТ та в пацієнтів із затримкою рідини, оскільки вони можуть спричиняти побічні ефекти в пацієнтів із раком, зокрема підвищення концентрації кальцію в сироватці крові в пацієнтів із метастазами в кістки, підвищення ризику серцевих аритмій унаслідок подовження інтервалу QT через розвиток гіпокаліємії, підвищення ризику гіпонатріємії та потенційного погіршення гіповолемічних станів або дегідратації.	II	C
Потрібно уникати застосування НДГП-БКК у пацієнтів із раком, що отримують протипухлинні препарати, для яких характерні фармакокінетичні взаємодії, опосередковані CYP3A4 та/або P-gp.	III	B
Артеріальну гіпертензію, спричинену інгібіторами VEGF, можна лікувати інгібіторами РАС (ІАПФ чи БРА) або ДГП-БКК.	II	B
У пацієнтів із тяжкою формою раку лікування артеріальної гіпертензії має бути індивідуалізоване відповідно до симптомів, супутніх захворювань і поліпрагмазії у межах спільного процесу ухвалення рішень.	I	C

20.8.4 Подальше спостереження та лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів, які перенесли рак

Важливим є тривале ретельне ПС після активного протипухлинного лікування. Однією з причин є те, що в пацієнтів, які отримували протипухлинні препарати, які спричиняють короткочасне та зворотне підвищення АТ, можуть виникати гострі зміни АТ, які потребують корегування дози або, зрештою, припинення застосування будь-яких антигіпертензивних препаратів, отримуваних раніше, для уникнення гіпотензії. З іншого боку, у пацієнтів із раком та артеріальною гіпертензією може спостерігатися прогресування раніше наявного ГУОМ або ураження органів *de-novo* унаслідок кардіоренальної токсичності протипухлинних препаратів. Отже, залежно від індивідуального профілю ризику та фенотипу, ПС має охоплювати моніторинг параметрів ГУОМ (рис. 6). Загалом рекомендовано моніторувати АТ під час тривалого ПС, бажано методом ДМАТ, оскільки в пацієнтів із давно діагностованим раком є підвищений ризик розвитку артеріальної гіпертензії, напр. у людей, які перенесли рак у дитинстві [1599], а також серцево-судинних подій. Насамкінець, у пацієнтів, у яких розвинулося тяжке погіршення артеріальної гіпертензії під час протипухлинної терапії, вторинною причиною артеріальної гіпертензії може бути основне захворювання. У підозрюваних випадках потрібно розглянути доцільність проведення відповідної діагностики з метою виключення або виявлення таких форм (див. розділ 6).

20.9. COVID-19 та артеріальна гіпертензія

Тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2-го типу (SARS-CoV-2), що призвів до пандемії коронавірусної хвороби 2019 р. (COVID-19), зумовив суттєві розлади багатьох, якщо не всіх, аспектів життя людей. У ранній гострий період [1600], а також протягом першого року [1601] пандемії, COVID-19 спричинив значне зростання смертності, зокрема внаслідок фатальних серцево-судинних подій, як-от інсульт, ішемічна хвороба серця, аритмії, СН, венозна тромбоемболія, зупинка серця, гостре ураження нирок і ниркова недостатність. Усі ці ускладнення мають тісний зв’язок з артеріальною гіпертензією. Однак, було виявлено ще кілька безпосередніх аспектів взаємозв’язку між COVID-19 та артеріальною

гіпертензією. Артеріальна гіпертензія не лише була одним із найпоширеніших супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19 [1602], а й асоціювалася з підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (визначеного як госпіталізація або смерть) [1602, 1603]. Також артеріальна гіпертензія розглядалася як незалежний фактор ризику в шкалі вразливості, за якою прогнозувався тяжкий або смертельний перебіг COVID-19 у мільйонів людей в Італії [1604]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували лікування, підвищений САТ засвідчив наявність дозозалежного зв'язку з тяжким перебігом COVID-19 [1603], навіть зважаючи на вік і супутні ССЗ [1605]. Це важливі спостереження, оскільки встановлення можливого зв'язку між артеріальною гіпертензією та COVID-19 на початковому етапі було ускладнене тим, що з тяжким перебігом COVID-19 переважно госпіталізували пацієнтів старшого віку, у якому є висока превалентність артеріальної гіпертензії [1605]. Найбільш вірогідне пояснення, чому артеріальна гіпертензія є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, полягає в тому, що артеріальна гіпертензія часто спричиняє субклінічне ГУОМ життєво важливих органів [217, 276], що може знижувати ефективність захисних механізмів організму проти тяжких інфекцій. Іншим можливим поясненням може бути згубна роль деяких імунологічних порушень, які можуть бути пов'язані з артеріальною гіпертензією [1606].

20.9.1 COVID-19 та інгібітори РАС

Встановлення того, що (i) SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) для проникнення в клітини, а також (ii) експериментальне доведення того, що лікування ІАПФ та БРА може призвести до збільшення експресії АПФ2 [1607], породило гіпотезу про те, що лікування ІАПФ або БРА може підвищити контагіозність і тяжкість клінічного перебігу COVID-19. Це спричинило занепокоєння органів влади у сфері охорони здоров'я та наукових товариств, які побоювалися, що пацієнти, ігноруючи виявлену захисну дію АПФ2 щодо ураження легень на тваринних моделях [1607], можуть припинити використовувати ці препарати за наявності захворювань, для лікування яких вони відіграють рятівну роль, що призведе до збільшення кількості фатальних або нефатальних серцево-судинних подій. Однак великі обсерваційні дослідження, опубліковані вже на ранній стадії пандемії [1608, 1609], послідовно демонстрували, що лікування блокаторами РАС не впливає на ризик інфікування COVID-19, тяжкість перебігу захворювання або смертність від нього [1610]. Цей висновок був підтверджений пізнішими мета-аналізами доступних досліджень [1611]. Мінімальний вплив блокаторів РАС в обох напрямках на перебіг COVID-19 пізніше був підтверджений ще одним значно більшим мета-аналізом, який, однак, додатково підкреслив обмеженість та упередженість висновків, зроблених на основі обсерваційних досліджень [1612]. Це емпірично підтвердило рекомендацію, сформульовану в ранній фазі пандемії кількома науковими товариствами, зокрема ESH [1607], про недоцільність припинення лікування інгібіторами РАС пацієнтів з артеріальною гіпертензією, СН, ІХС або іншими цільовими захворюваннями. На жаль, як показало опитування Центрів вдосконалення ESH, значна кількість пацієнтів таки припинила лікування, що призвело до ймовірних, хоча й не прорахованих, негативних наслідків [1613].

20.9.2 Локдаун, спричинений COVID-19, та лікування артеріальної гіпертензії

У спробі обмежити поширення інфекції, діагностичні та терапевтичні процедури, пов'язані з артеріальною гіпертензією, були різко скорочені протягом першого року пандемії COVID-19 (найбільше під час першого локдауну) [1614]. Зокрема, це вплинуло на пацієнтів із тяжкою артеріальною гіпертензією [1615], особливо на проведення очних консультацій та вимірювання АТ у клініках [1616]. Унаслідок цього знизилася прихильність до медикаментозного лікування [1617]. З метою реагування на ситуацію, що склалася, були розроблені програми дистанційного клінічного ведення пацієнтів із залученням не лише лікарів, але й медсестер і фармацевтів [1618]. Такі програми, що спираються на автоматичне передавання стандартизованих даних ДМАТ і доказові алгоритми лікування артеріальної гіпертензії, були певною мірою реалізовані під час пандемії [1618]. Фактично посилення ролі віддаленого ведення артеріальної гіпертензії можна розглядати як важливий сприятливий наслідок пандемії у сфері лікування артеріальної гіпертензії (див. розділ 21). Що стосується

практичних аспектів антигіпертензивної терапії, то не було впроваджено жодних послідовних змін у виборі препаратів і стратегій лікування (зокрема порогові значення АТ та цільові показники лікування) у пацієнтів із COVID-19 через брак доступних доказів та очевидних причин для цього.

На додаток до перепон у наданні медичної допомоги пацієнтам із хронічними захворюваннями, як-от артеріальна гіпертензія [1614], пандемія COVID-19 спричинила потенційні зміни у факторах, пов'язаних зі способом життя та поведінкою (фізична активність, режим харчування, вживання алкоголю, куріння, емоційний/психологічний стрес, зміни режиму сну та добових ритмів), а також зміни в довкіллі (забруднення повітря, навколишній шум), які, імовірно, вплинули на контроль АТ і рівень серцево-судинного ризику під час та після пандемії [17], зокрема протягом фаз суворого та менш суворого локдауну. Деякі зміни, як-от зменшення забруднення повітря та шуму (через меншу інтенсивність руху), були потенційно сприятливими, оскільки було доведено, що забруднення повітря та шум мають пресорний ефект. Однак більшість із них були негативними. Справді, під час пандемії спостерігалося підвищення АТ за результатами офісного [1616, 1619] та домашнього вимірювань [1620] , а також збільшення частки пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією [1620], хоча й не у всіх дослідженнях [1621].

20.9.3 Вакцинація від SARS-CoV-2 й артеріальна гіпертензія

Вакцинація від SARS-CoV-2 однозначно знижує частоту виникнення інфаркту міокарда та інсульту після COVID-19 [1622, 1623]. Потрібно уникати інтерпретації цих даних як таких, що свідчать про те, що вакцина має специфічний захисний ефект щодо серцево-судинної системи. Зменшення частоти серцево-судинних подій радше пояснюються тим, що інфекція SARS-CoV-2 вражає багато органів і, за всіма ознаками, може вважатися системним захворюванням, а не таким, що обмежується легеневими ураженнями. Під час РКВ, у яких оцінювали ефективність і безпечність вакцин, не було виявлено жодних ознак підвищення або стійкої зміни АТ [1624]. На перший погляд, це відповідає результатам баз даних фармаконагляду й обсерваційних досліджень, згідно з якими об'єднана розрахункова частка аномального/підвищеного АТ після вакцинації становила лише 3,2% [1625], але за відсутності рандомізованих даних достовірний висновок неможливий. Певну роль могли відігравати короткочасні зміни АТ, зокрема внаслідок дії стресових факторів та ефекту «білого халата».

20.9.4 Довгострокові наслідки COVID-19 та артеріальна гіпертензія

Щодо стійких серцево-судинних симптомів через кілька місяців після COVID-19, тобто довгострокових наслідків COVID-19, то часто впливу зазнає серцево-судинна система [1605], а попередньо наявна артеріальна гіпертензія може бути помірним фактором ризику [1626, 1627]. Артеріальна гіпертензія може бути однією з найпоширеніших причин звернень до медичних працівників після COVID-19. Однак для того, щоб детальніше висвітлити це важливе питання, потрібні довготривалі дослідження із подальшим спостереженням і більша кількість даних загалом [1628, 1629].

21. ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

21.1 Важливість подальшого спостереження

ПС у випадку пацієнтів з артеріальною гіпертензією має важливе значення не тільки для досягнення контролю АТ, але й для підтримання змін у способі життя, оцінювання прихильності до лікування та побічних ефектів лікарських засобів, а також для адаптації терапії та перевірки розвитку або змінення ГУОМ (рис. 21). У цьому контексті необхідно відповісти на три основні питання: (i) як часто потрібно спостерігати пацієнтів, (ii) що саме потребує перевірки та (iii) хто та в яких умовах має бути залучений до ведення пацієнтів під час ПС, на додаток або альтернативно до повторних офісних візитів. На жаль, досліджень щодо кожного із цих питань дуже мало. Однак, у цих настановах визнається їхня важливість для ПС пацієнтів. Далі вони розглядаються докладніше. Ефективність медикаментозної терапії можна оцінювати щомісяця до досягнення контролю АТ [97, 1352]. Однак результати трьох великих обсерваційних досліджень та одного невеликого РКВ свідчать про те, що візити ПС із коротшими інтервалами (кожні 2 тижні) сприяють більш ранньому досягненню контролю АТ

у більшої кількості людей [1630–1633]. Очевидно, що на етапі титрування частота візитів не має підпорядковуватися жорстким правилам, а має залежати від фенотипу артеріальної гіпертензії та реакції на лікування. Іншими очевидними параметрами, які впливають на частоту візитів ПС, є тяжкість артеріальної гіпертензії, наявність і тип ГУОМ, ССЗ або ХХН, а також інших супутніх захворювань. За наявними даними пацієнти з 3 супутніми захворюваннями більше ніж удвічі частіше повторно звертаються по медичну допомогу порівняно з пацієнтами, які мають меншу кількість супутніх захворювань або взагалі їх не мають [1634]. Зниження АТ відбувається повільніше в разі монотерапії, ніж у разі застосування комбінації двох препаратів, коли зниження рівня АТ очікується протягом 1–2 тижнів, хоча подальше менш виражене прогресивне зниження АТ може тривати ще кілька тижнів.

Після досягнення цільового рівня АТ кількамісячний інтервал між візитами видається прийнятним. У межах одного з досліджень [1635] не було виявлено різниці в рівні контролю АТ у разі здійснення візитів ПС із періодичністю один раз на 3 і 6 місяців, що свідчить на користь частоти візитів двічі або чотири рази на рік протягом першого року після початку лікування для більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здійснення візитів один раз на 3 місяці узгоджується з результатами великого обсерваційного дослідження за участі 90 000 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яке показало, що ризик серцево-судинних подій підвищувався на 18%, якщо інтервал між візитами перевищував 2,7 місяця [646]. Після першого року ПС обґрунтованою частотою є два або навіть один візит на рік, якщо медичні стани пацієнта є контрольованими, АТ — стабільним (на основі даних ДМАТ за можливості), і пацієнт не має серйозних проблем, пов’язаних із лікуванням. Пацієнти мають бути поінформовані, що показники офісного та позаофісного вимірювання АТ можуть бути на кілька мм рт. ст. нижчими влітку порівняно із зимовими місяцями [1636, 1637] через різницю в температурі в приміщенні та на вулиці, а також інші фактори [1636, 1638–1640]. Зазвичай нижчий рівень АТ влітку не спричиняє специфічних проблем, але іноді пацієнти можуть потребувати додаткового візиту до закладу охорони здоров’я. Якщо нижчі показники АТ асоціюються із запамороченням або втомою, пацієнтам можна рекомендувати помірне зменшення дози лікарських засобів, особливо діуретиків.

РИСУНОК 21 Подальше спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією.
[a] Можлива адаптація з урахуванням клінічного стану.

Крім того, варто пам’ятати, що АТ зростає в умовах гіпобаричної гіпоксії через низку факторів, зокрема активацію симпатичної нервової системи [1641]. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією 2-го та 3-го ступенів із неконтрольованим АТ необхідно уникати перебування на висоті понад 2500 м над рівнем моря. Перебування на нижчих висотах, як правило, не чинить негативного впливу на рівень АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, проте контроль АТ до та під час перебування на висоті може бути доцільним. Імовірні порушення оксигенації крові та інші проблеми можуть підвищити ризик гіпобаричної гіпоксії на нижчій висоті в пацієнтів старшого віку або пацієнтів із респіраторними чи серцево-судинними захворюваннями [1641].

Очевидно, що під час візитів ПС вимірювання АТ відповідно до рекомендацій, що містяться в цих настановах, має фундаментальне значення. Вимірювання АТ потрібно доповнювати АМАТ, коли це показано та можливо, з інтервалами, як правило, довшими, ніж для офісного вимірювання АТ. ДМАТ можна рекомендувати не тільки перед візитами, але й на регулярній основі як корисний інструмент для перевірки сталості контролю АТ, а також для покращення прихильності до лікування. Під час візитів потрібно оновлювати дані анамнезу, зокрема дізнаватися про втручання зі зміни способу життя, переносимість медикаментозної терапії та будь-які зміни, пов’язані із супутніми захворюваннями та застосуванням комбінацій препаратів, зокрема безрецептурні лікарські засоби. Зазвичай можна обійтися без повторного фізикального огляду, якщо результати медикаментозного лікування до повторного візиту були малопомітними. Стандартні лабораторні дослідження, рівень електролітів (калію в сироватці крові) та функція нирок належать до параметрів, які потрібно контролювати найчастіше, разом із рівнем холестерину в сироватці крові, ліпідним профілем, рівнем глюкози в крові та іншими параметрами, що залежать від індивідуальної стратегії лікування та супутніх захворювань. Повторне оцінювання ГУОМ потрібно проводити відповідно до міркувань, окреслених у розділі 5.5. Оцінювання ГУОМ має важливе значення, оскільки виявлення прогресування або регресії ГУОМ під час візитів ПС має значний вплив на стратегію лікування та планування подальших візитів.

У межах тривалого ПС прийоми можуть проводити також медичні працівники, що не є лікарями, як-от кваліфіковані медичні сестри або фармацевти. Цей підхід застосовується в деяких європейських та інших країнах, залежно від місцевої організації ресурсів у сфері охорони здоров’я, і підтверджується результатами РКВ, обсерваційних досліджень і мета-аналізів, які засвідчують порівнянне зниження АТ у разі проведення лікування лікарями первинної ланки, медичними сестрами або фармацевтами [1642–1645]. Важливий внесок у цьому напрямку можуть забезпечити технології телемедицини в поєднанні з розширенням можливостей пацієнта. Можна очікувати, що подальший розвиток цього підходу сприятиме значному внеску в лікування артеріальної гіпертензії в межах ПС у майбутньому [139].

21.2 Прихильність до лікування

21.2.1 Терміни та означення

Прихильність до лікування визначається як міра, якою поведінка людини, що охоплює застосування лікарських засобів, дотримання дієти та/або зміну способу життя, відповідає узгодженим призначенням або усним рекомендаціям медичного працівника. Постійність застосування лікарських засобів визначає тривалість періоду часу між початком лікування та застосуванням останньої дози, безпосередньо перед його припиненням [479, 1646]. У цьому контексті прихильність до лікування відображає точкову оцінку дотримання пацієнтом призначеного лікування, тоді як постійність є ілюстрацією прихильності до призначеної терапії протягом тривалого періоду. З огляду на негативні конотації «дотримання пацієнтом рекомендацій», або «комплаєнтність», є не найдоцільнішим терміном для використання, коли йдеться про пацієнтів, які дотримуються терапевтичних рекомендацій медичних працівників [1646].

21.2.2 Поширеність неприхильності до лікування та пов'язаний із нею тягар

Оцінки превалентності неприхильності до антигіпертензивної терапії варіюються в різних дослідженнях залежно від (i) методу оцінювання прихильності до лікування, (ii) країни/системи охорони здоров'я, де проводилося дослідження та (iii) клінічних характеристик залучених до дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Загалом рівень неприхильності до лікування є вищим у країнах із низьким і середнім рівнями доходу, ніж у вестернізованому суспільстві [616], а також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яку важко контролювати (напр., із субоптимальним контролем АТ), порівняно із загальною популяцією людей з артеріальною гіпертензією [657, 669]. У великій вибірці пацієнтів із загальної популяції, які отримували антигіпертензивні препарати, лише приблизно чверть була прихильною до лікування (відсоток виписаних рецептів становив ≥ 75% у період ПС). Згідно з результатами прямого біохімічного аналізу рідин організму, у середньому приблизно один із трьох–чотирьох пацієнтів з артеріальною гіпертензією не дотримується рекомендацій з антигіпертензивного лікування [612, 657, 658]. Непостійність є однією з найпоширеніших причин низької прихильності до антигіпертензивної терапії, особливо серед пацієнтів, яким лікування було призначене нещодавно [479, 1647]. В Італії приблизно 36% пацієнтів, які розпочали лікування, не поновили рецепти на призначені від початку антигіпертензивні препарати [1648]. Доведено сильний кореляційний зв'язок між ступенем неприхильності до антигіпертензивної терапії та рівнем підвищення АТ, що базується як на офісних вимірюваннях АТ, так і на результатах 24-годинного АМАТ [657]. Неприхильність до лікування супроводжується низкою несприятливих серцево-судинних наслідків, як-от ГЛШ [1649], мікроальбумінурія [1650], інфаркт міокарда, інсульт, СН [1651, 1652], ХХН [1653, 1654], вплив на частоту госпіталізацій, загальну смертність [1655], зниження якості життя та загальне збільшення витрат на охорону здоров'я [479]. Госпіталізація та смерть унаслідок ССЗ також тісно пов'язані з припиненням лікування [478]. Зв'язок між прихильністю до лікування та клінічними наслідками є очевидним як у чоловіків, так і в жінок [1008], пацієнтів молодшого та старшого віку, а також у пацієнтів із різними ступенями супутніх захворювань і ризику смертності[479]. Із цієї причини в настановах ЄТК/ESH від 2018 р. наголошується на виявленні та веденні випадків неприхильності до антигіпертензивної терапії; це відображено як у настановах AHA/ACC [488], так і в настановах щодо лікування ІСАГ [32]. Акцент на прихильності до лікування визнаний однією з точок дотику між європейськими та американськими настановами [1656].

21.2.3 Методи виявлення неприхильності до антигіпертензивної терапії

Ідеальним методом визначення неприхильності до лікування має бути підтвердження перорального застосування лікарських засобів і надання інформації про те, як часто це відбувається протягом певного часу, оскільки прихильність є динамічним процесом, тобто може суттєво змінюватися від одного періоду до іншого. На сьогодні жоден із доступних методів не відповідає цим двом критеріям. Покладатися на враження лікаря, сформовані під час опитування, зручно, але отримана в такий спосіб оцінка може бути суттєво спотворена, що може призвести до переоцінювання прихильності до лікування. Анкети для оцінювання прихильності не відповідають усім критеріям валідності та надійності [1657] і, як правило, показують дуже слабкий зв'язок із контролем АТ та серцево-судинними наслідками або ж відсутність зв'язку [1658]. Безпосереднє спостереження за застосуванням антигіпертензивних препаратів (зазвичай супроводжується вимірюванням АТ) може бути інформативним, але є непрактичним у більшості закладів охорони здоров'я (дорогим і складним з погляду організації) та не здатним забезпечувати врахування змінного характеру прихильності до лікування із часом. Це також може бути клінічно небезпечним фактором (повідомлялося про випадки серйозного падіння АТ у пацієнтів навіть після застосування лікарських засобів під зовнішнім контролем) [1659]. Перевірка записів про поповнення запасів рецептурних антигіпертензивних препаратів є недорогим методом, який може надавати інформацію про постійність пацієнтів у застосуванні антигіпертензивних препаратів, особливо в контексті систем охорони здоров'я, у яких усі або майже всі рецепти реєструються та централізовано

зберігаються [477]. Однак отримання рецепта не є еквівалентом застосування лікарського засобу, і тому цей підхід завищує оцінку прихильності до лікування. Електронний моніторинг застосування препаратів за допомогою сенсорів, які реєструють акт відкриття контейнера або блістера з лікарськими засобами, як правило, є дуже точним і надає детальну інформацію щодо часу та регулярності прихильності, а також постійності лікування [675]. Однак високі витрати, ризик умисного/випадкового вилучення дози з контейнера без її подальшого застосування, а також неможливість застосування цього методу для численних антигіпертензивних препаратів є важливими обмеженнями. Біохімічне виявлення антигіпертензивних препаратів та/або їхніх метаболітів у рідинах організму забезпечує пряме й об'єктивне підтвердження застосування лікарських засобів. Однак цей метод є дорогим, не враховує щоденні коливання в прихильності та не виключає ефекту підвищення прихильності перед візитами [479, 1660]. Прихильність, оцінена за словами пацієнта, як правило, є завищеною, і такий метод не має регулярно використовуватися в клінічній практиці. Проте підтвердження неприхильності до лікування, як правило, є інформативним. Таблетки із цифровими індикаторами наразі недоступні в клінічній практиці та мають дуже високу вартість.

21.2.4 Етіологія неприхильності до антигіпертензивної терапії

Багатовимірна модель прихильності до лікування ВООЗ класифікує бар'єри, що перешкоджають прихильності за кількома категоріями, зокрема: (i) з боку системи охорони здоров'я (спілкування з медичним працівником, низький рівень задоволеності аптечними послугами або проблеми з відшкодуванням вартості лікарських засобів); (ii) пов'язані з терапією (побічні ефекти, складність режиму застосування лікарських засобів або порушення розпорядку дня); (iii) пов'язані із захворюванням (тяжкість симптомів, відсутність симптомів або наявність супутніх захворювань); (iv) пов'язані з пацієнтом (низька самоефективність або хибні переконання щодо лікарських засобів) і (v) пов'язані із соціально-економічним статусом (бідність, відсутність підтримки з боку сім'ї чи безробіття) [1661]. Причини неприхильності до антигіпертензивної терапії значною мірою залежать від наведених вище параметрів. Ненавмисна неприхильність до лікування є більш поширеною, ніж навмисна [479], а в деяких країнах доступ до медичної допомоги та вартість лікарських засобів стають усе більш важливими чинниками неприхильності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [139, 616]. Загалом безсимптомний характер артеріальної гіпертензії, імовірно, збільшує ризик неприхильності до лікування порівняно із ССЗ, які спричиняють симптоми за відсутності лікування. Наприклад, хронічна СН пов'язана зі значно нижчими показниками неприхильності до лікування, ніж артеріальна гіпертензія [1662], а також наявні дані про кращу прихильність до антигіпертензивної терапії в пацієнтів із госпіталізацією через серцево-судинні або ниркові події в анамнезі [619]. Не було виявлено різниці в прихильності до лікування між застосуванням оригінальних і генеричних препаратів [1663]; водночас кількість призначених антигіпертензивних препаратів є ключовим чинником неприхильності до антигіпертензивної терапії [669]. На противагу цьому, клас антигіпертензивних препаратів не є послідовною детермінантою неприхильності до лікування, хоча постійність застосування лікарських засобів є вищою в разі застосування деяких антигіпертензивних препаратів порівняно з іншими [669]. Алгоритми на основі демографічних і простих клінічних даних є недостатньо чутливими або специфічними, щоби бути предиктором неприхильності до антигіпертензивної терапії, оскільки прихильність до лікування є дуже динамічним і погано передбачуваним процесом. Загалом, неприхильність до антигіпертензивної терапії є багатофакторним і складним явищем із великою кількістю різних причин неприхильності серед пацієнтів.

21.2.5 Коли та як проводити скринінг на наявність неприхильності до лікування

Скринінг на наявність неприхильності до антигіпертензивної терапії має бути частиною рутинного оцінювання ефективності антигіпертензивних препаратів [4] і має проводитися (i) під час кожного прийому в клініці, (ii) перед ескалацією антигіпертензивної терапії [32], (iii) до проведення скринінгу на вторинну артеріальну гіпертензію [32] та (iv) у разі підозри на істинно резистентну артеріальну гіпертензію [32, 1664]. Також доцільність проведення скринінгу на наявність неприхильності до антигіпертензивного лікування потрібно розглядати

в пацієнтів, які вживають два антигіпертензивних препарати та не мають належної відповіді на таке лікування [4, 659]. Об'єктивні непрямі або прямі методи (перегляд аптечних записів, електронні пристрої моніторингу, застосування лікарських засобів під зовнішнім контролем та біохімічне виявлення лікарських засобів у сечі) зазвичай мають перевагу над суб'єктивними методами діагностики неприхильності до антигіпертензивної терапії [32]. У закладах із обмеженими ресурсами, де відповідні тести недоступні, інформативним може бути зізнання пацієнта в неприхильності (саме в такому формулюванні, а не ствердження «прихильності»). Відсутність очікуваної відповіді на антигіпертензивну терапію, наприклад відсутність зниження АТ у разі застосування декількох антигіпертензивних препаратів, підвищення частоти серцевих скорочень, попри застосування ББ або НДГП-БКК, збільшують імовірність неприхильності до лікування, зокрема в поєднанні з інформацією про найпоширеніші фактори ризику неприхильності, як-от поліпрагмазія або поява побічних ефектів.

Скринінг на наявність неприхильності до антигіпертензивної терапії покращує діагностичний підхід та ухвалення рішень щодо лікування майже у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Дійсно, у пацієнтів із субоптимальним контролем АТ (напр., підозрою на резистентну артеріальну гіпертензію) підтвердження неприхильності до антигіпертензивної терапії (i) дає змогу обґрунтувати діагноз псевдорезистентної артеріальної гіпертензії, (ii) пояснює причину резистентності до лікування, (iii) допомагає уникнути непотрібної ескалації лікування, дорогих додаткових досліджень і (iv) зменшує витрати на охорону здоров'я [1665]. Підтвердження прихильності до антигіпертензивного лікування в таких пацієнтів, навпаки, обґрунтовує проведення додаткових діагностичних тестів (напр., для виключення вторинної гіпертензії) і вказує на необхідність зміни антигіпертензивного лікування. У пацієнтів із задовільним контролем АТ підтвердження неприхильності до антигіпертензивного лікування дає змогу провести деескалацію антигіпертензивного лікування, а результати, що відповідають прихильності до терапії, забезпечують позитивне підкріплення ефективності цього лікування [479].

Коментар робочої групи

Робоча група вважає доцільним використання анкети Моріски-Грін-4 для об'єктивізації неприхильності в умовах обмежених ресурсів в Україні.

21.2.6 Подолання неприхильності до антигіпертензивної терапії

Подолання неприхильності до антигіпертензивної терапії має бути адаптоване до конкретних факторів, що спричиняють таку неприхильність у кожного пацієнта. Немає єдиної універсальної стратегії, яка могла б допомогти подолати неприхильність до лікування в усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Із цією метою після підтвердження неприхильності до антигіпертензивної терапії має проводитися обговорення між пацієнтом і медичним працівником без елементів осуду (на рівні партнерів) [669, 1660, 1665, 1666]. Це має забезпечити розуміння бар'єрів, що перешкоджають прихильності до антигіпертензивного лікування. Терапевтичні стратегії, які потрібно розглядати, у комбінації чи окремо, охоплюють: (i) спрощення лікування (напр., зменшення кількості антигіпертензивних препаратів або пігулок/таблеток із наданням переваги препаратам тривалої дії та застосування один раз на добу) [616, 673], (ii) призначення комбінованих препаратів [617, 647, 673], (iii) нагадування й електронний моніторинг [616], (iv) припинення застосування лікарських засобів, які спричиняють побічні ефекти або є непотрібними [479], (v) фінансове стимулювання [616] та (vi) усунення хибних уявлень про артеріальну гіпертензію та антигіпертензивну терапію [616], сімейну та соціальну підтримку [616], повторне тестування на прихильність [616, 658] та узгодження терапії з розпорядком дня пацієнта [479]. Співпраця з іншими медичними працівниками в контексті командного підходу до надання допомоги [1667, 1668] та розвиток віддаленого контролю артеріальної гіпертензії на основі ДМАТ [62, 1669].

Неприхильність до антигіпертензивної терапії

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Скринінг на наявність неприхильності до лікування рекомендовано проводити всім пацієнтам із підозрою на резистентну артеріальну гіпертензію.	I	B
Розглядайте доцільність скринінгу на наявність неприхильності в пацієнтів, які отримують комбіноване лікування (тобто щонайменше 2 препарати) і не мають належної відповіді на таке лікування.	II	C
Перевіряйте прихильність перед проведенням скринінгу на вторинну гіпертензію.	I	C
Лікарі повинні збирати інформацію про прихильність, пам'ятаючи, що всі методи мають обмеження.	I	C
Загалом для покращення прихильності до антигіпертензивної терапії та її постійності рекомендовано використовувати комбіновані препарати.	I	B
Можна розглядати доцільність застосування кількох стратегій покращення прихильності, а також рекомендовано застосовувати багатовимірний командний підхід.	I	C

21.3 Клінічна інерція

Клінічну інерцію в лікуванні артеріальної гіпертензії можна розділити на (I) діагностичну інерцію, тобто неспроможність лікаря або іншого медичного працівника виявити підвищення АТ у пацієнта, та (II) терапевтичну інерцію, тобто неспроможність лікаря призначити або змінити медикаментозне лікування (зокрема змінити препарат, його дозування або додати новий препарат) за наявності значень АТ вищих за цільові [1670]. Доступно доволі мало інформації про вплив діагностичної інерції на частку пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не знають про підвищення в них АТ. З іншого боку, наявні докази того, що терапевтична інерція значною мірою сприяє низькому рівню контролю АТ, який характерний для лікування артеріальної гіпертензії в реальному житті [532, 1671, 1672]. У нідерландському дослідженні за участі 530 564 людей, які перебували під спостереженням лікарів загальної практики, було виявлено, що 10% (n = 64 000) пацієнтів з артеріальною гіпертензією мали неконтрольований АТ через терапевтичну інерцію [1673]. Більші відсотки були зафіксовані в інших дослідженнях, під час яких неконтрольований АТ за відсутності відповідного титрування лікарських засобів визначався безпосередньо чи опосередковано за допомогою анкет [1674–1678]. Також досліджувалися фактори, пов'язані з терапевтичною інерцією. Було виявлено, що до них належать відчуття лікарем того, що виміряний АТ не відображає істинний АТ пацієнта, відкладення ухвалення рішення на майбутні візити, надія на ефективність змін у способі життя або страх перед побічними ефектами [1679]. Терапевтична інерція також систематично асоціюється з обмеженим підвищенням САТ, старшим віком і значеннями АТ, які помірно перевищують цільові [1676, 1678]. Насамкінець, дуже поширеним видом інерції є неспроможність лікаря використовувати комбінації антигіпертензивних препаратів у більшості пацієнтів. У великому дослідженні за участі населення Бельгії та Люксембургу було виявлено, що після 8 років лікування приблизно 50% пацієнтів продовжують монотерапію [1675]. Аналогічно, у популяції з півночі Італії лише 36% пацієнтів, які розпочали антигіпертензивну монотерапію, перейшли на комбіновані препарати після 3 років лікування [608]. У тій самій популяції нещодавно було виявлено, що довгострокова антигіпертензивна монотерапія застосовується у приблизно двох третин пацієнтів, в основному незалежно від демографічних характеристик і клінічних показників і з незначними змінами в трьох когортах протягом 6-річного періоду [614]. Превалентність застосування антигіпертензивної монотерапії є характерною для кількох європейських країн [612]. Це є прикладом масштабної терапевтичної інерції, оскільки в переважної більшості пацієнтів контроль АТ вимагає застосування понад одного антигіпертензивного препарату [1680, 1681]. Важливо враховувати, що терапевтична інерція також спостерігається під час проведення клінічних випробувань, у межах яких, попри конкретні протоколи лікування та регулярну перевірку запланованих цільових значень АТ, низці пацієнтів не проводять заплановане титрування лікування, унаслідок чого не досягається контроль АТ [609]. Важливо зазначити, що несприятливі ефекти терапевтичної інерції зазвичай не обмежуються неконтрольованим АТ і охоплюють відсутність контролю пов'язаних факторів ризику.

Хоча питання подолання інерції лікарів розглядалося лише в кількох дослідженнях, можна сформулювати певні припущення. Найважливішим кроком, очевидно, є покращення

знань лікарів про підвищений серцево-судинний ризик, пов'язаний з артеріальною гіпертензією, незалежно від віку, статі та захисної дії належного зниження АТ. Досягнення цієї мети потребує поширення настанов щодо лікування. Розширення знань і можливостей пацієнтів, а також вимірювання АТ вдома також важливі для забезпечення належного та своєчасного зворотного зв'язку з лікарем, можливо, з подальшим застосуванням методу телеметричної передачі даних домашніх вимірювань АТ [1682]. Стратегія профілактики серцево-судинних захворювань, яка об'єднує три підходи, показала свою ефективність для контролю АТ та зменшення терапевтичної інерції у великій групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією в США [1683]. Можна також розглядати доцільність збільшення частоти візитів і простіші стратегії лікування із підвищенням дози застосовуваних препаратів. Були також запропоновані засоби мотивації на основі кількості пацієнтів, які досягли контролю АТ [1684]. Потрібно зазначити, що в деяких випадках терапевтична інерція виникає через небажання пацієнтів збільшувати кількість та/або дози лікарських засобів або через потребу лікаря відступити від загальних рекомендацій у лікуванні певної кількості окремих пацієнтів. У таких випадках очевидною є лише терапевтична інерція [1685].

Є потенційні рішення для подолання клінічної інерції в лікуванні артеріальної гіпертензії. Їх можна класифікувати не лише як освітні (тобто покращення знань), клінічні (тобто покращення скринінгу та виявлення неконтрольованого АТ) та терапевтичні, а й організаційні (покращення ПС). Більшість цих заходів спрямовані на лікарів, однак покращення ставлення пацієнтів до проблеми також може сприяти боротьбі з клінічною інерцією [479].

21.4 Розширення можливостей пацієнтів

Щоб забезпечити дотримання плану надання медичної допомоги й досягнення цілей лікування, настійно рекомендується залучати пацієнтів до участі як на початковому етапі, так і на кожному етапі ПС [931]. Такі фактори, як неналежний рівень грамотності в питаннях здоров'я чи брак освіти можуть безпосередньо впливати на якість допомоги. Тому першими кроками в межах пацієнт-орієнтованого підходу мають бути інформування пацієнтів і спільне ухвалення медичних рішень. Такий процес розширення можливостей (тобто наділення пацієнта повноваженнями брати активну участь у лікуванні свого медичного стану) є ключовим фактором успіху. В основі таких підходів лежать поведінкові й мотиваційні стратегії. Вони дають змогу покращити контроль АТ за допомогою посилення прихильності до медикаментозного лікування чи плану щодо змін у способі життя та загалом сприяють досягненню здорового способу життя, адже ці підходи були валідовані для цілей управління іншими факторами серцево-судинного ризику (для сприяння відмові від куріння, зниження ваги, обмеження споживання алкоголю, підвищення фізичної активності та дотримання здорової дієти). Попри те, що є докази високої якості, які підтверджують ефективність розширення можливостей пацієнтів і когнітивних утручань у контексті зниження АТ [1683, 1686], рівень доказовості та впливу спільного ухвалення медичних рішень на контроль АТ є низьким [1687].

Розбіжності в очікуваннях лікарів і пацієнтів можуть призводити до змін у поведінці, які впливають на контроль АТ. У цьому випадку ефективними будуть такі втручання, як встановлення цілей, надання зворотного зв'язку, самомоніторинг, ПС, проведення мотиваційних інтерв'ю та сприяння самозабезпеченню. Вони будуть ще більш ефективними, якщо їх застосовувати не окремо, а разом (нижчий рівень доказовості) [137, 1688]. Використання технологій телемедицини й мобільної медицини (див. розділ 21.6), коли пацієнт перебуває вдома, може сприяти не лише самомоніторингу та самозабезпеченню, а й покращенню стану здоров'я й добробуту. Взаємодія між лікарем і пацієнтом має відбуватися із застосуванням командного підходу до надання допомоги із залученням системи охорони здоров'я, фахівців у сфері охорони здоров'я і мультидисциплінарної групи надавачів медичної допомоги (див. розділ 21.8), що дасть змогу розробити комплексний пацієнт-орієнтований план надання допомоги. Такі підходи необхідно адаптувати до потреб кожного пацієнта з урахуванням культурних, соціальних, економічних і контекстуальних змінних.

21.5 Подальше спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією із групи низького ризику; скорочення/припинення лікування

Терапія пацієнтів з артеріальною гіпертензією із групи низького ризику відрізняється від лікування пацієнтів із групи середнього/високого ризику не лише тому, що монотерапія може частіше застосовуватися в схемах лікування першого ряду (хоча цими настановами також рекомендовано призначати більшості таких пацієнтів на початку SPC, що містять два активні інгредієнти), але й тому, що може виявитися раціональним рішення рідше призначати візити ПС пацієнтам із групи низького ризику, оскільки вони мають нижчі рівні АТ і не мають серйозних супутніх захворювань. Утім, навіть для таких пацієнтів частіші візити ПС можуть бути корисними, особливо на початку терапії, з огляду на підвищений ризик непостійності лікування. Під час ретроспективного аналізу за участі майже 3000 пацієнтів віком до 40 років, у яких було вперше діагностовано артеріальну гіпертензію, було виявлено, що упродовж дворічного періоду ПС показники контролю АТ були вищими в пацієнтів, які частіше відвідували заклади охорони здоров'я в межах ПС [1689]. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією із групи низького ризику та яким лікування допомагає впродовж тривалого періоду підтримувати ефективний контроль АТ, може виявитися доцільним зменшити кількість та/або дозування препаратів. Особливо це стосується випадків, у яких контроль АТ супроводжується позитивними змінами в способі життя, як-от зниження ваги, формування звички виконувати фізичні вправи та дотримання дієти з низьким вмістом жирів і солі, які мінімізують пресорний вплив факторів довкілля. Зменшення кількості та дозування препаратів потрібно проводити поступово, а також часто перевіряти АТ пацієнта, оскільки рецидиви артеріальної гіпертензії трапляються часто та можуть виникати через різні проміжки часу, тобто не лише через декілька днів чи тижнів, а й, можливо, через багато місяців у зв'язку з повільним повторним розвитком структурних змін в артеріях, які спричиняють підвищення АТ [676]. У пацієнтів із групи високого серцево-судинного ризику, які мають ГУОМ чи злоякісну артеріальну гіпертензію в анамнезі, не можна припиняти лікування. Для пацієнтів із високим нормальним АТ чи АГБХ часто є додаткові фактори ризику, а також характерний безсимптомний перебіг ГУОМ із таким рівнем превалентності, що у випадку АГБХ є середнім порівняно з людьми з нормотензією та стійкою артеріальною гіпертензією [1690–1694]. Тому, навіть якщо такі пацієнти не отримують лікування, їм потрібно призначати регулярні візити ПС для офісного вимірювання АТ і перевірки профілю серцево-судинного ризику. Під час щорічних візитів потрібно додатково наголошувати на рекомендаціях щодо змін у способі життя, які є найбільш часто рекомендованим лікуванням для таких пацієнтів. У пацієнтів з АГБХ щорічні обстеження мають охоплювати не лише офісне, а й позаофісне вимірювання АТ та оцінювання на наявність ГУОМ, оскільки доказові дані свідчать про те, що для таких пацієнтів є вищий ризик розвитку нових ГУОМ та стійкої артеріальної гіпертензії [217].

21.6 Використання технологій телемедицини

Поява нових технологій дає змогу проводити інтерактивні цифрові втручання за допомогою мережі інтернет (послуги телемедицини) та використовувати мобільні застосунки у сфері охорони здоров'я, які можна завантажувати на смартфони. Це дає змогу, принаймні в перспективі, надавати віддалені послуги пацієнтам з артеріальною гіпертензією [139]. Пандемія COVID-19 продемонструвала, наскільки важливе значення має віддалене надання допомоги пацієнтам із хронічними станами, та істотно посприяла ознайомленню пацієнтів і лікарів із такими новими технологіями [17, 139].

До інтерактивних цифрових утручань належать засоби поведінкової терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надання їм промоційних матеріалів для навчання самодопомозі. Під час декількох досліджень було продемонстровано, що такі втручання сприяють покращенню рівня просвіти пацієнтів, зниженню АТ та навіть зниженню ризику несприятливих серцево-судинних наслідків [1695–1697]. Мобільні застосунки охоплюють функції оцінювання ЧСС, що дає змогу виявляти ФП, оцінювати якість сну, рівень фізичної активності та навіть вимірювати АТ без використання безманжетних приладів [62, 1698]. Зараз велика кількість досліджень, зокрема тих, які проводяться за підтримки ESH, зосереджена на

питанні передавання даних ДМАТ чи навіть додаткових даних, які отримує лікар [1699, 1700]. Станом на сьогодні рано робити які-небудь висновки щодо користі таких технологій і щодо підходу з наданням віддаленої допомоги загалом. Утім, були отримані дані, які вказують на користь домашнього телемоніторингу АТ. Під час мета-аналізу 46 РКВ за участі приблизно 14 000 пацієнтів з артеріальною гіпертензією було виявлено, що телемоніторинг АТ у домашніх умовах сприяв значущому зниженню АТ й покращенню контролю АТ [1701]. Аналогічні результати були отримані в межах інших досліджень [139, 1702], зокрема дослідження, проведеного під час пандемії COVID-19 [1621].

21.7 Виклики, які виникають під час довготривалого ПС

Пацієнти з артеріальною гіпертензією потребують пожиттєвої терапії. Отже, таким пацієнтам потрібно забезпечувати та в належний спосіб організовувати тривале ПС. Стратегії організації ПС залежать від спеціалізації лікуючого лікаря, наприклад, лікар первинної ланки чи лікар-спеціаліст (кардіолог, терапевт, нефролог тощо), місця надання допомоги (приватний кабінет, клініка з лікування артеріальної гіпертензії чи відділення лікарні) та доступних ресурсів. На практиці переважній більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією надають допомогу лікарі первинної ланки чи сімейні лікарі, лише невелика частка отримує послуги подальшого спостереження в лікарів-спеціалістів, і ще менша — у центрах із лікування артеріальної гіпертензії. Пацієнти з артеріальною гіпертензією також не підлягають госпіталізації, за винятком випадків розвитку гіпертензивних невідкладних станів чи пов'язаного з артеріальною гіпертензією клінічного ускладнення. Бажано забезпечити наявність електронних медичних записів щодо кожного пацієнта, включно з усією інформацією стосовно початкового оцінювання й пожиттєвого надання допомоги, тобто такі записи мають містити демографічну інформацію, медичний анамнез, звички, пов'язані зі способом життя, клінічні дані, інформацію щодо супутніх захворювань, ГУОМ, одночасного застосування лікарських засобів, побічних ефектів лікарських засобів, результати лабораторних досліджень і записи лікарень. У деяких країнах Європи медичні записи містять дуже обмежену частку такої комплексної інформації. На це є різні причини, до яких, зокрема, належать суворі правила конфіденційності, що не передбачають надання доступу до клінічних даних. Утім, лікарі, що забезпечують тривале ПС за пацієнтами з артеріальною гіпертензією, мають вносити до медичних записів пацієнтів таку важливу інформацію, як зміни в профілі офісного й, за наявності даних, позаофісного вимірювання АТ, історію стратегій лікування та їхні недоліки, профіль факторів серцево-судинного ризику, діагнози на момент виписки з лікарні та динамічний статус ГУОМ.

21.8 Роль лікарів загальної практики, аптек і командного підходу

Лікарі первинної ланки, тобто лікарі загального профілю й сімейні лікарі, відіграють ключову роль у наданні допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією. Утім, упродовж останніх десятиліть навантаження на первинну ланку медичної допомоги значно зросло й у багатьох країнах наближається або досягло того рівня, коли система не може витримати більше. Ключовим компонентом такого навантаження є діагностика й ведення випадків довготривалих хронічних станів, у яких важливу роль відіграють пов'язані з артеріальною гіпертензією консультації. Імовірно, що пов'язана з артеріальною гіпертензією частка навантаження, зростатиме й надалі, оскільки превалентність артеріальної гіпертензії збільшується, а нижчі цільові показники АТ роблять антигіпертензивне лікування складнішим, а візити до лікаря — частішими. Щоб уникнути такої проблеми, надзвичайно важливо скоротити проміжки між візитами. Прийоми, як правило, тривають недовго, і часто на них виділяють навіть менше часу, ніж потрібно для проведення належного вимірювання АТ. Натомість потрібно звернути увагу на плани надання медичної допомоги, у яких має бути точно визначений «час, необхідний для надання допомоги» лікарями первинної ланки або лікарями-спеціалістами, зокрема час, необхідний для надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією [1703], а також на відповідне забезпечення закладів необхідним персоналом. Можливе також тестування й реалізація альтернативних моделей надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у якому можуть брати участь інші фахівці у

сфері охорони здоров'я. У цьому контексті сприятливі результати були отримані завдяки впровадженню моделей надання допомоги, які відрізняються від поточної. Під час одного з китайських досліджень, у якому модель надання медичної допомоги спиралася на усунення витрат, домашні вимірювання АТ та візити додому для вимірювання АТ, було виявлене значне підвищення рівнів контролю АТ протягом трирічного періоду ПС [1704]. Було зафіксовано покращення контролю АТ та зниження серцево-судинних ризиків завдяки моделі надання медичної допомоги, до якої були залучені лікарі первинної ланки, але основну діяльність виконували медичні працівники, що не є лікарями [1705]. Оцінювання надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією фармацевтами продемонструвало наявність можливостей для покращення контролю АТ [1667, 1706] та забезпечення доступної допомоги поряд із домом на базі аптек для населення в більшості країн, зокрема для людей, які би в іншому випадку не звернулися по медичну консультацію. Аптеки на базі громад також можуть бути придатним місцем для проведення медичної просвіти щодо надання допомоги при артеріальній гіпертензії [1707], що має важливе значення для довготривалого лікування переважно безсимптомних захворювань. У Європі є приблизно 160 000 аптек на базі громад, які щодня відвідують орієнтовно 46 млн громадян [1708]. Наявні доказові дані вказують на те, що такі аптеки відіграють позитивну роль у виявленні й забезпеченні контролю артеріальної гіпертензії і факторів серцево-судинного ризику [1709–1716]. Зрештою, пацієнтам з артеріальною гіпертензією можуть надавати допомогу команди медичних фахівців, у яких співпрацюють та обмінюються експертними знаннями різні спеціалісти й інші фахівці у сфері охорони здоров'я. Такий підхід може мати низку переваг, якщо кожен член команди матиме окрему чітко визначену роль. За допомогою командних утручань можна істотно зменшити навантаження на лікарів. Було встановлено, що такі втручання допомагають ефективніше знижувати АТ і забезпечувати достовірно кращі показники контролю АТ порівняно із традиційним способом надання допомоги [1668, 1713]. Особливо важливе значення може мати участь медичних сестер у роботі медичних команд, яка не обмежується лише вимірюванням АТ, а охоплює інструментальні обстеження, проведення немедикаментозного й медикаментозного лікування та пояснення пацієнтам особливостей відповідного клінічного стану й обґрунтування медичного рішення (що вже впроваджено в декількох країнах Європи).

21.9 Клініки з лікування артеріальної гіпертензії

У більшості великих лікарень є амбулаторні відділення артеріальної гіпертензії, де велика кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією, зокрема пацієнтів з ускладненою артеріальною гіпертензією, резистентною артеріальною гіпертензією чи з підозрою на артеріальну гіпертензію, може отримувати якісну допомогу. Важливість роботи цих центрів можна проілюструвати на прикладі Центрів вдосконалення у сфері надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією, заснованих ESH по всій Європі, які відповідають визначеним критеріям щодо спроможності надавати мультидисциплінарні послуги та якісну стаціонарну й амбулаторну допомогу [1717]. Такі центри також відіграють важливу роль у проведенні клінічних досліджень щодо артеріальної гіпертензії, сприяючи в такий спосіб поглибленню знань у цій сфері [1614, 1718].

21.10 Ризики для здоров'я на робочому місці

У зв'язку з індустріалізацією та глобалізацією зросла роль медицини праці, що привело до відродження понять артеріальної гіпертензії робітників *(blue collar hypertension)* й артеріальної гіпертензії офісних працівників *(white collar hypertension)*, що були запропоновані раніше. Деякі професійні фактори можуть сприяти розвитку артеріальної гіпертензії й підвищенню розвитку ССЗ, тому лікарі, що надають пацієнтам з артеріальною гіпертензією послуги з ПС, мають приділяти увагу таким факторам. Тривалий робочий день асоціюється з нездоровим способом життя, ожирінням і низькою фізичною активністю [410, 1719], тобто факторами, які призводять до підвищення АТ і виникнення серцево-судинних подій. Результати нещодавно проведених мета-аналізів показали, що позмінна робота сприяє підвищенню ризику виникнення артеріальної гіпертензії [1720], що є більш наочним у групі людей, які постійно працюють у нічні зміни порівняно з працівниками, у яких зміни

чергуються [1721]. Малорухливість, зумовлену професійною діяльністю, також пов'язують із підвищенням ризику виникнення артеріальної гіпертензії [1719]. Це стосується і «сидячих» професій [1722]. Пов'язаний із роботою стрес також відносять до важливих факторів ризику підвищення АТ. Як зазначено в нещодавньому звіті за результатами нідерландського когортного дослідження LifeLines, у якому взяли участь 63 800 працівників, вищі рівні тиску на роботі призводять до підвищення АТ і ризику виникнення артеріальної гіпертензії [1723]. Зазначені вище професійні фактори ризику, як правило, взаємопов'язані й можуть мати синергічну дію. Так, під час нещодавнього епідеміологічного дослідження було виявлено, що для працівників, які стикаються з вищим рівнем тиску на роботі й мають малорухливий спосіб життя, ризик розвитку артеріальної гіпертензії є вищим [1724]. Нещодавно в межах декількох мета-аналізів було встановлено, що високий рівень шуму на робочому місці, подібно до навколишнього шуму, призводить до підвищення ризику розвитку артеріальної гіпертензії. Ступінь підвищення ризику варіюється від незначного (8%) [1725] до суттєвого (155%) [16], що свідчить про складний характер такого зв'язку та про потребу в його стандартизації під час майбутніх досліджень. Стрес, пов'язаний із роботою, та позмінна робота супроводжуються підвищеним серцево-судинним ризиком [1726]. У період пандемії COVID-19 було виявлено ще один професійний небезпечний фактор — страх залишитися без роботи, — який також може негативно впливати на рівень АТ та на ризик виникнення серцево-судинних подій. ВООЗ підкреслює, що робоче місце відіграє важливу роль у зміцненні здоров'я та покращенні добробуту, зокрема за допомогою забезпечення безпечних і здорових, як фізично, так і психологічно, умов праці. Доказові дані щодо зміцнення здоров'я на робочому місці свідчать про те, що програми зі зміцнення здоров'я є ефективними за умови, що втручання стосуються як індивідуального, так і навколишнього впливів [1727].

21.11 Організації пацієнтів

Організації пацієнтів починають відігравати дедалі більшу роль у наданні допомоги у зв'язку із хронічними захворюваннями. Це неурядові організації, створені пацієнтами, або людьми, що здійснюють догляд за ними. Хоча початково їх створювали переважно для надання пацієнтам підтримки й порад (напр., товариство анонімних алкоголіків), але зараз їхня роль постійно розширюється. Вони здійснюють адвокаційну діяльність, яка спрямована не лише на підвищення рівня громадської обізнаності, а й на створення політичного тиску за допомогою проведення масштабних кампаній у ЗМІ та в соціальних мережах, а також за допомогою забезпечення участі представників організацій у роботі офіційних дорадчих комітетів і рад, що відповідають за ухвалення рішень. Іноді організації пацієнтів можуть навіть брати активну участь у проведенні досліджень і клінічних випробувань та скеровувати майбутні дослідження в напрямку задоволення їхніх потреб. Структура й розміри організації пацієнтів у значущий спосіб варіюються залежно від захворювань і географічних регіонів. У декількох європейських країнах (напр., у Німеччині та Франції) функціонують великі організації пацієнтів з артеріальною гіпертензією, але на відміну від організацій, зосереджених на інших захворюваннях (СН, ХХН чи цукровому діабеті), в інших країнах їх немає, або ж їхня діяльність там суто символічна. Це має негативні наслідки, тому що організації пацієнтів можуть допомагати пацієнтам ділитися своїм досвідом з іншими та краще долати різні проблеми, пов'язані з хронічними захворюваннями. Наприклад, пацієнтів можуть залучати до участі в програмах оцінювання ролі НДН як терапевтичного втручання в разі артеріальної гіпертензії [769]. У майбутньому організації пацієнтів також могли б залучатися до розроблення настанов, що дасть змогу розширити бачення проблеми.

Надання допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією в межах подальшого спостереження

Рекомендації та ключові положення	КР	РД
Подальше спостереження за пацієнтом рекомендоване як важлива частина лікування артеріальної гіпертензії для оцінювання контролю АТ, необхідності впровадження змін у способі життя та медикаментозному лікуванні, визначення ГУОМ і необхідних модифікацій факторів ризику, а також для перевірки прихильності до лікування.	I	C

Протягом перших трьох місяців після початку лікування, під час впровадження втручань зі зміни способу життя та стратегій медикаментозного лікування, спрямованих на досягнення контролю АТ, рекомендовано відвідувати лікаря (включно з візитами за допомогою віддаленого зв'язку) щомісяця або навіть частіше залежно від ступеня артеріальної гіпертензії, серцево-судинного ризику, попередніх невдалих спроб досягнення контролю АТ та інших факторів, що вказують на труднощі в антигіпертензивному лікуванні.	**I**	**C**
Після завершення фази титрування та в разі досягнення контролю АТ частота візитів може зменшитися. Хоча даних щодо оптимальної тривалості інтервалів немає, рекомендовано здійснювати візити раз на рік для покращення відносин між лікарем і пацієнтом і підвищення прихильності до лікування. Потрібно розглядати доцільність частіших візитів для пацієнтів з утрудненим контролем АТ на етапі титрування, а також із високим серцево-судинним ризиком.	**I**	**C**
Під час візитів ПС потрібно проводити стандартні офісні вимірювання АТ, оновлювати дані анамнезу (зокрема, щодо побічних ефектів лікування) та проводити фізикальний огляд. Частота проведення лабораторних досліджень має залежати від клінічного стану та рівня ризику пацієнта. Пацієнтам із групи низького серцево-судинного ризику доцільно робити ЕКГ та аналіз крові раз на рік. Прихильність до лікування потрібно перевіряти під час кожного візиту.	**I**	**C**
За можливості АМАТ можна додавати до переліку досліджень у межах ПС. Доцільно проводити АМАТ раз на рік, але частота буде залежати від ступеня артеріальної гіпертензії, варіабельності АТ між візитами та фенотипу АТ за результатами попередніх АМАТ.	**II**	**C**
Настійно рекомендовано проводити ДМАТ, в ідеалі за допомогою автоматичних електронних пристроїв, що дають змогу автоматизовано зберігати й асинхронно передавати дані надавачам медичної допомоги за допомогою мобільного телефона, персонального комп'ютера, інтернет-з'єднання або хмарних технологій. Дані ДМАТ допомагають визначати необхідність візитів до лікаря для ухвалення рішень щодо змін у лікуванні та загальному веденні пацієнта.	**I**	**C**
Рекомендовано також періодично перевіряти наявність/прогресування ГУОМ. У пацієнтів без попередньо наявного ГУОМ подальші перевірки можна проводити через більш тривалі проміжки часу, наприклад, що три роки. У пацієнтів із попередньо наявним ГУОМ перевірки потрібно проводити частіше залежно від типу ГУОМ, чутливості до виявлення змін або симптомів, пов'язаних із ГУОМ.	**I**	**C**
Для покращення контролю артеріальної гіпертензії під час подальшого спостереження рекомендовано використовувати новітні технології телемедицини та можливості надання віддаленої медичної допомоги.	**I**	**C**

22. ПРОГАЛИНИ В ДОКАЗАХ І МАЙБУТНІ МОЖЛИВОСТІ

Як згадувалося в розділі 1, у цих настановах РКВ розглядаються як основне джерело доказів, на яких ґрунтуються рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії. Отже визнається фундаментальна перевага цього дослідницького підходу, тобто ідентичний склад або принаймні близька схожість порівнюваних груп на початковому етапі, а отже можливість впевнено пов'язувати будь-які відмінності, що спостерігаються під час ПС, із досліджуваним утручанням. Однак РКВ мають певні обмеження, і їх проведення протягом майже 60 років не допомогло отримати відповіді на багато важливих клінічних питань, пов'язаних із підвищенням АТ. Наприклад, РКВ охоплюють лише невелику частину очікуваної тривалості життя більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а це означає, що сучасні рекомендації щодо пожиттєвого лікування артеріальної гіпертензії обов'язково ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих за значно коротший проміжок часу. Розроблення рекомендацій щодо лікування дуже літніх (> 85 років) і молодих людей є нездоланною проблемою, оскільки РКВ ніколи не проводились у групах пацієнтів наймолодшої і найстаршої вікових категорій. Невідомо, чи антигіпертензивні втручання (медикаментозні або інструментальні) сприяють захисту пацієнтів з істинно резистентною артеріальною гіпертензією. Це стосується також зниження АТ у пацієнтів із такими поширеними станами, як МАГ і АГБХ. Навіть широке застосування АМАТ і ДМАТ не валідовано жодним дослідженням, у якому традиційне

лікування на основі ОМАТ порівнювалося б із лікуванням на основі позаофісного моніторингу АТ або ці дві стратегії утручань у поєднанні порівнювалися б із тією чи іншою стратегією втручань окремо. Крім того, навіть якщо РКВ доступні, перенесення їх результатів у клінічну практику може бути проблематичним, оскільки РКВ проводяться лікарями з вищим рівнем експертних знань і в умовах, які гарантують меншу кількість помилок, набагато кращу прихильність до лікування [1728] і меншу терапевтичну інерцію, ніж у реальній практиці. Розрив між цими двома ситуаціями особливо очевидний під час оцінювання переносимості препаратів, що зазвичай показує більш позитивну картину переносимості в первинних випробуваннях, ніж під час подальшого вивчення питання в реальних умовах, у контексті яких можуть з'явитися не передбачені раніше побічні ефекти. Застосування додаткових дослідницьких підходів до лікування артеріальної гіпертензії, а також цукрового діабету, дисліпідемії та інших хронічних захворювань дає змогу отримати важливу інформацію [477]. Раніше ці підходи недооцінювалися через вищий ризик упередженості внаслідок викривлення результатів. Місцеві, регіональні та навіть національні реєстри, адміністративні бази даних або бази даних про використання медичної допомоги на регіональному чи національному рівні, а також розширені дані біобанків, більшість із яких охоплюють тривалі періоди часу, сьогодні є доступними та придатними джерелами даних для розв'язання проблем, які не можна розв'язати за допомогою випробувань. Створені в США та керовані організаціями у сфері громадського здоров'я або медичними страховими компаніями, ці бази даних тепер доступні в більшості європейських країн і дають змогу збирати дані від значної частини або навіть усього населення, що в Європі є більшою перевагою завдяки більшій стабільності місця проживання громадян, ніж у США. Порівняно з РКВ додаткові переваги цього методу полягають у тому, що (і) на противагу відносній однорідності даних випробувань, бази даних відображають реальну гетерогенність пацієнтів, тим самим забезпечуючи кращі можливості для розвитку прецизійної (або індивідуалізованої) медицини, а також (іі) результати на основі баз даних можна отримати з меншими витратами та набагато швидше, ніж під час випробувань. Швидкість збирання даних є особливо важливою перевагою, як показав досвід нещодавньої пандемії COVID-19, під час якої збирання даних випробувань було неможливим, а отримання відповідей на важливі питання у сфері громадського здоров'я за допомогою випробувань — недоступним. Використання цих підходів у майбутньому буде полегшене завдяки статистичним методам, які дають змогу вирівняти порівнювані групи на початковому етапі або провести складне тестування на наявність неосяжних факторів, що можуть впливати на результат. Оскільки ці бази даних охоплюють значний проміжок часу, у майбутніх дослідженнях усе частіше можна буде порівнювати дані про лікування окремої людини, що суттєво зменшить плутанину, пов'язану з порівнянням нерандомізованих груп пацієнтів [477]. Насамкінець, регіональні та загальнонаціональні адміністративні та клінічні бази даних можуть бути використані як основа для проведення РКВ на основі реєстрів, поєднуючи багато переваг, пов'язаних із включенням пацієнтів, ПС та узагальненням даних обсерваційних досліджень, з неупередженими оцінками, отриманими за допомогою експериментального дизайну [1729]. У цих настановах згадуються результати деяких досліджень у реальних умовах, що сприяють поглибленню знань про епідеміологію, діагностику та лікування артеріальної гіпертензії, які були розглянуті під час формулювання рекомендацій у межах цих настанов. Ці результати будуть розширюватися в майбутньому, а отже, лікарі повинні все більше враховувати їх під час ознайомлення з оновленнями щодо прогресу досліджень і відомостями про артеріальну гіпертензію. Хоча таке розширення буде складним і дещо суперечливим, воно охоплюватиме аналіз великих наборів реальних даних за допомогою методів машинного навчання та штучного інтелекту [1730, 1731]. Машинне навчання спрямоване на автоматичне опрацювання складних баз даних методами, що використовують складну статистику, з метою розроблення нових алгоритмів діагностики та лікування [1732]. Штучний інтелект поглиблює аналіз, зокрема аналітичні процеси, характерні для етапів ухвалення рішень людиною. Цей підхід поширюється на велику кількість видів людської діяльності й у галузі артеріальної гіпертензії показав багатонадійні результати щодо

покращення здатності прогнозувати ризик виникнення артеріальної гіпертензії та майбутніх ушкоджень органів [1733, 1734]. Також були отримані багатонадійні результати щодо можливості персоналізації антигіпертензивного лікування [1735, 1736]. Покращення прогнозування майбутнього розвитку артеріальної гіпертензії та ГУОМ за допомогою цих підходів мало б особливу важливість через можливість зосередити інтенсивне профілактичне лікування на людях із категорії вищого ризику (табл. 27).

Таблиця 27. Прогалини в доказах

Епідеміологія і ризики
- Зв'язок між рівнем АТ у дітей і підлітків і ризиком клінічних наслідків із боку серцево-судинної системи та нирок
- Зміни АТ і фенотипи артеріальної гіпертензії протягом життя та їхній зв'язок із наслідками з боку серцево-судинної системи та нирок
- Оптимальний рівень САТ і ДАТ у різні періоди життя
- Предиктивна здатність і терапевтична чутливість ГУОМ
- Додаткові переваги вдосконаленого оцінювання ризику (SCORE2 => ГУОМ => візуалізація судин/оцінювання полігенного ризику)
- Підвищення точності оцінювання ризику під час використання даних короткострокової та довгострокової варіабельності АТ

Діагностичні процедури
- Користь скринінгу
- Оптимальний інтервал для повторного вимірювання АТ у пацієнтів, які не мають артеріальної гіпертензії
- Чи сприяє підвищена прогностична здатність САТ і ДАТ суттєвому покращенню діагностики та лікування?
- Зв'язок САТ і ДАТ із наслідками з боку серцево-судинної системи та нирок за даними серії вимірювань АМАТ і ДМАТ
- Валідність і застосування безманжетних приладів для вимірювання АТ
- Оптимальні методи вимірювання АТ та інтерпретація значень АТ у пацієнтів із ФП

Стратегії лікування
- Оптимальний момент часу та рівень АТ для початку лікування в молодих пацієнтів
- Оптимальні та безпечні порогові та цільові значення АТ у пацієнтів дуже похилого віку або ослаблених пацієнтів
- Вплив лікування на основі ОМАТ проти лікування на основі позаофісного моніторингу АТ на клінічні наслідки
- Порогові та цільові значення АТ у пацієнтів із групи низького або помірного ризику
- Порогові та цільові значення АТ в окремих групах пацієнтів (люди з ГЛШ, ІСАГ, ХХН, а також люди віком від 80 років і старше)
- Порогові та цільові значення АТ у межах використання АМАТ та ДМАТ
- Вплив лікування на клінічні наслідки при МАГ і АГБХ
- Вплив нічного зниження АТ унаслідок лікування на клінічні наслідки
- Вплив утручань зі зміни способу життя на серцево-судинні наслідки
- Стратегії ефективного впровадження рекомендацій щодо способу життя
- Вибір антигіпертензивного препарату першого ряду та послідовність титрування з урахуванням популяційних та індивідуальних особливостей
- Ефективність і стратегії впровадження індивідуалізованого антигіпертензивного лікування
- Вплив інструментальної терапії (НДН) на наслідки з боку серцево-судинної системи та нирок
- Вплив медикаментозного лікування істинно резистентної артеріальної гіпертензії на серцево-судинні та ниркові події
- Вплив зниження дози та припинення лікування в різних клінічних умовах

Подальше спостереження
- Оптимальні терміни та частота візитів
- Оптимальні методи вимірювання АТ (ОМАТ, ДМАТ, АМАТ) у межах ПС
- Роль безманжетних приладів для моніторингу
- Вплив дистанційного моніторингу та цифрових систем оповіщення на клінічні наслідки
- Оцінювання прихильності до лікування та втручання для її покращення

ПОДЯКИ

Ми хочемо щиро подякувати видавництву Medycyna Praktyczna, Краків (Польща), зокрема докторці Wiktoria Leśniak та пану Jacek Zieliński за виняткову підтримку в підготовці графічного наповнення цих настанов. Ми також висловлюємо особливу вдячність пані Mandy Elgner (координаторці ESH) та пані Clara Sincich за їхню допомогу та сприяння в підготовці цих настанов.

Конфлікт інтересів

Декларації про відсутність конфлікту інтересів членів Робочої групи були зібрані в один файл, доступний на вебсайті ESH: https://www.eshonline.org/guidelines/2023-guidelines/

Робоча група отримувала фінансову підтримку виключно від ESH.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
6. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman A, Kunz R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:401–406.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is ‘‘quality of evidence’’ and why is it important to clinicians? *Bmj* 2008; 336:995–998.
8. Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Kreutz R, Mancia G. Methodological Aspects of Meta-Analyses Assessing the Effect of Blood Pressure- Lowering Treatment on Clinical Outcomes. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:491–504.
9. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj* 2008; 336:1106–1110.
10. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017; 91:1324–1335.
11. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN, *et al.* Insights From a Large-Scale Whole-Genome Sequencing Study of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1656–1667.
12. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:235–250.
13. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cifkova R, Dominiczak A. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18014.
14. Mary S, Boder P, Padmanabhan S, McBride MW, Graham D, Delles C, *et al.* Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:2419–2429.
15. Shin S, Bai L, Oiamo TH, Burnett RT, Weichenthal S, Jerrett M, *et al.* Association between road traffic noise and incidence of diabetes mellitus and hypertension in Toronto, Canada: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e013021.
16. Yang B-Y, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan S-J, Liu K-K, *et al.* Global association between ambient air pollution and blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2018; 235:576–588.
17. Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A, Algharably EAE, Bilo G, Creutzig F, *et al.* Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Hypertens* 2021; 39:1077–1089.
18. Kreutz R, Abd el-Hady Algharably E. Blood Pressure Control. In: Offermanns, S., Rosenthal, W., editors. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Cham: Springer International Publishing; 2021. pp. 317–322.
19. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014; 114:1804–1814.
20. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Medical Clinics* 2009; 93:621–635.
21. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic peptides in cardiovascular and metabolic crosstalk: implications for hypertension management. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:270–276.
22. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium- dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1475–1481.
23. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5:1–19.
24. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, *et al.* Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 2017; 551:585–589.
25. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215:21–33.
26. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res* 2021; 128:993–1020.
27. Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, *et al.* The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. *Circ Res* 2021; 128:934–950.
28. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19:523–528.
29. Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, *et al.* Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90:24–29.
30. Page IH. Pathogenesis of arterial hypertension. *J Am Med Assoc* 1949; 140:451–458.
31. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond. *Circ Res* 2021; 128:847–863.

32. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, *et al.* 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:1334–1357.
33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–3337.
34. WHO. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. World Health Organization; 2021 Licence: CC BY-NC-SA 30 IGO 2021.
35. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
36. Kreutz R, Brunstrom M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? a critical review. *J Hypertens* 2022.
37. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population- representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398:957–980.
38. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res* 2019; 124:1045–1060.
39. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Merz CNB, *et al.* Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020; 5:255–262.
40. Franklin SS, Gustin IVW, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, *et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308–315.
41. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:785–802.
42. Sundström 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.
43. Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, *et al.* Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. *JAMA* 2018; 320:1783 – 1792.
44. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, *et al.* Pulse pressure and cardiovascular disease–related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287:2677–2683.
45. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, *et al.* Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:243–250.
46. Lu S, Bao MY, Miao SM, Zhang X, Jia QQ, Jing SQ, *et al.* Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China. *Ann Transl Med* 2019; 7:436.
47. Sehestedt T, Hansen TW, Li Y, Richart T, Boggia J, Kikuya M, *et al.* Are blood pressure and diabetes additive or synergistic risk factors? Outcome in 8494 subjects randomly recruited from 10 populations. *Hypertens Res* 2011; 34:714–721.
48. Boucheron P, Lailler G, Moutengou E, Regnault N, Gabet A, Deneux-Tharaux C, *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and onset of chronic hypertension in France: the nationwide CONCEPTION study. *Eur Heart J* 2022; 43:3352–3361.
49. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, *et al.* Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation* 2019; 139:1069–1079.
50. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, *et al.* Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:1876–1887.
51. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46.
52. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–370.
53. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany–results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24:937–945.
54. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
55. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42:2439–2454.
56. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42:2455–2467.
57. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, *et al.* Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J* 2020; 41:1190–1199.
58. Schmidt BM, Durao S, Toews I, Bavuma CM, Hohlfeld A, Nury E, *et al.* Screening strategies for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5: Cd013212.
59. Tanner L, Kenny R, Still M, Ling J, Pearson F, Thompson K, *et al.* NHS Health Check programme: a rapid review update. *BMJ Open* 2022; 12:e052832.
60. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, *et al.* Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325:1650–1656.
61. Victor RG, Blyler CA, Li N, Lynch K, Moy NB, Rashid M, *et al.* Sustainability of Blood Pressure Reduction in Black Barbershops. *Circulation* 2019; 139:10–19.
62. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, *et al.* 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293–1302.
63. Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GM, Karemaker JM, Wieling W. Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre. *Cardiovasc Res* 1988; 22:390–397.
64. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1989; 13:647–655.
65. Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, Parati G, van Goudoever J, Wesseling KH, *et al.* Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1993; 21:65–73.

66. O'Brien E, Fitzgerald D. The history of blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1994; 8:73–84.
67. Zanchetti A, Mancia G. The centenary of blood pressure measurement:a tribute to Scipione Riva-Rocci. *J Hypertens* 1996; 14:1–12.
68. Stergiou GS, Mukkamala R, Avolio A, Kyriakoulis KG, Mieke S, Murray A, *et al.* Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2022; 40:1449–1460.
69. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 60:512–517.
70. Asayama K, Fujiwara T, Hoshide S, Ohkubo T, Kario K, Stergiou GS, *et al.* Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *J Hypertens* 2019; 37:905–916.
71. Mukkamala R, Yavarimanesh M, Natarajan K, Hahn JO, Kyriakoulis KG, Avolio AP, *et al.* Evaluation of the Accuracy of Cuffless Blood Pressure Measurement Devices: Challenges and Proposals. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1161–1167.
72. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, *et al.* A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; 36:472–478.
73. Mukkamala R, Shroff SG, Landry C, Kyriakoulis KG, Avolio AP, Stergiou GS. The Microsoft Research Aurora Project: Important Findings on Cuffless Blood Pressure Measurement. *Hypertension* 2022; submitted.
74. Bradley CK, Shimbo D, Colburn DA, Pugliese DN, Padwal R, Sia SK, *et al.* Cuffless Blood Pressure Devices. *Am J Hypertens* 2022; 35:380–387.
75. Stergiou GS, Alpert BS, Mieke S, Wang J, O'Brien E. Validation protocols for blood pressure measuring devices in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:1096–1099.
76. O'Brien E, Stergiou G, Palatini P, Asmar R, Ioannidis JP, Kollias A, *et al.* Validation protocols for blood pressure measuring devices: the impact of the European Society of Hypertension International Protocol and the development of a Universal Standard. *Blood Press Monit* 2019; 24:163–166.
77. Picone DS, Deshpande RA, Schultz MG, Fonseca R, Campbell NRC, Delles C, *et al.* Nonvalidated Home Blood Pressure Devices Dominate the Online Marketplace in Australia: Major Implications for Cardiovascular Risk Management. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:1593–1599.
78. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G, Kollias A, *et al.* STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21:1616–1622.
79. Turner MJ, Speechly C, Bignell N. Sphygmomanometer calibration–why, how and how often? *Aust Fam Physician* 2007; 36:834–838.
80. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2285–2295.
81. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology-Different clinical conclusions. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:1683–1685.
82. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens* 2017; 35:421–441.
83. Sprafka JM, Strickland D, Gomez-Marin O, Prineas RJ. The effect of cuff size on blood pressure measurement in adults. *Epidemiology* 1991; 2:214 – 217.
84. Palatini P, Asmar R, O'Brien E, Padwal R, Parati G, Sarkis J, *et al.* Recommendations for blood pressure measurement in large arms in research and clinical practice: position paper of the European society of hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2020; 38:1244–1250.
85. Plumettaz C, Viswanathan B, Bovet P. Hypertension Prevalence Based on Blood Pressure Measurements on Two vs. One Visits: A Community-Based Screening Programme and a Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17:.
86. Kronish IM, Edmondson D, Shimbo D, Shaffer JA, Krakoff LR, Schwartz JE. A Comparison of the Diagnostic Accuracy of Common Office Blood Pressure Measurement Protocols. *Am J Hypertens* 2018; 31:827–834.
87. Jose AP, Awasthi A, Kondal D, Kapoor M, Roy A, Prabhakaran D. Impact of repeated blood pressure measurement on blood pressure categorization in a population-based study from India. *J Hum Hypertens* 2019; 33:594–601.
88. Handler J, Zhao Y, Egan BM. Impact of the number of blood pressure measurements on blood pressure classification in US adults: NHANES 1999- 2008. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:751–759.
89. Sakhuja S, Jaeger BC, Akinyelure OP, Bress AP, Shimbo D, Schwartz JE, *et al.* Potential impact of systematic and random errors in blood pressure measurement on the prevalence of high office blood pressure in the United States. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022; 24:263–270.
90. Clark CE, Warren FC, Boddy K, McDonagh STJ, Moore SF, Teresa Alzamora M, *et al.* Higher Arm Versus Lower Arm Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes: a Meta-Analysis of Individual Participant Data From the INTERPRESS-IPD Collaboration. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:2328–2335.
91. 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.
92. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18:721–724.
93. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Snyder JK, *et al.* Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:848–857.
94. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing Automated Office Blood Pressure Readings With Other Methods of Blood Pressure Measurement for Identifying Patients With Possible Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179:351–362.
95. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Vanoli J, Perseghin G, *et al.* Sympathetic Neural Mechanisms Underlying Attended and Unattended Blood Pressure Measurement. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1126–1133.
96. Seo J, Lee CJ, Oh J, Lee SH, Kang SM, Park S. Large discrepancy between unobserved automated office blood pressure and ambulatory blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. *J Hypertens* 2019; 37:42–49.
97. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–2116.

98. Myers MG, Kaczorowski J, Paterson JM, Dolovich L, Tu K. Thresholds for diagnosing hypertension based on automated office blood pressure measurements and cardiovascular risk. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 66:489–495.
99. 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.
100. Schultz MG, La Gerche A, Sharman JE. Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19:89.
101. Niebauer J, Borjesson M, Carre F, Caselli S, Palatini P, Quattrini F, *et al.* Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2018; 39:3664–3671.
102. Stergiou GS, Parati G, Asmar R, O'Brien E. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure M. Requirements for professional office blood pressure monitors. *J Hypertens* 2012; 30:537–542.
103. Bonso E, Saladini F, Zanier A, Benetti E, Dorigatti F, Palatini P. Accuracy of a single rigid conical cuff with standard-size bladder coupled to an automatic oscillometric device over a wide range of arm circumferences. *Hypertens Res* 2010; 33:1186–1191.
104. Sharman JE, O'Brien E, Alpert B, Schutte AE, Delles C, Hecht Olsen M, *et al.* Lancet Commission on Hypertension group position statement on the global improvement of accuracy standards for devices that measure blood pressure. *J Hypertens* 2020; 38:21–29.
105. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bountzona I, Menti A, Destounis A, Kalogeropoulos P, *et al.* Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: validation process modification and evaluation of a novel professional device which detects atrial fibrillation and adapts its blood pressure measurement algorithm. *J Hypertens* 2021; 39:614–620.
106. Lakhal K, Ehrmann S, Boulain T. Noninvasive BP Monitoring in the Critically Ill: Time to Abandon the Arterial Catheter? *Chest* 2018; 153:1023–1039.
107. Lehman LW, Saeed M, Talmor D, Mark R, Malhotra A. Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:34–40.
108. Wax DB, Lin HM, Leibowitz AB. Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology* 2011; 115:973–978.
109. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, *et al.* Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta- Analyses. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:572–586.
110. Meidert AS, Dolch ME, Muhlbauer K, Zwissler B, Klein M, Briegel J, *et al.* Oscillometric versus invasive blood pressure measurement in patients with shock: a prospective observational study in the emergency department. *J Clin Monit Comput* 2021; 35:387–393.
111. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, *et al.* Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017; 38:2805–2812.
112. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35:1719–1725.
113. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2010; 55:1314–1322.
114. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:183–190.
115. Desbiens LC, Fortier C, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Hametner B, Wassertheurer S, *et al.* Prediction of Cardiovascular Events by Pulse Waveform Parameters: Analysis of CARTaGENE. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e026603.
116. Li WF, Huang YQ, Feng YQ. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019; 33:531–541.
117. Liu W, Ye Y, Wang L, Gao C, Bai Y, Chu H, *et al.* Central versus ambulatory blood pressure for predicting mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients: a multicenter cohort study. *J Hypertens* 2022; 40:180–188.
118. Rahman M, Hsu JY, Desai N, Hsu CY, Anderson AH, Appel LJ, *et al.* Central Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:585–595.
119. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, *et al.* Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1101–1111.
120. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Reference Values for Arterial Measurements C. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014; 35:3122–3133.
121. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, *et al.* Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1222–1236.
122. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, *et al.* Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1742–1767.
123. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, *et al.* Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002; 15:101–104.
124. Guo QH, Cheng YB, Zhang DY, Wang Y, Huang QF, Sheng CS, *et al.* Comparison Between Home and Ambulatory Morning Blood Pressure and Morning Hypertension in Their Reproducibility and Associations With Vascular Injury. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 74:137–144.
125. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, *et al.* Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:27–34.
126. 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.
127. Kario K, Hasebe N, Okumura K, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, *et al.* Home Blood Pressure Can Predict the Risk for Stroke/Bleeding Events in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation From the ANAFIE Registry. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022.

128. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162:192–204.
129. Mancia G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Corrao G, Grassi G. Adding Home and/or Ambulatory Blood Pressure to Office Blood Pressure for Cardiovascular Risk Prediction. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:640–649.
130. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, *et al.* Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783.
131. Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Hirano M, Inoue R, *et al.* Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:1333–1338.
132. Kario K, Shimbo D, Hoshide S, Wang JG, Asayama K, Ohkubo T, *et al.* Emergence of Home Blood Pressure-Guided Management of Hypertension Based on Global Evidence. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; HYPERTENSIONAHA11912630.
133. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen T J, Hozawa A, *et al.* Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:675–682.
134. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2006; 47:846–853.
135. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28:1209–1221.
136. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, *et al.* Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:799–808.
137. McManus RJ, Little P, Stuart B, Morton K, Raftery J, Kelly J, *et al.* Home and Online Management and Evaluation of Blood Pressure (HOME BP) using a digital intervention in poorly controlled hypertension: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372:m4858.
138. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, Chappell LC, Green BB, Kario K, *et al.* Evidence and Recommendations on the Use of Telemedicine for the Management of Arterial Hypertension: An International Expert Position Paper. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:1368–1383.
139. Khan NA, Stergiou GS, Omboni S, Kario K, Renna N, Chapman N, *et al.* Virtual management of hypertension: lessons from the COVID-19 pandemic-International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022; 40:1435–1448.
140. Ntineri A, Niiranen TJ, McManus RJ, Lindroos A, Jula A, Schwartz C, *et al.* Ambulatory versus home blood pressure monitoring: frequency and determinants of blood pressure difference and diagnostic disagreement. *J Hypertens* 2019; 37:1974–1981.
141. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1985; 7:597–601.
142. Sega R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1997; 30:1–6.
143. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, *et al.* Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13:1377–1390.
144. Thomopoulos C. Target blood pressure in isolated systolic hypertension. A meta-analysis of randomized outcome trials. J Hypertens 2023; in press.
145. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:211–220.
146. Mancia G, Parati G, Bilo G, Choi J, Kilama MO, Ruilope LM. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens* 2011; 29:600–609.
147. Kyriakoulis KG, Ntineri A, Niiranen TJ, Lindroos A, Jula A, Schwartz C, *et al.* Home blood pressure monitoring schedule: optimal and minimum based on 2122 individual participants' data. *J Hypertens* 2022; 40:1380–1387.
148. Hodgkinson JA, Stevens R, Grant S, Mant J, Bray EP, Hobbs FDR, *et al.* Schedules for Self-monitoring Blood Pressure: A Systematic Review. *Am J Hypertens* 2019; 32:350–364.
149. Barochiner J, Aparicio LS, Mart ınez R, Boggia J. Prognostic value of home blood pressure monitoring in patients under antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 2022;1–8.
150. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35:442–452.
151. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, *et al.* Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in General Practice. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:1240–1248.
152. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, *et al.* Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet* 2023; 401:2041–2050.
153. Clement DL, De Buyzere ml, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.* Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
154. Mancia G. Evidence in favour of ambulatory blood pressure grows but gaps in knowledge remain. *Lancet* 2023; 401:2014–2015.
155. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 1998; 31:712–718.
156. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401–1406.
157. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, *et al.* Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49:1265–1270.
158. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:278–283.
159. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015; 116:1034–1045.

160. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311 – 315.
161. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, *et al.* European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731–1768.
162. Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Boggia J, Hansen TW, *et al.* Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database. *Blood Press* 2018; 27:341–350.
163. 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.
164. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1983; 5:264–269.
165. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19:643–654.
166. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, *et al.* Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4098.
167. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, Facchetti R, Soranna D, Zambon A, *et al.* The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:355–364.
168. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, *et al.* Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2002; 39:710–714.
169. Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 224:291–301.
170. Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49:986–991.
171. Kips JG, Vermeersch SJ, Reymond P, Boutouyrie P, Stergiopulos N, Laurent S, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; 30:574–580.
172. Mancia G, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, Corrao G, Grassi G. Limited reproducibility of MUCH and WUCH: evidence from the ELSA study. *Eur Heart J* 2020; 41:1565–1571.
173. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Quarti-Trevano F, Cuspidi C, Grassi G. Short- and Long-Term Reproducibility of Nighttime Blood Pressure Phenotypes and Nocturnal Blood Pressure Reduction. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1745–1755.
174. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, *et al.* Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit* 2007; 12:101–106.
175. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, *et al.* Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 62:168–174.
176. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969; 36:329–344.
177. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, *et al.* Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104.
178. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137.
179. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, *et al.* Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens* 2019; 37:1419–1426.
180. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, *et al.* Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper . *J Hypertens* 2023; 41:527–544.
181. Muntner P, Levitan EB, Reynolds K, Mann DM, Tonelli M, Oparil S, *et al.* Within-visit variability of blood pressure and all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:165–171.
182. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 52:1045–1050.
183. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauer B, Hua TA, Zanchetti A, *et al.* Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J* 2016; 37:955–964.
184. 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.
185. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 50:299–305.
186. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, *et al.* Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35:10–17.
187. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, *et al.* Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation* 2013; 128:1325–1334.
188. 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.
189. Mancia G, Schumacher H, Bohm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, *et al.* Relative and Combined Prognostic Importance of On- Treatment Mean and Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in ONTARGET and TRANSCEND Patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:938– 948.
190. Wang N, Harris K, Hamet P, Harrap S, Mancia G, Poulter N, *et al.* Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1147–1155.
191. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, *et al.* Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1871–1880.

192. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H, *et al*. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007; 25:1087–1094.
193. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, *et al.* Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1522–1545.
194. 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.
195. Sparapani R, Dabbouseh NM, Gutterman D, Zhang J, Chen H, Bluemke DA, *et al.* Detection of Left Ventricular Hypertrophy Using Bayesian Additive Regression Trees: The MESA. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e009959.
196. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10:257–261.
197. Caroli A, Remuzzi A, Lerman LO. Basic principles and new advances in kidney imaging. *Kidney Int* 2021; 100:1001–1011.
198. Park BK. Gray-scale, color doppler, spectral doppler, and contrast-enhanced renal artery ultrasound: imaging techniques and features. *J Clin Med* 2022; 11:.
199. Tsimikas S. Elevated lipoprotein(a) and the risk of stroke in children, young adults, and the elderly. *Eur Heart J* 2021; 42:2197–2200.
200. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2021; 67:154–166.
201. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:3925–3946.
202. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, *et al.* Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310:66–74.
203. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599–3726.
204. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42:1289–1367.
205. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43:4229–4361.
206. Teaford HR, Barreto JN, Vollmer KJ, Rule AD, Barreto EF. Cystatin C: A Primer for Pharmacists. *Pharmacy (Basel)* 2020; 8:.
207. Ebert N, Bevc S, Bokenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, *et al.* Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J* 2021; 14:1861–1870.
208. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, *et al*. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2022; 79:268–288; e261.
209. Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn* 2020; 20:1019 – 1026.
210. Nadkarni GN, Chauhan K, Rao V, Ix JH, Shlipak MG, Parikh CR, *et al*. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury: Findings From the ACCORD Trial Study Participants. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:31–38.
211. Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2021; 78:719–727.
212. Bullen AL, Ascher SB, Scherzer R, Garimella PS, Katz R, Hallan SI, *et al*. Markers of Kidney Tubular Secretion and Risk of Adverse Events in SPRINT Participants with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022.
213. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, *et al.* Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38:1443–1456.
214. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, Selzam S, Krapohl E, Sivley RM, *et al.* Integrated Polygenic Tool Substantially Enhances Coronary Artery Disease Prediction. *Circ Genom Precis Med* 2021; 14:e003304.
215. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, *et al.* Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146:e93–e118.
216. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, *et al*. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35:1727–1741.
217. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dell'Oro R, Seravalle G, Grassi G. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1057–1066.
218. Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK, *et al.* Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015; 33:1563–1570.
219. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F, *et al.* Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens* 2009; 27:2458–2464.
220. Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdts E, Losi MA, Canciello G, *et al.* Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017; 6:.
221. 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.
222. 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.
223. Kawel-Boehm N, Kronmal R, Eng J, Folsom A, Burke G, Carr JJ, *et al.* Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology* 2019; 293:107–114.
224. Armstrong AC, Jacobs DR Jr, Gidding SS, Colangelo LA, Gjesdal O, Lewis CE, *et al*. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol* 2014; 172:350–355.
225. Du Z, Xing L, Ye N, Lin M, Sun Y. Complementary value of ECG and echocardiographic left ventricular hypertrophy for prediction of adverse outcomes in the general population. *J Hypertens* 2021; 39:548–555.

226. Zalawadiya SK, Gunasekaran PC, Bavishi CP, Veeranna V, Panaich S, Afonso L. Left ventricular hypertrophy and risk reclassification for coronary events in multi-ethnic adults. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:673–679.
227. Modin D, Biering-Sorensen SR, Mogelvang R, Landler N, Jensen JS, Biering-Sorensen T. Prognostic Value of Echocardiography in Hypertensive Versus Nonhypertensive Participants From the General Population. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:742–751.
228. 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.
229. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, *et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–2356.
230. Muiesan ml, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, *et al.* Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2004; 43:731–738.
231. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, *et al.* Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002; 144:1057–1064.
232. Zhou J, Du M, Chang S, Chen Z. Artificial intelligence in echocardiography: detection, functional evaluation, and disease diagnosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2021; 19:29.
233. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, *et al.* Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) dagger. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:577–605.
234. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Pandey A, Berry JD, *et al.* Association of a 4-Tiered Classification of LV Hypertrophy With Adverse CV Outcomes in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:1034–1041.
235. Barron AJ, Hughes AD, Sharp A, Baksi AJ, Surendran P, Jabbour RJ, *et al.* Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:252–258.
236. Mizukoshi K, Takeuchi M, Nagata Y, Addetia K, Lang RM, Akashi YJ, *et al.* Normal Values of Left Ventricular Mass Index Assessed by Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:51–61.
237. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, *et al.* EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three- dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:3–46.
238. Chaowu Y, Li L. Histopathological basis of myocardial late gadolinium enhancement in patients with systemic hypertension. *Circulation* 2014; 130:2210–2212.
239. Bhuva AN, Treibel TA, Fontana M, Herrey AS, Manisty CH, Moon JC. T1 mapping: non-invasive evaluation of myocardial tissue composition by cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12:1455–1464.
240. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2:271–278.
241. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, *et al.* Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2015; 46:1488–1493.
242. Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, *et al.* Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49:311–316.
243. Leone D, Airale L, Bernardi S, Mingrone G, Astarita A, Cesareo M, *et al.* Prognostic role of the ascending aorta dilatation in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1163–1169.
244. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17:1321–1360.
245. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, *et al.* Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014; 35:3417–3425.
246. 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.
247. Weinberg RL, Rubenfire M, Brook RD. Coronary artery calcium scoring in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2020; 34:609–616.
248. Valenti V, Oh B, Heo R, Schulman-Marcus J, Cho I, Kalra DK, *et al.* Long-term prognosis for individuals with hypertension undergoing coronary artery calcium scoring. *Int J Cardiol* 2015; 187:534–540.
249. Saydam CD. Subclinical cardiovascular disease and utility of coronary artery calcium score. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 37:100909.
250. Maniar Y, Blumenthal RS, Alfaddagh A. The role of coronary artery calcium in allocating pharmacotherapy for primary prevention of cardiovascular disease: The ABCs of CAC. *Clin Cardiol* 2022.
251. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317–325.
252. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, *et al.* Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31:883–891.
253. 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.
254. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, C ıfkov a R, Cosentino F, *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241:507–532.
255. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796–803.
256. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31:2041–2048.

257. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* 2020; 142:621–642.
258. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:290–296.
259. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220:128–133.
260. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365:213–221.
261. 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.
262. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, *et al.* Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105:1202–1207.
263. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:159–169.
264. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, *et al.* Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308:875–881.
265. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, *et al.* Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1377–1383.
266. 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.
267. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31:2338–2350.
268. Yiming G, Zhou X, Lv W, Peng Y, Zhang W, Cheng X, *et al.* Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity according to age and blood pressure in a central Asia population. *PLoS One* 2017; 12:e0171737.
269. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, Huang Z, Yang G, *et al.* Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:870–880.
270. Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population- based study LIFE-Adult. *Clin Res Cardiol* 2018; 107:1050–1061.
271. Spronck B, Heusinkveld MH, Vanmolkot FH, Roodt JO, Hermeling E, Delhaas T, *et al.* Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens* 2015; 33:330–338.
272. Giannattasio C, Salvi P, Valbusa F, Kearney-Schwartz A, Capra A, Amigoni M, *et al.* Simultaneous measurement of beat-to-beat carotid diameter and pressure changes to assess arterial mechanical properties. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 52:896–902.
273. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Bigoni M, *et al.* Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17:1117–1123.
274. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1997; 30:1085–1088.
275. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135:e686–e725.
276. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, *et al.* Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:505–515.
277. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, *et al.* Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:1045–1052.
278. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:636–646.
279. Koivistoinen T, Lyytikainen LP, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, *et al.* Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:451–456.
280. Climie RE, Alastruey J, Mayer CC, Schwarz A, Laucyte-Cibulskiene A, Voicehovska J, *et al.* Vascular ageing: moving from bench towards bedside. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30:1101–1117.
281. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, *et al.* Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010; 28:2336–2341.
282. 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.
283. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:505–512.
284. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, *et al.* Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2006; 48:80–86.
285. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, *et al.* SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High Risk. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:983–995.
286. Upadhya B, Pajewski NM, Rocco MV, Hundley WG, Aurigemma G, Hamilton CA, *et al.* Effect of Intensive Blood Pressure Control on Aortic Stiffness in the SPRINT-HEART. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1571–1580.
287. Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:447–456.

288. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–208.
289. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* 20112013; 3:5–14.
290. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.
291. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, 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.
292. 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.
293. Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, Böhm M, Mancia G, Weber MA, *et al.* Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia* 2014; 57:2019–2029.
294. Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, *et al.* Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017; 91:683–690.
295. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sorensen HT, Smeeth L, *et al.* Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *Bmj* 2017; 356:j791.
296. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, Lamb EJ, Roberts NW, *et al.* Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160:550–557.
297. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I, *et al.* Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:136–142.
298. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I, *et al.* Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:1739–1744.
299. Viazzi F, Grassi G, Pontremoli R. Can we predict outcome by noninvasive assessment of renal haemodynamics in hypertension? The role of renal resistive index. *J Hypertens* 2016; 34:1047–1049.
300. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, Coca A, Chicherio C, Frisoni GB, *et al.* Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how-a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 2021; 39:90–100.
301. Triantafyllou A, Ferreira JP, Kobayashi M, Micard E, Xie Y, Kearney-Schwartz A, *et al.* Longer Duration of Hypertension and MRI Microvascular Brain Alterations Are Associated with Lower Hippocampal Volumes in Older Individuals with Hypertension. *J Alzheimers Dis* 2020; 74:227– 235.
302. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, *et al.* Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17:639–654.
303. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6:611–619.
304. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, *et al.* Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:3326–3344.
305. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:479–490.
306. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, *et al.* Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study. *Brain* 2011; 134:3398–3407.
307. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke* 2012; 43:2631–2636.
308. Chiesa ST, Masi S, Shipley MJ, Ellins EA, Fraser AG, Hughes AD, *et al.* Carotid artery wave intensity in mid- to late-life predicts cognitive decline: the Whitehall II study. *Eur Heart J* 2019; 40:2300–2309.
309. Watfa G, Benetos A, Kearney-Schwartz A, Labat C, Gautier S, Hanon O, *et al.* Do Arterial Hemodynamic Parameters Predict Cognitive Decline Over a Period of 2 Years in Individuals Older Than 80 Years Living in Nursing Homes? The PARTAGE Study. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:598–602.
310. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, *et al.* Arterial stiffness and cognition among adults: a systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e014621.
311. Zhang B, Huo Y, Yang Z, Lv H, Wang Y, Feng J, *et al.* Day to Day Blood Pressure Variability Associated With Cerebral Arterial Dilation and White Matter Hyperintensity. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1455–1465.
312. Li C, Zhu Y, Ma Y, Hua R, Zhong B, Xie W. Association of Cumulative Blood Pressure With Cognitive Decline, Dementia, and Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79:1321–1335.
313. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195:335–338.
314. 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.
315. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369:425–435.
316. Muiesan ml, Salvetti M, Paini A, Riviera M, Pintossi C, Bertacchini F, *et al.* Ocular fundus photography with a smartphone device in acute hypertension. *J Hypertens* 2017; 35:1660–1665.
317. Rizzoni D, Mengozzi A, Masi S, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Virdis A. New noninvasive methods to evaluate microvascular structure and function. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:874–886.
318. De Ciuceis C, Agabiti Rosei C, Caletti S, Trapletti V, Coschignano MA, Tiberio GAM, *et al.* Comparison between invasive and noninvasive techniques of evaluation of microvascular structural alterations. *J Hypertens* 2018; 36:1154–1163.
319. 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.
320. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014; 63:636-646.

321. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, *et al.* Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
322. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, *et al.* Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308:788–795.
323. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol* 2014; 47:630–635.
324. 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 for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 45:198–202.
325. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Escrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:1228–1234.
326. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, *et al.* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
327. Harrison TG, Tam-Tham H, Hemmelgarn BR, Elliott M, James MT, Ronksley PE, *et al.* Change in Proteinuria or Albuminuria as a Surrogate for Cardiovascular and Other Major Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019; 35:77–91.
328. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, *et al.* Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011; 32:1493–1499.
329. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T, *et al.* Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:74–85.
330. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2617–2624.
331. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LM, *et al.* Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1154–1161.
332. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, *et al.* Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2006–2020.
333. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987–992.
334. Dorans KS, He H, Chen J, Dobre M, Go AS, Hamm LL, *et al.* Change in ankle-brachial index and mortality among individuals with chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36:2224–2231.
335. Januszewicz A, Mulatero P, Dobrowolski P, Monticone S, Van der Niepen P, Sarafidis P, *et al.* Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1480–1497.
336. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med* 2019; 380:1442–1449.
337. Seravalle G, Grassi G. Sleep Apnea and Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022; 29:23–31.
338. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, *et al.* Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38:1929–1936.
339. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, *et al.* Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38:1919–1928.
340. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, *et al.* First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2019; 37:229–252.
341. Fallo F, Di Dalmazi G, Beuschlein F, Biermasz NR, Castinetti F, Elenkova A, *et al.* Diagnosis and management of hypertension in patients with Cushing's syndrome: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022; 40:2085–2101.
342. Ercu M, Marko L, Schächterle C, Tsvetkov D, Cui Y, Maghsodi S, *et al.* Phosphodiesterase 3A and Arterial Hypertension. *Circulation* 2020; 142:133– 149.
343. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:385–396.
344. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315–2381.
345. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M, *et al.* Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors: Associations With Midlife Blood Pressure Levels and Cardiovascular Events. *Circulation* 2018; 137:653–661.
346. Pescatello LS, Wu Y, Gao S, Livingston J, Sheppard BB, Chen MH. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2021; 7:e000895.
347. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, *et al.* Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2020; 11:1150–1160.
348. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:632–647.
349. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2003; 42:878–884.

350. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Craighead L, Lin PH, Johnson J, *et al.* Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2010; 55:1199–1205.
351. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117–1124.
352. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation* 2021; 143:1542–1567.
353. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta- analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015; 33:1509–1520.
354. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003; 17:471–480.
355. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, *et al.* Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e015719.
356. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31:639–648.
357. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e004473.
358. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, *et al.* How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med* 2019; 53:859–869.
359. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP, *et al.* Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: A network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:247–255.
360. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017; 2:e108–e120.
361. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J, *et al.* Alcohol and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses Base on Prospective Cohort Studies. *Front Public Health* 2022; 10:859947.
362. Huang C, Zhan J, Liu YJ, Li DJ, Wang SQ, He QQ. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1201–1210.
363. Harsha DW, Bray GA. Weight loss and blood pressure control (Pro). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 51:1420–1425; discussion 1425.
364. Nguyen B, Bauman A, Ding D. Association between lifestyle risk factors and incident hypertension among middle-aged and older Australians. *Prev Med* 2019; 118:73–80.
365. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:733–739.
366. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H, *et al.* Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e016804.
367. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, *et al.* Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97:2037–2042.
368. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW, *et al.* Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2015; 10:e0121993.
369. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ, *et al.* Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:e38–e50.
370. Chopra S, Malhotra A, Ranjan P, Vikram NK, Sarkar S, Siddhu A, *et al.* Predictors of successful weight loss outcomes amongst individuals with obesity undergoing lifestyle interventions: A systematic review. *Obes Rev* 2021; 22:e13148.
371. Rhee EJ. Weight Cycling and Its Cardiometabolic Impact. *J Obes Metab Syndr* 2017; 26:237–242.
372. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, *et al.* Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1:Cd007654.
373. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA* 2020; 324:879–887.
374. Campbell NRC, Whelton PK, Orias M, Wainford RD, Cappuccio FP, Ide N, *et al.* 2022 World Hypertension League, Resolve To Save Lives and International Society of Hypertension dietary sodium (salt) global call to action. *J Hum Hypertens* 2022.
375. GBD Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2019; 393:1958-1972.
376. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, *et al.* Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388:465–475.
377. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: a meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019; 109:1273–1278.
378. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, *et al.* Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020; 368:m315.
379. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:1189–1195.
380. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, *et al.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2009; 54:475–481.
381. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1–15.
382. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:643s–651s.

383. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. In: Oria, M., Harrison, M., Stallings, V.A., editors. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington (DC) 2019.
384. Mancia G, Oparil S, Whelton PK, McKee M, Dominiczak A, Luft FC, *et al.* The technical report on sodium intake and cardiovascular disease in low- and middle-income countries by the joint working group of the World Heart Federation, the European Society of Hypertension and the European Public Health Association. *Eur Heart J* 2017; 38:712–719.
385. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, *et al.* Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J* 2020; 41:3363–3373.
386. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, *et al.* Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371:612–623.
387. Zhu Y, Zhang J, Li Z, Liu Y, Fan X, Zhang Y. Association of sodium intake and major cardiovascular outcomes: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18:192.
388. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1997; 29:802–807.
389. Göthberg G, Lundin S, Aurell M, Folkow B. Response to slow, graded bleeding in salt-depleted rats. *J Hypertens Suppl* 1983; 1:24–26.
390. Campbell NRC, Whelton PK, Orias M, Cobb LL, Jones ESW, Garg R, *et al.* It is strongly recommended to not conduct, fund, or publish research studies that use spot urine samples with estimating equations to assess individuals' sodium (salt) intake in association with health outcomes: a policy statement of the World Hypertension League, International Society of Hypertension and Resolve to Save Lives. *J Hypertens* 2023; 41:683–686.
391. He FJ, Campbell NRC, Woodward M, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension: the reasons of the controversy. *Eur Heart J* 2021; 42:2501–2505.
392. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, *et al.* Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021; 385:1067–1077.
393. Tsai YC, Tsao YP, Huang CJ, Tai YH, Su YC, Chiang CE, *et al.* Effectiveness of salt substitute on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022; 24:1147–1160.
394. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12:e0174967.
395. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1378.
396. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, *et al.* Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:813–820.
397. Rijal A, Nielsen EE, Adhikari TB, Dhakal S, Maagaard M, Piri R, *et al.* Effects of adding exercise to usual care in patients with either hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Sports Med* 2023; 57:930–939.
398. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 46:667–675.
399. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493–503.
400. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e018487.
401. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta- analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 58:950–958.
402. Lopez-Valenciano A, Ruiz-Perez I, Ayala F, Sanchez-Meca J, Vera-Garcia FJ. Updated systematic review and meta-analysis on the role of isometric resistance training for resting blood pressure management in adults. *J Hypertens* 2019; 37:1320–1333.
403. Smart NA, Way D, Carlson D, Millar P, McGowan C, Swaine I, *et al.* Effects of isometric resistance training on resting blood pressure: individual participant data meta-analysis. *J Hypertens* 2019; 37:1927–1938.
404. Cohen DD, Aroca-Martinez G, Carren˜o-Robayo J, Castan˜eda-Hern andez A, Herazo-Beltran Y, Camacho PA, *et al.* Reductions in systolic blood pressure achieved by hypertensives with three isometric training sessions per week are maintained with a single session per week. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023; 25:380–387.
405. Williamson W, Foster C, Reid H, Kelly P, Lewandowski AJ, Boardman H, *et al.* Will exercise advice be sufficient for treatment of young adults with prehypertension and hypertension? a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 68:78–87.
406. Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Regular aerobic exercise and blood pressure in East Asians: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40:378–389.
407. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and resting blood pressure in women: a meta-analytic review of controlled clinical trials. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:787–803.
408. Bersaoui M, Baldew SM, Cornelis N, Toelsie J, Cornelissen VA. The effect of exercise training on blood pressure in African and Asian populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:457–472.
409. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, *et al.* Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:230–245.
410. Lee LL, Mulvaney CA, Wong YKY, Chan ES, Watson MC, Lin HH. Walking for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2:CD008823.
411. Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1700–1714.
412. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1993; 22:653–664.
413. Marc¸al IR, Goessler KF, Buys R, Casonatto J, Ciolac EG, Cornelissen VA. Post-exercise Hypotension Following a Single Bout of High Intensity Interval Exercise vs. a Single Bout of Moderate Intensity Continuous Exercise in Adults With or Without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Physiol* 2021; 12:675289.

414. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, Straznicky NE, Sethi P, Cohen ND, *et al.* Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34:2376–2382.
415. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32:541–556.
416. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, *et al.* Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:l4570.
417. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, *et al.* Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51:1270–1281.
418. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta- analysis. *Circulation* 2011; 124:789–795.
419. Joseph G, Marott JL, Torp-Pedersen C, Biering-S rensen T, Nielsen G, Christensen AE, *et al.* Dose-Response Association Between Level of Physical Activity and Mortality in Normal, Elevated, and High Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 74:1307–1315.
420. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV. Relationship of self-reported alcohol consumption to ambulatory blood pressure in a sample of healthy adults. *Am J Hypertens* 2010; 23:994–999.
421. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1985; 7:707–713.
422. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020; 396:1223-1249.
423. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:913–922.
424. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1328–1335.
425. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, *et al.* Association of Habitual Alcohol Intake With Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e223849.
426. Hu C, Huang C, Li J, Liu F, Huang K, Liu Z, *et al.* Causal associations of alcohol consumption with cardiovascular diseases and all-cause mortality among Chinese males. *Am J Clin Nutr* 2022; 116:771–779.
427. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, *et al.* Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:.
428. Seppä K, Sillanaukee P. Binge drinking and ambulatory blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1999; 33:79–82.
429. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34:2060–2065.
430. Anderson BO, Berdzuli N, Ilbawi A, Kestel D, Kluge HP, Krech R, *et al.* Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption. *Lancet Public Health* 2023; 8:e6–e7.
431. Saha SP, Bhalla DK, Whayne TF, Gairola C. Cigarette smoke and adverse health effects: An overview of research trends and future needs. *Int J Angiol* 2007; 16:77–83.
432. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA) 2014.
433. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10:495–499.
434. 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.
435. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
436. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults–influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:37–43.
437. Cheung YTD, Jiang N, Jiang CQ, Zhuang RS, Gao WH, Zhou J, *et al.* Physicians' very brief (30-sec) intervention for smoking cessation on 13 671 smokers in China: a pragmatic randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116:1172–1185.
438. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordo n˜ez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, *et al.* Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1:CD013229.
439. Maziak W, Taleb ZB, Bahelah R, Islam F, Jaber R, Auf R, *et al.* The global epidemiology of waterpipe smoking. *Tob Control* 2015; 24 (Suppl 1):i3–i12.
440. Larue F, Tasbih T, Ribeiro PAB, Lavoie KL, Dolan E, Bacon SL. Immediate physiological effects of acute electronic cigarette use in humans: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2021; 190:106684.
441. Kennedy CD, van Schalkwyk MCI, McKee M, Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. *Prev Med* 2019; 127:105770.
442. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, *et al.* Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26:1219–1228.
443. Al Ali R, Vukadinovic´ D, Maziak W, Katmeh L, Schwarz V, Mahfoud F, *et al.* Cardiovascular effects of waterpipe smoking: a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21:453–468.
444. Saffar Soflaei S, Darroudi S, Tayefi M, Nosrati Tirkani A, Moohebati M, Ebrahimi M, *et al.* Hookah smoking is strongly associated with diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity: a population-based study. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10:33.
445. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, *et al.* Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013; 11:207.
446. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garc ıa de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, *et al.* Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:69–76.

447. Filippou CD, Thomopoulos CG, Kouremeti MM, Sotiropoulou LI, Nihoyannopoulos PI, Tousoulis DM, *et al*. Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2021; 40:3191 – 3200.
448. Soltani S, Arablou T, Jayedi A, Salehi-Abargouei A. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2020; 19:37.
449. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189–1196.
450. Cicero AFG, Veronesi M, Fogacci F. Dietary Intervention to Improve Blood Pressure Control: Beyond Salt Restriction. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021; 28:547–553.
451. Dinu M, Pagliai G, Angelino D, Rosi A, Dall'Asta M, Bresciani L, *et al.* Effects of Popular Diets on Anthropometric and Cardiometabolic Parameters: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2020; 11:815–833.
452. Borghi C. Coffee and blood pressure: exciting news!. *Blood Press* 2022; 31:284–287.
453. Marcus GM, Rosenthal DG, Nah G, Vittinghoff E, Fang C, Ogomori K, *et al.* Acute Effects of Coffee Consumption on Health among Ambulatory Adults. *N Engl J Med* 2023; 388:1092–1100.
454. Guessous I, Dobrinas M, Kutalik Z, Pruijm M, Ehret G, Maillard M, *et al.* Caffeine intake and CYP1A2 variants associated with high caffeine intake protect non-smokers from hypertension. *Hum Mol Genet* 2012; 21:3283–3292.
455. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, *et al*. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol* 2019; 108:1175–1196.
456. Liu M-Y, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Research* 2017; 39:573–580.
457. Gaffey AE, Rosman L, Sico JJ, Haskell SG, Brandt CA, Bathulapalli H, *et al*. Military sexual trauma and incident hypertension: a 16-year cohort study of young and middle-aged men and women. *J Hypertens* 2022; 40:2307–2315.
458. Mendlowicz V, Garcia-Rosa ml, Gekker M, Wermelinger L, Berger W, Luz MP, *et al*. Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. *Psychol Med* 2021;1–8.
459. Dyball D, Evans S, Boos CJ, Stevelink SAM, Fear NT. The association between PTSD and cardiovascular disease and its risk factors in male veterans of the Iraq/Afghanistan conflicts: a systematic review. *Int Rev Psychiatry* 2019; 31:34–48.
460. Conversano C, Orru` G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L, *et al*. Is mindfulness-based stress reduction effective for people with hypertension? a systematic review and meta-analysis of 30 years of Evidence. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:.
461. Shi L, Zhang D, Wang L, Zhuang J, Cook R, Chen L. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2017; 35:696–706.
462. Schneider JK, Reangsing C, Willis DG. Effects of Transcendental Meditation on Blood Pressure: A Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs* 2022; 37:E11–E21.
463. Hahad O, Rajagopalan S, Lelieveld J, Sorensen M, Kuntic M, Daiber A, *et al*. Noise and Air Pollution as Risk Factors for Hypertension: Part II- Pathophysiologic Insight. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:1384–1392.
464. Wojciechowska W, Januszewicz A, Droz˙dz˙ T, Rojek M, Ba̧czalska J, Terlecki M, *et al*. Blood pressure and arterial stiffness in association with aircraft noise exposure: long-term observation and potential effect of COVID-19 lockdown. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:325–334.
465. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, Gaziano T, Wu Y, Mbanya JC, *et al*. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities. 3rd edition. *Lancet* 2018; 391:1224–1236.
466. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967.
467. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, *et al.* Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177:792–799.
468. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435–443.
469. Agabiti Rosei E, Muiesan, M.L. Evaluation of Cardiac Damage in Hypertension: Echocardiography. In: Mancia EA-RaG, editor. Asessment of Prclinical Organ Damage in Hypertension: Springer; 2015. pp. 13-25.
470. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, *et al.* Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation* 2019; 140:1626–1635.
471. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, *et al*. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:553–561.
472. Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:28–36.
473. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298.
474. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta- analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e5641.
475. Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O'Shaughnessy KM. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100:e24654.
476. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125:882–887; e881.
477. Corrao G, Mancia G. Research strategies in treatment of hypertension: value of retrospective real-life data. *Eur Heart J* 2022; 43:3312–3322.
478. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, *et al*. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29:610–618.
479. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res* 2019; 124:1124–1140.
480. Derington CG, King JB, Bryant KB, McGee BT, Moran AE, Weintraub WS, *et al.* Cost-Effectiveness and Challenges of Implementing Intensive Blood Pressure Goals and Team-Based Care. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21:91.

481. Health NIf, Excellence C. Hypertension in adults: diagnosis and management. *Clinical guideline CG127 National Clininal Guideline Centre London* 2011.
482. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, *et al.* Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: the cardiovascular disease policy model. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 68:88 – 96.
483. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D, *et al.* Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015; 372:447–455.
484. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397:1625–1636.
485. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk–overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2305–2314.
486. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012:Cd006742.
487. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, *et al.* Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* 2014; 74:2033–2051.
488. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:1269–1324.
489. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2018; 36:1622–1636.
490. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels–overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2296–2304.
491. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, *et al.* Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162:184–191.
492. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, *et al.* Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2009–2020.
493. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high- normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:2150–2160.
494. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, Zoungas S, Li Q, Harrap S, *et al.* Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34:781–787.
495. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014; 32:1400–1401.
496. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, *et al.* Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385:1268–1279.
497. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, *et al.* Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000; 284:465–471.
498. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger 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.
499. Roush GC, Zubair A, Singh K, Kostis WJ, Sica DA, Kostis JB. Does the benefit from treating to lower blood pressure targets vary with age? A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2019; 37:1558–1566.
500. Brunström M, Carlberg B, Kjeldsen SE. Effect of antihypertensive treatment in isolated systolic hypertension (ISH) - systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *Blood Press* 2023; 32:2226757.
501. Brunström M, Carlberg B, Kjeldsen SE. Effect of antihypertensive treatment in isolated systolic hypertension (ISH) – systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Blood Press* 2023; In press.
502. 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.
503. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, *et al.* Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 315:2673–2682.
504. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172:1162–1168.
505. Kremer KM, Braisch U, Rothenbacher D, Denkinger M, Dallmeier D. Systolic blood pressure and mortality in community-dwelling older adults: frailty as an effect modifier. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:24–32.
506. Odden MC, Anderson TS. How low should you go in the presence of frailty? *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:33–35.
507. Aparicio LS, Thijs L, Boggia J, Jacobs L, Barochiner J, Odili AN, *et al.* Defining thresholds for home blood pressure monitoring in octogenarians. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 66:865–873.
508. Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, *et al.* Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:989–995.
509. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, *et al.* Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015; 175:578–585.
510. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing* 2018; 47:545–550.
511. Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R, *et al.* Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *Eur Heart J* 2019; 40:2021–2028.
512. Rea F, Cantarutti A, Merlino L, Ungar A, Corrao G, Mancia G. Antihypertensive treatment in elderly frail patients: evidence from a large italian database. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:442–449.

513. Rea F, Mancia G, Corrao G. Statin treatment reduces the risk of death among elderly frail patients: evidence from a large population-based cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 28:1885–1894.
514. 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.
515. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12:Cd004349.
516. Salvetti M, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Stassaldi D, Capellini S, *et al.* Unattended versus attended blood pressure measurement. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:736–742.
517. Saiz LC, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9:CD010315.
518. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34:613–622.
519. Schrader J, Lüders S, Züchner C, Herbold M, Schrandt G. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 2000; 14:435–440.
520. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, *et al.* Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95:1464–1470.
521. Mortensen RN, Gerds TA, Jeppesen JL, Torp-Pedersen C. Office blood pressure or ambulatory blood pressure for the prediction of cardiovascular events. *Eur Heart J* 2017; 38:3296–3304.
522. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 60:1400–1406.
523. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al.* Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051.
524. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al.* 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.
525. Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, Amdur R, Faselis C, Papademetriou V. Time in therapeutic range, as a determinant of all-cause mortality in patients with hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:.
526. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998; 317:167–171.
527. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrie`res J, Bingham A, *et al.* Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 2010; 24:19–26.
528. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep* 2018; 8:9418.
529. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27:1509–1520.
530. 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.
531. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952.
532. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, *et al.* Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26:824– 835.
533. Lee HH, Lee H, Cho SMJ, Kim DW, Park S, Kim HC. On-treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in adults with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:1485–1495.
534. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30:802–810; discussion 810.
535. Heimark S, Mehlum MH, Mancia G, S raas CL, Liest l K, Wachtell K, *et al.* Middle-Aged and Older Patients With Left Ventricular Hypertrophy: Higher Mortality With Drug Treated Systolic Blood Pressure Below 130 mm Hg. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:1739–1748.
536. Heimark S, Mehlum MH, Mancia G, S raas CL, Liestöl K, Wachtell W, *et al.* Middle-aged and older patients with left ventricular hypertrophy: Higher mortality with drug treated blood pressure below 130/80 mmHg. *Hypertension* 2023; in press.
537. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbiocchi F, Guazzi M, Loaldi A, *et al.* Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845–853.
538. 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.
539. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33:1321–1341.
540. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534–2544.
541. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV, *et al.* Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e1921618.
542. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:.
543. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, *et al.* Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137:119–129.

544. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
545. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al*. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–484.
546. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219–2229.
547. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263.
548. Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011; 29:1012–1018.
549. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33:2088–2097.
550. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, *et al.* A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:131–142.
551. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, *et al.* Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2017; 10:e003529.
552. Woo KS, Nicholls MG. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:141–144.
553. Tseng DS, Kwong J, Rezvani F, Coates AO. Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans. *Am J Med* 2010; 123:111–185; 183.e.
554. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1474–1482.
555. Gallo G, Volpe M, Rubattu S. Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension: A Real-World Perspective and Current Recommendations. *Vasc Health Risk Manag* 2022; 18:507–515.
556. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282–1289.
557. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:Cd007066.
558. Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, Velissaris D. Renin inhibition with aliskiren: a decade of clinical experience. *J Clin Med* 2017; 6:.
559. Ontarget Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
560. Silva AR, Martini AG, Canto GDL, Guerra ENdS, Neves FdAR. Effects of dual blockade in heart failure and renal dysfunction: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2019; 20:1470320319882656.
561. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, *et al*. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204–2213.
562. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, Wu JL, Fang TC. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2487.
563. Xu Y, Chang AR, Inker LA, McAdams-DeMarco M, Grams ME, Shin JI. Concomitant Use of Diltiazem With Direct Oral Anticoagulants and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e025723.
564. Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip GYH, Brown JD. Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e203593.
565. Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, De Champvallins M, Mancia G. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens* 2023; 41:508–515.
566. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
567. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 65:1041–1046.
568. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 65:1033–1040.
569. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen R, You SC, Pratt N, *et al*. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med* 2020; 180:542–551.
570. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, *et al.* Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension- Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022; 387:2401–2410.
571. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, *et al*. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:136–147.
572. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2006; 48:219–224.
573. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, *et al.* Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385:2507–2519.
574. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, *et al.* Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329:214–223.
575. Sun Q, Sever P. Amiloride: A review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2020; 21:1470320320975893.

576. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, *et al.* Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:464–475.
577. Tu W, Decker BS, He Z, Erdel BL, Eckert GJ, Hellman RN, *et al.* Triamterene Enhances the Blood Pressure Lowering Effect of Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension. *J Gen Intern Med* 2016; 31:30–36.
578. Hu LX, Wang D, Liu HL, Zhang QT, Sun DS, Zhang L, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial on the antihypertensive treatment effect of a quadruple single-pill combination. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021; 23:815–822.
579. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e21694.
580. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059–2068.
581. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, *et al.* Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023; 41:295–302.
582. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, *et al.* Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:2685–2695.
583. 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.
584. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020; 38:1669–1681.
585. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of *b*-blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Current hypertension reviews* 2019; 15:22–31.
586. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, Wolf J, Imprialos K, Terentes-Printzios D, *et al.* Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens* 2020; 38:1220–1234.
587. Rashid AM, Khan MS, Fudim M, DeWald TA, DeVore A, Butler J. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol* 2023;101596.
588. Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, Schuemie MJ, Hripcsak G, Chen R, *et al.* Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line beta-blocker monotherapy in hypertensive patients: a large-scale multicenter observational study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1528 – 1538.
589. Huck DM, Rosenberg MA, Stauffer BL. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers. *J Hypertens* 2022; 40:1019–1029.
590. Basile J, Egan B, Punzi H, Ali S, Li Q, Patel M, *et al.* Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with *b*-Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther* 2018; 7:173–183.
591. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 european society of cardiology/european society of hypertension guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1153–1166.
592. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig MA, *et al.* Do *b*-blockers cause depression?: systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during *b*-blocker therapy. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1539–1548.
593. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchetti R, Mancia G. Association between the european society of cardiology/european society of hypertension heart rate thresholds for cardiovascular risk and neuroadrenergic markers. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:577–582.
594. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *American heart journal* 1993; 125:1148–1154.
595. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 1999; 33:44–52.
596. Benetos A, Thomas F, Bean K, Albaladejo P, Palatini P, Guize L. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:284–285.
597. 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.
598. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, *et al.* Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29:1327–1334.
599. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, Grassi G, Kreutz R, Mancia G. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press* 2022; 31:210–224.
600. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
601. Li H, Xu TY, Li Y, Chia YC, Buranakitjaroen P, Cheng HM, *et al.* Role of alpha1-blockers in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022; 24:1180–1186.
602. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, *et al.* Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32:927–936.
603. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, *et al.* Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the rehot randomized study (resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:681–690.
604. Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2021; 10:.

605. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375:1255–1266.
606. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28:463–468.
607. Pallares-Carratala V, Bonig-Trigueros I, Palazon-Bru A, Esteban-Giner MJ, Gil-Guillen VF, Giner-Galvan V. Clinical inertia in hypertension: a new holistic and practical concept within the cardiovascular continuum and clinical care process. *Blood Press* 2019; 28:217–228.
608. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:846–853.
609. Kjeldsen SE, Julius S, Dahlof B, Weber MA. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension - insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. *Blood Press* 2015; 24:1–6.
610. Milman T, Joundi RA, Alotaibi NM, Saposnik G. Clinical inertia in the pharmacological management of hypertension: A systematic review and meta- analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e11121.
611. Berra E, Azizi M, Capron A, H ieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, *et al.* Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 68:297–306.
612. Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res* 2019; 124:1113–1123.
613. Feng Y, Han M, Qie R, Huang S, Li Q, Guo C, *et al.* Adherence to antihypertensive medications for secondary prevention of cardiovascular disease events: a dose-response meta-analysis. *Public Health* 2021; 196:179–185.
614. Savare L, Rea F, Corrao G, Mancia G. Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. *J Hypertens* 2022; 40:1768–1775.
615. Bakris G, Sarafidis P, Agarwal R, Ruilope L. Review of blood pressure control rates and outcomes. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8:127–141.
616. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, Ferdinand KC, Pavlik VN, Egan BM, *et al.* Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:e1–e14.
617. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman W C, Wang J. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:692–705.
618. 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.
619. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32:1708–1715; discussion 1716.
620. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 59:1124–1131.
621. Egan BM, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Kreutz R, Burnier M. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions. *Blood Press* 2022; 31:164–168.
622. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:309–318.
623. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, *et al.* Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 58:566–572.
624. Thomopoulos C, Bazoukis G, Grassi G, Tsioufis C, Mancia G. Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens* 2021; 39:846–855.
625. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al.* 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.
626. 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.
627. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, *et al.* Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker- based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29:1649–1659.
628. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, *et al.* Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res* 2015; 38:89–96.
629. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
630. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, *et al.* 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.
631. 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.
632. Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high- risk, hypertensive patients. *Am J Med* 2012; 125:981–990.
633. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172.
634. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145–1151.
635. 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
636. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherst en B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285.

637. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherst en 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.
638. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
639. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616.
640. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al.* 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.
641. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, *et al.* Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25:2463–2470.
642. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, *et al.* Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *Jama* 2003; 289:2073–2082.
643. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, *et al.* Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med* 2019; 380:2429–2439.
644. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen 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.
645. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, *et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
646. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350:h158.
647. Rea F, Savaré L, Franchi M, Corrao G, Mancia G. Adherence to Treatment by Initial Antihypertensive Mono and Combination Therapies. *Am J Hypertens* 2021; 34:1083–1091.
648. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3654–3661.
649. Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nascimento BR. The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Curr Hypertens Rep* 2022; 24:55–66.
650. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, *et al.* Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320:566– 579.
651. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, *et al.* Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: results from the START-study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:1127–1135.
652. Persu A, Lopez-Sublet M, Algharably EAE, Kreutz R. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension - pro side of the argument. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:800–805.
653. Giles TD, Weber MA, Basile J, Gradman AH, Bharucha DB, Chen W, *et al.* Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet* 2014; 383:1889–1898.
654. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, *et al.* Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet* 2017; 389:1035–1042.
655. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, *et al.* Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double- blind, active-controlled trial. *Lancet* 2021; 398:1043–1052.
656. Coca A, Castellano JM, Camafort M, Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med* 2023;133. 657. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, *et al.* High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100:855–861.
658. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, *et al.* Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:1042–1048.
659. Lane D, Lawson A, Burns A, Azizi M, Burnier M, Jones DJL, *et al.* Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:12–23.
660. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119–177.
661. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, *et al.* Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:216–228.
662. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, *et al.* Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022; 387:967–977.
663. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, *et al.* Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398:1133–1146.
664. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective - position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35:1546–1553.
665. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihyper- tensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18:1691–1699.

666. Algharably EA-H, Kreutz R. Antihypertensive Drug Classes. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension: CRC Press; 2019. pp. 325-335.
667. Kreutz R, Algharably EAe-H. Antihypertensive Drugs. In: Offermanns, S., Rosenthal, W., editors. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Cham: Springer International Publishing; 2021. pp. 165-174.
668. Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA, Hogenesch JB. Dosing time matters. *Science* 2019; 365:547–549.
669. Gupta P, Patel P, S˘trauch B, Lai FY, Akbarov A, Maresov a V, *et al*. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:1113–1120.
670. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, *et al*. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022; 400:1417–1425.
671. Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, Kjeldsen S, Oparil S, Mancia G. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens* 2020; 38:1396–1406.
672. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Gjesdal K, Narkiewicz K, Burnier M, *et al.* Missing verification of source data in hypertension research: The HYGIA PROJECT in perspective. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:555–558.
673. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyn M, Khan N, *et al.* Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022; 40:1847–1858.
674. Kjeldsen SE, Egan BM, Narkiewicz K, Kreutz R, Burnier M, Oparil S, *et al*. TIME to face the reality about evening dosing of antihypertensive drugs in hypertension. *Blood Press* 2023; 32:1–3.
675. 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.
676. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens* 2017; 35:1742–1749.
677. Ekbom T, Lindholm LH, Od en A, Dahlöf B, Hansson L, Wester PO, *et al.* A 5-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J Intern Med* 1994; 235:581–588.
678. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, Aekplakorn W, Naghavi M, Mokdad AH, *et al*. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ* 2014; 92:10–19c.
679. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, *et al*. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6:C012572.
680. Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1:1051–1056.
681. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* 2019; 37:1950–1958.
682. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bj rge T, Ulmer H, Hallmans G, *et al.* Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 59:802–810.
683. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, *et al.* Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282:322–331.
684. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673–681; e679.
685. Bigagli E, Mugelli A, Mancia G. A reverse translational pharmacological approach to understand the underlying mechanisms of the reported association between hydrochlorothiazide and non-melanoma skin cancer. *J Hypertens* 2022; 40:1647–1649.
686. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Lee CN, Hsu CK, Liao TC, *et al.* Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *Br J Cancer* 2019; 121:973–978.
687. Rouette J, Yin H, Pottegård A, Nirantharakumar K, Azoulay L. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf* 2021; 44:245–254.
688. Gotzinger F, Wilke T, Hardtstock F, Krieger J, Maywald U, Kunz M, *et al.* Association of hydrochlorothiazide treatment compared with alternative diuretics with overall and skin cancer risk: a propensity-matched cohort study. *J Hypertens* 2023; 41:926–933.
689. Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Bidel Z, Ramakrishnan R, Woodward M, *et al.* Antihypertensive treatment and risk of cancer: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2021; 22:558–570.
690. Mahfoud F, Kieble M, Enners S, Kintscher U, Laufs U, Bohm M, *et al*. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clin Res Cardiol* 2023; 112:197–202.
691. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111–188.
692. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* 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.
693. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388:2532–2561.
694. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, *et al.* Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1289–1297.
695. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, *et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2021–2031.
696. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, *et al*. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2032–2043.
697. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581–590.
698. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, *et al*. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med* 2020; 383:2182–2184.

699. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancia G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther* 2021; 38:5270–5285.
700. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al*. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11–22.
701. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:2268–2280.
702. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:666–682.
703. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; 324:71–86.
704. Shantsila E, Kozie»-Sio»kowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7:.
705. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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.
706. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, *et al*. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:e53–e90.
707. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2015; 28:355–361.
708. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutierrez OM, Irvin MR, *et al.* Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1583–1590.
709. Smith SM, Gurka MJ, Winterstein AG, Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Incidence, prevalence, and predictors of treatment-resistant hypertension with intensive blood pressure lowering. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21:825–834.
710. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 57:898–902.
711. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:424–431.
712. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, *et al.* Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment- resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 62:691–697.
713. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, *et al*. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168:1159–1164.
714. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, *et al*. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens* 2011; 25:532–538.
715. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29:2004–2013.
716. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annual review of medicine* 2013; 64:233–247.
717. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, *et al*. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388:395–405.
718. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, *et al.* Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400:1927–1937.
719. Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, Bergerot D, Courand PY, Forni V, *et al*. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens* 2016; 34:2458–2464.
720. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R, *et al.* Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177:1020–1025.
721. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 66:126–133.
722. Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An update on refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2022; 24:225–234. 723. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G, *et al*. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:343–349.
724. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070.
725. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, *et al.* Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2461–2467.
726. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, *et al*. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–1642.
727. Kario K, Hoshide S, Narita K, Okawara Y, Kanegae H. Cardiovascular prognosis in drug-resistant hypertension stratified by 24-hour ambulatory blood pressure: the JAMP study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1781–1790.
728. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:876–892.
729. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, *et al*. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 58:811–817.
730. Carnethon MR, Johnson DA. Sleep and Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21:34.
731. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, *et al*. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37:601–613.

732. Kario K, Hettrick DA, Prejbisz A, Januszewicz A. Obstructive sleep apnea-induced neurogenic nocturnal hypertension: a potential role of renal denervation? *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1047–1060.
733. Chedier B, Roderjan CN, Cavalcanti AH, de Souza F, Muxfeldt ES. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in refractory hypertension. *J Hypertens* 2022; 40:1327–1335.
734. Kably B, Billaud EM, Derobertmasure A, Blanchard A, Boutouyrie P, Azizi M. Urine N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro measurement as a versatile biomarker to assess adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 2022; 40:348–355.
735. Postel-Vinay N, Bobrie G, Steichen O, Sosner P, Baguet JP, Gosse P, *et al.* HY-Quest, standardized patient questionnaire to be completed at home before a first visit for hypertension: a validation study in specialized centres in France. *J Hypertens* 2014; 32:693–698.
736. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022; 146:718–720. 737. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014; 15:605–621.
738. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e018827.
739. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD007004.
740. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, *et al.* Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1540–1550.
741. Hoy SM. Sodium zirconium cyclosilicate: a review in hyperkalaemia. *Drugs* 2018; 78:1605–1613.
742. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, *et al.* Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42:152–161.
743. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, *et al.* Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 397:2476–2486.
744. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, Genov D, Doliashvili T, Vo N, *et al.* Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:74–81.
745. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, *et al.* Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:2335–2345.
746. Bohm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, *et al.* Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395:1444–1451.
747. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, *et al.* Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3- year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2019; 40:3474–3482.
748. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Bohm M, Brouwers S, *et al.* Renal Denervation in the Management of Hypertension in Adults. A Clinical Consensus Statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023; 44:1313–1330.
749. Pio-Abreu A, Drager LF. Resistant hypertension: time to consider the best fifth anti-hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:67.
750. Desai R, Park H, Brown JD, Mohandas R, Pepine CJ, Smith SM. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:2305–2315.
751. Sinnott SJ, Smeeth L, Williamson E, Perel P, Nitsch D, Tomlinson LA, *et al.* The comparative effectiveness of fourth-line drugs in resistant hypertension: An application in electronic health record data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28:1267–1277.
752. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17:215–222.
753. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, *et al.* Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021; 58:101446.
754. Martinez-Garcia MA, Pengo MF. Clinical phenotype of resistant hypertension responders to continuous positive airway pressure treatment: results from the HIPARCO randomized clinical trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:559–561.
755. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, *et al.* Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 399:259–269.
756. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, *et al.* Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:731–737.
757. Maringwa J, Sardu ml, Hang Y, Czerniak R, Vishnubhotla M, Vakilynejad M, *et al.* Characterizing Effects of Antidiabetic Drugs on Heart Rate, Systolic and Diastolic Blood Pressure. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109:1583–1592.
758. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, *et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:189.
759. American Diabetes Association Professional Practice C: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, *et al.* 8. obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45:S113–S124.
760. Schiavon CA, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, Bueno PT, *et al.* Effects of bariatric surgery versus medical therapy on the 24-hour ambulatory blood pressure and the prevalence of resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:571–577.
761. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019; 42:693–700.

762. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1609–1620.
763. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, *et al.* Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42:3741–3752.
764. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res 2014; 114:1804-1814
765. Schmieder RE. Renal denervation in patients with chronic kidney disease: current evidence and future perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:1089–1096.
766. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245– 253.
767. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2003; 41:621–624.
768. 768. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71:659–682.
769. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Bohm M, Dimitriadis K, *et al.* European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens* 2021; 39:1733–1741.
770. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Trabattoni D, Cuspidi C, Corso R, *et al.* Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 65:1209–1216.
771. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, *et al.* Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:457–464.
772. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8:593–598.
773. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, *et al.* Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 60:1485–1490.
774. Biffi A, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Cuspidi C, Corrao G, Mancia G, *et al.* Effects of renal denervation on sympathetic nerve traffic and correlates in drug-resistant and uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:659–667.
775. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Bohm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17:614–628.
776. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393–1401.
777. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, *et al.* Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36:219–227.
778. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A, Sievert H, Tsioufis C, *et al.* Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J* 2017; 38:3272–3281.
779. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Fedorowski A, *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Clin Auton Res* 2022.
780. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, *et al.* Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390:2160–2170.
781. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, Sharp ASP, Schmieder RE, Lurz P, *et al.* Effects of renal denervation vs sham in resistant hypertension after medication escalation: prespecified analysis at 6 months of the RADIANCE-HTN TRIO randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7:1244–1252.
782. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, *et al.* Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391:2346–2355.
783. Kirtane A, Sharp A, Mahfoud F, Fisher N, Schmieder RE, Daemen J, *et al.* Patient-level pooled analysis of ultrasound renal denervation in the sham- controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO and RADIANCE-HTN TRIO trials. *JAMA Cardiology* 2023; 8:464–473.
784. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, *et al.* Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 65:407 – 413.
785. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, *et al.* Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022; 45:221–231.
786. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, *et al.* Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention* 2020; 16:89–96.
787. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ml, Pisano A, *et al.* Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1440–1447.
788. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, *et al.* Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention* 2022; 18:e677–e685.
789. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, *et al.* Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399:1401–1410.
790. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, *et al.* Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 2022; 400:1405–1416.
791. Kjeldsen SE, Burnier M, Narkiewicz K, Kreutz R, Mancia G. Key questions regarding the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Lancet* 2023; 401:1336 –1337.
792. Persu A, Stoenoiu, M.S., Maes, F., Kreutz, R., Mancia, G., Kjeldsen, S.E. Late outcomes of renal denervation are more favorable than early ones. Facts or fancies? Clin Kid J 2023; in press.

793. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope L, Hutton D, *et al.* Clinical Event Reductions in High-Risk Patients After Renal Denervation Projected from the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022.
794. Schmieder RE, Hogerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol* 2019; 108:1331–1342.
795. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. *Circ Res* 2021; 128:1080–1099.
796. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2010; 55:619–626.
797. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, *et al.* Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:977–983.
798. 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.
799. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, *et al.* Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 2017; 390:2655–2661.
800. van Kleef M, Devireddy CM, van der Heyden J, Bates MC, Bakris GL, Stone GW, *et al.* Treatment of resistant hypertension with endovascular baroreflex amplification: 3-year results from the CALM-FIM study. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15:321–332.
801. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, *et al.* Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1634–1641.
802. Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, *et al.* Pacemaker-mediated programmable hypertension control therapy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:.
803. Kalarus Z, Merkely B, Neuz̆il P, Grabowski M, Mitkowski P, Marinskis G, *et al.* Pacemaker-based cardiac neuromodulation therapy in patients with hypertension: a pilot study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e020492.
804. 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.
805. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1987; 9:209–215.
806. Palatini P, Palomba D, Bertolo O, Minghetti R, Longo D, Sarlo M, *et al.* The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens* 2003; 21:545–553.
807. Parati G, Omboni S, Staessen J, Thijs L, Fagard R, Ulian L, *et al.* Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. Syst-Eur investigators. *J Hypertens* 1998; 16:23–29.
808. Grassi G, Pisano A, Bolignano D, Seravalle G, D'Arrigo G, Quarti-Trevano F, *et al.* Sympathetic nerve traffic activation in essential hypertension and its correlates: systematic reviews and meta-analyses. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:483–491.
809. 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.
810. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016; 34:593–599.
811. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, *et al.* White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017; 35:677–688.
812. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2009; 54:226–232.
813. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, *et al.* Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1672–1678.
814. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Cuspidi C, Grassi G. White-coat hypertension: pathophysiological and clinical aspects: excellence award for hypertension research 2020. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1677–1688.
815. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, Bouras E, Haidich AB, Stabouli S, *et al.* Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22:802–811.
816. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: con side of the argument. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:676–682.
817. Cohen JB, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension. *Ann Intern Med* 2019; 171:603–604.
818. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, *et al.* Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 51:1300–1305.
819. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R, Staessen JA, Wang JG, Comsa M, *et al.* Does white coat hypertension require treatment over age 80?: Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:89–94.
820. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:1388–1398.
821. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:668–675.
822. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An update on masked hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19:94.
823. Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Casiglia E, *et al.* Prevalence, treatment, and control rates of conventional and ambulatory hypertension across 10 populations in 3 Continents. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:50–58.
824. Hung MH, Shih LC, Wang YC, Leu HB, Huang PH, Wu TC, *et al.* Prediction of masked hypertension and masked uncontrolled hypertension using machine learning. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:778306.
825. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10:224–234; e217.

826. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, *et al.* Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2004; 44:170–174.
827. Cuspidi C, Facchetti R, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Tadic M, Grassi G, *et al*. Left ventricular hypertrophy in isolated and dual masked hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22:673–677.
828. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Untreated masked hypertension and subclinical cardiac damage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28:806–813.
829. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, *et al*. Risk of new-onset metabolic syndrome associated with white-coat and masked hypertension: data from a general population. *J Hypertens* 2018; 36:1833–1839.
830. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, *et al.* Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 50:537–542.
831. Palatini P, Mos L, Rattazzi M, Spinella P, Ermolao A, Vriz O, *et al*. Blood pressure response to standing is a strong determinant of masked hypertension in young to middle-age individuals. *J Hypertens* 2022; 40:1927–1934.
832. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control* 2018; 11:11–24.
833. Zhang DY, Guo QH, An DW, Li Y, Wang JG. A comparative meta-analysis of prospective observational studies on masked hypertension and masked uncontrolled hypertension defined by ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2019; 37:1775–1785.
834. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A, *et al*. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2159–2169.
835. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, *et al.* Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797–805.
836. Antza C, Farmakis I, Doundoulakis I, Akrivos E, Stalikas N, Zafeiropoulos S, *et al.* Reproducibility of masked hypertension and office-based hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2022; 40:1053–1059.
837. Paiva AMG, Gomes M, Campana E´ MG, Feitosa ADM, Sposito AC, Mota-Gomes MA, *et al.* Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. *Hypertens Res* 2019; 42:1989–1995. 838. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, *et al*. Cardiovascular prognosis of ''masked hypertension'' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *Jama* 2004; 291:1342–1349.
839. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, *et al.* Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:964–971.
840. Ghazi L, Cohen LP, Muntner P, Shimbo D, Drawz PE. Effects of intensive versus standard office-based hypertension treatment strategy on white-coat effect and masked uncontrolled hypertension: from the SPRINT ABPM Ancillary study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:1090–1096.
841. Kim HJ, Shin JH, Lee Y, Kim JH, Hwang SH, Kim WS, *et al.* Clinical features and predictors of masked uncontrolled hypertension from the Korean Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *Korean J Intern Med* 2021; 36:1102–1114.
842. Fu X, Ren H, Xie J, Wang W, Li Y, Gao P, *et al.* Association of nighttime masked uncontrolled hypertension with left ventricular hypertrophy and kidney function among patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2214460.
843. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Clement DL, De Buyzere ml, De Bacquer DA, *et al*. Prognostic value of masked uncontrolled hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:862–869.
844. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dolfini V, Grassi G. Reproducibility of blood pressure phenotypes identified by office and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Data from the PHYLLIS study. *Hypertens Res* 2022; 45:1599–1608.
845. Siddiqui M, Judd EK, Jaeger BC, Bhatt H, Dudenbostel T, Zhang B, *et al*. Out-of-clinic sympathetic activity is increased in patients with masked uncontrolled hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:132–141.
846. Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, Zhang B, Gupta P, Tomaszewski M, *et al*. Masked uncontrolled hypertension is not attributable to medication nonadherence. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 74:652–659.
847. Grassi G, Mancia G. Masked uncontrolled hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:39–41.
848. McEniery CM, Yasmin. Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, *et al.* Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 46:221–226.
849. Palatini P. Regular physical activity: a major component of isolated systolic hypertension in the young. *Minerva Med* 2022; 113:798–806.
850. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999– 2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *J Hypertens* 2010; 28:15–23.
851. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5:141–145.
852. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 2003; 16:229–232.
853. Eeftinck Schattenkerk DW, van Gorp J, Vogt L, Peters RJ, van den Born BH. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HELIUS study. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:1351–1359.
854. Saladini F, Fania C, Mos L, Mazzer A, Casiglia E, Palatini P. Office pulse pressure is a predictor of favorable outcome in young- to middle-aged subjects with stage 1 hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017.
855. Yano Y, Stamler J, Garside D B, Daviglus M L, Franklin S S, Carnethon M R, *et al.* Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:327–335.
856. Atasoy S, Middeke M, Johar H, Peters A, Heier M, Ladwig K-H. Cardiovascular mortality risk in young adults with isolated systolic hypertension: findings from population-based MONICA/KORA cohort study. *Journal of Human Hypertension* 2022; 36:1059–1065.
857. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, Park JH, Park S, Lloyd-Jones DM, *et al.* Cardiovascular Risk of Isolated Systolic or Diastolic Hypertension in Young Adults. *Circulation* 2020; 141:1778–1786.
858. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Casiglia E. Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring. *J Hypertens* 2018; 36:1810–1815.

859. Saladini F, Santonastaso M, Mos L, Benetti E, Zanatta N, Maraglino G, *et al.* Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens* 2011; 29:1311–1319.
860. Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2015; 33:33–43.
861. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 60:1393–1399.
862. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, *et al.* Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med* 2011; 8:e1000440.
863. Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9:197–205.
864. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249.
865. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, *et al.* Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019; 381:243–251.
866. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. *Am J Med* 2016; 129:1251–1258.
867. Li Y, Wei FF, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, *et al.* Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation* 2014; 130:466–474.
868. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, *et al.* Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95:1132–1137.
869. Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, Moreyra AE, Cabrera J, Cosgrove NM, *et al.* Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens* 2019; 33:735–740.
870. 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.
871. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865–872.
872. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2010; 56:196–202.
873. Sobieraj P, Lewandowski J, Sin´ski M, Gaciong Z. Low on-treatment diastolic blood pressure and cardiovascular outcome: A post-hoc analysis using NHLBI SPRINT Research Materials. *Sci Rep* 2019; 9:13070.
874. Franklin SS, Chow VH, Mori AD, Wong ND. The significance of low DBP in US adults with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2011; 29:1101 – 1108.
875. Mahajan S, Zhang D, He S, Lu Y, Gupta A, Spatz ES, *et al.* Prevalence, Awareness, and Treatment of Isolated Diastolic Hypertension: Insights From the China PEACE Million Persons Project. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e012954.
876. Yu S, Zhang Y. The association between isolated systolic or diastolic hypertension and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2021; 39:1552–1554.
877. Romero CA, Tabares AH, Orias M. Is Isolated Diastolic Hypertension an Important Phenotype? *Curr Cardiol Rep* 2021; 23:177.
878. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2001; 37:869–874.
879. Xie K, Gao X, Bao L, Shan Y, Shi H, Li Y. The different risk factors for isolated diastolic hypertension and isolated systolic hypertension: a national survey. *BMC Public Health* 2021; 21:1672.
880. Jacobsen AP, Al Rifai M, Arps K, Whelton SP, Budoff MJ, Nasir K, *et al.* A cohort study and meta-analysis of isolated diastolic hypertension: searching for a threshold to guide treatment. *Eur Heart J* 2021; 42:2119–2129.
881. Saladini F, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, Ragazzo F, Bortolazzi A, *et al.* Natural history of hypertension subtypes in young and middle-age adults. *Am J Hypertens* 2009; 22:531–537.
882. Li FR, He Y, Yang HL, Liu HM, Zhou R, Chen GC, *et al.* Isolated systolic and diastolic hypertension by the 2017 American College of Cardiology/ American Heart Association guidelines and risk of cardiovascular disease: a large prospective cohort study. *J Hypertens* 2021; 39:1594–1601.
883. McGrath BP, Kundu P, Daya N, Coresh J, Selvin E, McEvoy JW, *et al.* Isolated diastolic hypertension in the UK Biobank: comparison of ACC/AHA and ESC/NICE guideline definitions. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:699–706.
884. Yue L, Chen H, Sun Q, Shi L, Sun J, Li G, *et al.* Prevalence of isolated diastolic hypertension and the risk of cardiovascular mortality among adults aged 40 years and older in northeast China: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2022; 12:e061762.
885. Vishram-Nielsen JKK, Kristensen AMD, Pareek M, Laurent S, Nilsson PM, Linneberg A, *et al.* Predictive importance of blood pressure characteristics with increasing age in healthy men and women: the MORGAM Project. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1076–1085.
886. Huang M, Long L, Tan L, Shen A, Deng M, Peng Y, *et al.* Isolated diastolic hypertension and risk of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of cohort studies with 489,814 participants. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:810105.
887. McEvoy JW, Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Melgarejo JD, Boggia J, *et al.* Isolated diastolic hypertension in the IDACO Study: an age-stratified analysis using 24-hour ambulatory blood pressure measurements. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1222–1231.
888. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH. The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29:99–118.
889. Cuspidi C, Tadic M, Sala C. Targeting nocturnal hypertension: the emerging role of home blood pressure. *Am J Hypertens* 2019; 32:727–729.
890. Fujiwara T, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Cardiovascular event risks associated with masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the J-HOP Nocturnal blood pressure study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:259–266.
891. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, *et al.* Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-Analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:693–700.

892. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, *et al.* Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA* 2019; 322:409–420.
893. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nocturnal hypertension and subclinical cardiac and carotid damage: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18:913–920.
894. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, *et al.* Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28:2036–2045.
895. Li S, Schwartz JE, Shimbo D, Muntner P, Shikany JM, Booth JN 3rd, *et al.* Estimated prevalence of masked asleep hypertension in US adults. *JAMA Cardiol* 2021; 6:568–573.
896. Salazar MR, Espeche WG, Balb ın E, Leiva Sisnieguez CE, Minetto J, Leiva Sisnieguez BC, *et al.* Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *J Hypertens* 2020; 38:434–440.
897. Cuspidi C, Paoletti F, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Dell'Oro R, *et al.* Nocturnal blood pressure: the dark side of white-coat hypertension. *J Hypertens* 2020; 38:2404–2408.
898. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, Kario K, *et al.* Association of extreme nocturnal dipping with cardiovascular events strongly depends on age. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:324–330.
899. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ml, Cuspidi C, *et al.* Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16:733–738.
900. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Isolated nocturnal hypertension: what do we know and what can we do? *Integr Blood Press Control* 2020; 13:63–69.
901. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1685–1691.
902. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Panagopolous D, Torocastro M, Sutton R, *et al.* Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2021; 21:e275–e282.
903. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21:69–72.
904. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, Hamrefors V, Fedorowski A. Orthostatic hypertension: critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:1151–1158.
905. Hoshide S, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, *et al.* Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res* 2008; 31:1509–1516.
906. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:726–738.
907. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1449–1455.
908. Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J. Baroreflex failure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 45:834–839.
909. Biaggioni I, Shibao CA, Diedrich A, Muldowney JAS 3rd, Laffer CL, Jordan J. Blood pressure management in afferent baroreflex failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2939–2947.
910. Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod F, Kaufmann H. Afferent baroreflex failure in familial dysautonomia. *Neurology* 2010; 75:1904–1911.
911. Jordan J, Shannon JR, Black B, Costa F, Ertl AC, Furlan R, *et al.* Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1997; 30:1072–1077.
912. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, *et al.* Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res* 2018; 28:355–362.
913. Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clin Auton Res* 2019; 29:277–288.
914. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER 3rd, McEvoy JW, Matsushita K, *et al.* Orthostatic hypotension and risk of clinical and subclinical cardiovascular disease in middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:.
915. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, *et al.* Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol* 2022; 21:735–746.
916. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, *et al.* Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019; 37:1541–1546.
917. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, *et al.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34:1887–1920.
918. Falkner B, Lurbe E. The USPSTF call to inaction on blood pressure screening in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:1327–1329.
919. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, *et al.* Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J* 2022; 43:3290–3301.
920. Falkner B, Gidding SS, Baker-Smith CM, Brady TM, Flynn JT, Malle LM, *et al.* Pediatric primary hypertension: an underrecognized condition: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:e101–e111.
921. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555–576.
922. Stergiou GS, Dolan E, Kollias A, Poulter NR, Shennan A, Staessen JA, *et al.* Blood pressure measurement in special populations and circumstances. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:1122–1127.
923. Lurbe E, Mancia G, Calpe J, Drozdz D, Erdine S, Fernandez-Aranda F, *et al.* Joint statement for assessing and managing high blood pressure in children and adolescents: Chapter 1. how to correctly measure blood pressure in children and adolescents. *Front Pediatr* 2023; 11:1140357.
924. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, *et al.* Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:1116–1135.

925. Wuhl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F, Escape Trial G. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res* 2004; 55:492–497.
926. Stergiou GS, Bountzona I, Alamara C, Vazeou A, Kollias A, Ntineri A. Reproducibility of office and out-of-office blood pressure measurements in children: implications for clinical practice and research. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:993–1000.
927. Stergiou G, Stambolliu E, Bountzona I, Ntineri A, Kollias A, Vazeou A, *et al.* Home blood pressure monitoring in children and adolescents: systematic review of evidence on clinical utility. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21:64.
928. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, *et al.* Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639–1650.
929. Dionne JM, Jiang S, Ng DK, Flynn JT, Mitsnefes MM, Furth SL, *et al.* Mean arterial pressure and chronic kidney disease progression in the CKiD cohort. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:65–73.
930. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, *et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140.
931. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, *et al.* Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2020; 36:596–624.
932. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, Heo JE, Kim DW, Park S, *et al.* Adherence to antihypertensive medication and incident cardiovascular events in young adults with hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1341–1349.
933. De Venecia T, Lu M, Figueredo VM. Hypertension in young adults. *Postgrad Med* 2016; 128:201–207.
934. Vasan RS. High blood pressure in young adulthood and risk of premature cardiovascular disease: calibrating treatment benefits to potential harm. *JAMA* 2018; 320:1760–1763.
935. Wang EA, Pletcher M, Lin F, Vittinghoff E, Kertesz SG, Kiefe CI, *et al.* Incarceration, incident hypertension, and access to health care: findings from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arch Intern Med* 2009; 169:687–693.
936. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, *et al.* Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA* 2018; 320:1774–1782.
937. 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.
938. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12:29–37.
939. European Commission: https://ec.europa.eu/eurostat/web/main. Accessed October 10.
940. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, *et al.* Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:355–362.
941. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, *et al.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.
942. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:808–812.
943. Benetos A, Persu A, Kreutz R. Hypertension in older patients: a STEP forward?[Formula: see text]. *Blood Press* 2022; 31:118–120.
944. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:6–14.
945. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, *et al.* Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015; 314:170–180.
946. Schneider J, Algharably EAE, Budnick A, Wenzel A, Dräger D, Kreutz R. High prevalence of multimorbidity and polypharmacy in elderly patients with chronic pain receiving home care are associated with multiple medication-related problems. *Front Pharmacol* 2021; 12:686990.
947. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44:213–218.
948. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, *et al.* No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13:78.
949. Hanlon P, Corcoran N, Rughani G, Shah ASV, Mair FS, Guthrie B, *et al.* Observed and expected serious adverse event rates in randomised clinical trials for hypertension: an observational study comparing trials that do and do not focus on older people. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2:e398–e406.
950. Sheppard JP, Lown M, Burt J, Temple E, Lowe R, Ashby H, *et al.* Generalizability of Blood Pressure Lowering Trials to Older Patients: Cross-Sectional Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68:2508–2515.
951. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj* 2005; 173:489–495.
952. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:721–727.
953. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A, *et al.* An Expert Opinion From the European Society of Hypertension- European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:820–825.
954. Applegate WB, Williamson JD, Berlowitz D. Deprescribing antihypertensive medication in elderly adults. *JAMA* 2020; 324:1682.
955. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ''Mini-mental state''. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189–198.
956. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49:M85–94.

957. D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract* 1994; 11:260–266.
958. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. the mini nutritional assessment. *Clin Geriatr Med* 2002; 18:737–757.
959. O'Keeffe LM, Simpkin AJ, Tilling K, Anderson EL, Hughes AD, Lawlor DA, *et al.* Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2018; 278:190–196.
960. Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, *et al.* Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43:4777–4788.
961. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2001; 37:1199–1208.
962. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, *et al.* Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. *Circ Res* 2022; 130:652–672.
963. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 57:397–405.
964. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, *et al.* Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation* 2021; 143:761–763.
965. Brown RM, Tamazi S, Weinberg CR, Dwivedi A, Mieres JH. Racial disparities in cardiovascular risk and cardiovascular care in women. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24:1197–1208.
966. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* 2015; 38:1–7.
967. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 62:982–987.
968. Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, Gorostidi M, Rodr ıguez-Artalejo F, Sobrino J, *et al.* Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med* 2008; 121:1078–1084.
969. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, Boggia J, Asayama K, *et al.* Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:1073–1079.
970. Muiesan ml, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018; 25:245–252.
971. Okin PM, Gerdts E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B, *et al.* Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 52:100–106.
972. Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* 2019; 25:1657–1666.
973. Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lönnebakken MT, Canciello G, Esposito G, *et al.* Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients: The Campania Salute Network. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:136–142.
974. Gerdts E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, *et al.* Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2002; 39:739–743.
975. Losi MA, Mancusi C, Midtb H, Saeed S, de Simone G, Gerdts E. Impact of estimated left atrial volume on prognosis in patients with asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* 2019; 297:121–125.
976. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol* 2014; 30:756–764.
977. Hametner B, Wassertheurer S, Mayer CC, Danninger K, Binder RK, Weber T. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography: a comparison of invasive measurements and noninvasive estimates. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:571–581.
978. Sullivan JC, Gillis EE. Sex and gender differences in hypertensive kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313:F1009–f1017.
979. Wang Q, Xie D, Xu X, Qin X, Tang G, Wang B, *et al.* Blood pressure and renal function decline: a 7-year prospective cohort study in middle-aged rural Chinese men and women. *J Hypertens* 2015; 33:136–143.
980. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:319– 329.
981. Albrektsen G, Heuch I, L chen ml, Thelle DS, Wilsgaard T, Nj lstad I, *et al.* Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. The Troms Study 1979–2012. *Atherosclerosis* 2017; 261:52–59.
982. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 2018; 363:k4247.
983. Kringeland E, Tell GS, Midtb H, Igland J, Haugsgjerd TR, Gerdts E. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland Health Study. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:147–154.
984. Kubicki DM, Xu M, Akwo EA, Dixon D, Mun˜oz D, Blot WJ, *et al.* Race and sex differences in modifiable risk factors and incident heart failure. *JACC Heart Fail* 2020; 8:122–130.
985. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–1562.
986. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Fax en UL, Rosano GMC, *et al.* Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. *JACC Heart Fail* 2019; 7:505–515.
987. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, *et al.* A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175:996–1004.
988. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, *et al.* Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391:572–580.
989. Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdts E, Hopstock LA, *et al.* Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: the Troms Study. *Eur Heart J* 2020; 41:1554–1562.
990. Kavousi M. Differences in epidemiology and risk factors for atrial fibrillation between women and men. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7:3.
991. Westerman S, Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr Cardiol Rev* 2019; 15:136–144.

992. Gerdts E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, *et al.* Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 51:1109–1114.
993. Anstey KJ, Peters R, Mortby ME, Kiely KM, Eramudugolla R, Cherbuin N, *et al.* Association of sex differences in dementia risk factors with sex differences in memory decline in a population-based cohort spanning 20–76 years. *Sci Rep* 2021; 11:7710.
994. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C, *et al.* Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology* 2017; 89:1886–1893.
995. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hansson L, Lanke J, *et al.* Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002; 20:1231–1237.
996. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerdts E, *et al.* Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 51:1103–1108.
997. Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Gend Specif Med* 2000; 3:35–38.
998. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting–enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592.
999. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, Bates JT, Campbell R, Cushman WC, *et al.* Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018; 36:904–915.
1000. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, Zusterzeel R. Sex differences of patients with systemic hypertension (from the analysis of the systolic blood pressure intervention trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018; 122:985–993.
1001. 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.
1002. Pana TA, Luben RN, Mamas MA, Potter JF, Wareham NJ, Khaw KT, *et al.* Long Term Prognostic Impact of Sex-specific Longitudinal Changes in Blood Pressure. The EPIC-Norfolk Prospective Population Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:180–191.
1003. Bager JE, Manhem K, Andersson T, Hjerpe P, Bengtsson-Bostrom K, Ljungman C, *et al.* Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens* 2023; 37:662–670.
1004. Polaczyk M, Olszanecka A, Wojciechowska W, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K. The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities. *Kardiol Pol* 2022; 80:1094–1103.
1005. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, *et al.* Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7:9.
1006. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77:713–722.
1007. Igho Pemu P, Ofili E. Hypertension in women: part I. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:406–410.
1008. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, Filippelli A, Mancia G, Corrao G. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2020; 10:e036418.
1009. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, *et al.* Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19:173–183.
1010. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta- analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:449.
1011. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:72–78.
1012. Lidegaard. L kkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366:2257–2266.
1013. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 2016; 94:328–339.
1014. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32–37.
1015. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, *et al.* Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:1042–1052.
1016. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, L kkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009. *BMJ* 2011; 343:d6423.
1017. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4944.
1018. Cardoso F, Polo nia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59:237–243.
1019. 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.
1020. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception* 2013; 87:631–638.
1021. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, *et al.* US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1–66.
1022. 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.
1023. ACOG Practice Bulletin No. 206. Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e128 – e150.
1024. 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. *Circulation* 2011; 123:1243–1262.
1025. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause* 2015; 22:456–468.
1026. Shannon G, Jansen M, Williams K, C aceres C, Motta A, Odhiambo A, *et al.* Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet* 2019; 393:560–569.

1027. Connelly PJ, Clark A, Touyz RM, Delles C. Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2021; 39:223–230.
1028. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, *et al.* Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender- Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3869–3903.
1029. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, *et al.* Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 68:1066–1072.
1030. Kaufman JS, Dolman L, Rushani D, Cooper RS. The contribution of genomic research to explaining racial disparities in cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Epidemiol* 2015; 181:464–472.
1031. Mabhida SE, Mashatola L, Kaur M, Sharma JR, Apalata T, Muhamed B, *et al.* Hypertension in African populations: review and computational insights. *Genes (Basel)* 2021; 12:.
1032. Diemer FS, Baldew SM, Haan YC, Karamat FA, Oehlers GP, van Montfrans GA, *et al.* Aortic pulse wave velocity in individuals of Asian and African ancestry: the HELISUR study. *J Hum Hypertens* 2020; 34:108–116.
1033. Park CM, Tillin T, March K, Jones S, Whincup PH, Mayet J, *et al.* Adverse effect of diabetes and hyperglycaemia on arterial stiffness in Europeans, South Asians, and African Caribbeans in the SABRE study. *J Hypertens* 2016; 34:282–289.
1034. Rezai MR, Wallace AM, Sattar N, Finn JD, Wu FC, Cruickshank JK. Ethnic differences in aortic pulse wave velocity occur in the descending aorta and may be related to vitamin D. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 58:247–253.
1035. Cruickshank JK, Silva MJ, Molaodi OR, Enayat ZE, Cassidy A, Karamanos A, *et al.* Ethnic differences in and childhood influences on early adult pulse wave velocity: the determinants of adolescent, now young adult, social wellbeing, and health longitudinal study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:1133–1141.
1036. Ahmed KS, Bogdanet D, Abadi S, Dineen R, Boran G, Woods CP, *et al.* Rates of abnormal aldosterone/renin ratio in African-origin compared to European-origin patients: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90:528–533.
1037. Jones E, Rayner B. The importance of the epithelial sodium channel in determining salt sensitivity in people of African origin. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:237–243.
1038. Wu X, Senanayake R, Goodchild E, Bashari WA, Salsbury J, Cabrera CP, *et al.* [(11)C]metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. *Nat Med* 2023; 29:190–202.
1039. Ayoola OO, Omotade OO, Gemmell I, Clayton PE, Cruickshank JK. The impact of malaria in pregnancy on changes in blood pressure in children during their first year of life. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:167–172.
1040. Etyang AO, Kapesa S, Odipo E, Bauni E, Kyobutungi C, Abdalla M, *et al.* Effect of previous exposure to malaria on blood pressure in Kilifi, Kenya: a Mendelian randomization study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e011771.
1041. Roberts ml, Kotchen TA, Pan X, Li Y, Yang C, Liu P, *et al.* Unique associations of DNA Methylation regions with 24-hour blood pressure phenotypes in black participants. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:761–772.
1042. Tennant IA, Barnett AT, Thompson DS, Kips J, Boyne MS, Chung EE, *et al.* Impaired cardiovascular structure and function in adult survivors of severe acute malnutrition. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:664–671.
1043. Dolezsar CM, McGrath JJ, Herzig AJM, Miller SB. Perceived racial discrimination and hypertension: a comprehensive systematic review. *Health Psychol* 2014; 33:20–34.
1044. Forde AT, Sims M, Muntner P, Lewis T, Onwuka A, Moore K, *et al.* Discrimination and Hypertension Risk Among African Americans in the Jackson Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:715–723.
1045. Kershaw KN, Robinson WR, Gordon-Larsen P, Hicken MT, Goff DC Jr, Carnethon MR, *et al.* Association of Changes in Neighborhood-Level Racial Residential Segregation With Changes in Blood Pressure Among Black Adults: The CARDIA Study. *JAMA Intern Med* 2017; 177:996–1002.
1046. Agyemang C, van Oeffelen AA, Norredam M, Kappelle LJ, Klijn CJ, Bots ml, *et al.* Socioeconomic inequalities in stroke incidence among migrant groups: analysis of nationwide data. *Stroke* 2014; 45:2397–2403.
1047. Victora CG, Hartwig FP, Vidaletti LP, Martorell R, Osmond C, Richter LM, *et al.* Effects of early-life poverty on health and human capital in children and adolescents: analyses of national surveys and birth cohort studies in LMICs. *Lancet* 2022; 399:1741–1752.
1048. Brewster LM, Tong J, Yan LL, Moe J, Harris VC, van Montfrans GA. Health Professionals' Perceptions of Disparities in Hypertension Control: A Mixed Methods Study. *Am J Hypertens* 2022; 35:955–963.
1049. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, *et al.* Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0147601.
1050. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, Whincup P, Sattar N, Forouhi NG, *et al.* The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) – a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1777–1786.
1051. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015; 116:925–936.
1052. Brewster LM, Boermeester AS, Seedat YK, Van Montfrans GA. Initial combination therapy for hypertension in patients of African ancestry: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2022; 40:629–640.
1053. Brewster LM, van Montfrans GA, Oehlers GP, Seedat YK. Systematic review: antihypertensive drug therapy in patients of African and South Asian ethnicity. *Intern Emerg Med* 2016; 11:355–374.
1054. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, *et al.* Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293:1595–1608.
1055. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, *et al.* Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. N Engl J Med 2019; 380:2429-2439
1056. Thomopoulos C, Brguljan J, C ıfkov a R, Persu A, Kreutz R. Mild chronic hypertension in pregnancy: to treat or wait?[Formula: see text]. *Blood Press* 2022; 31:121–124.
1057. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39:3165–3241.
1058. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, *et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13:291–310.
1059. Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, Davis GK. Transient gestational hypertension: Not always a benign event. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2:22–27.

1060. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014; 129:1254–1261.
1061. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G, Board SBSA. STRIDE BP: an international initiative for accurate blood pressure measurement. *J Hypertens* 2020; 38:395–399.
1062. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, *et al.* Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:521–526.
1063. Tucker KL, Mort S, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, Wilson HM, *et al.* Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Diagnosis of Hypertension During Higher-Risk Pregnancy: The BUMP 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:1656–1665.
1064. Chappell LC, Tucker KL, Galal U, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, *et al.* Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Blood Pressure Control in Pregnant Individuals With Chronic or Gestational Hypertension: The BUMP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:1666–1678.
1065. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? *Reprod Sci* 2015; 22:1212–1219.
1066. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008; 336:968–969.
1067. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, *et al.* Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess* 2017; 21:1–90.
1068. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
1069. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613–622.
1070. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline C. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; 366:l5119.
1071. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, *et al.* Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:e21–e41.
1072. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, *et al*. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:756–760.
1073. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, *et al*. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; 128:2121–2131.
1074. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, *et al.* Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374:13–22.
1075. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, Perales M, Lopez C, Coteron J, *et al.* Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:649; e641-648.
1076. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, Marhefka GD, Berghella V. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:561–571.
1077. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergstrom A, *et al*. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126:984–995.
1078. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD001059.
1079. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, *et al*. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: a prospective cohort study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70:201–208.
1080. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, Group CS. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372:2367–2368.
1081. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, *et al.* Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022; 386:1781–1792.
1082. Whelan A, Izewski J, Berkelhammer C, Walloch J, Kay HH. Labetalol-Induced Hepatotoxicity during Pregnancy: A Case Report. *AJP Rep* 2020; 10: e210–e212.
1083. Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, Reyes-Tejada O, Nova C, Beltré A, *et al.* Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study. *Bjog* 2018; 125:1304–1311.
1084. Deng NJ, Xian-Yu CY, Han RZ, Huang CY, Ma YT, Li HJ, *et al.* Pharmaceutical administration for severe hypertension during pregnancy: Network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13:1092501.
1085. Cifkova R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, *et al.* Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6:384–393.
1086. Pappaccogli M, Prejbisz A, Ciurica˘ S, Bruno RM, Aniszczuk-Hybiak A, Bracalente I, *et al.* Pregnancy-Related Complications in Patients With Fibromuscular Dysplasia: A Report From the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 76:545–553.
1087. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5:259–262.
1088. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:148–160.
1089. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:143–150. 1090. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:14–22.
1091. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammaro L, Ambroso G, Del Giudice A, *et al*. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:753–762.
1092. Thomopoulos C, Makris T. *Iatrogenic Aspects of Hypertension in Pregnancy*. Rutgers University Press; 2018.
1093. Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, *et al.* Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1517 – 1524.

1094. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. American Society of H. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11:214–225.
1095. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, *et al.* Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289:119–123.
1096. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2008; 51:960–969.
1097. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2009; 53:944–951.
1098. Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, *et al.* Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013; 127:681–690.
1099. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, *et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143:e902–e916.
1100. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, *et al.* Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018; 125:1642–1654.
1101. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, Patel KHK, Girling J, Ng FS. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Future Cardiovascular Disease. *JAMA Network Open* 2023; 6:e230034–e1230034.
1102. Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, Spannella F, Maloberti A, Giavarini A, *et al.* Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in ARea critica). *Eur J Intern Med* 2020; 71:50–56.
1103. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, *et al.* ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5:37–46.
1104. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356:411–417.
1105. Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigothier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens* 2019; 37:316–324.
1106. Boulestreau R, van den Born BH, Lip GYH, Gupta A. Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023397.
1107. van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:2299–2304.
1108. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, *et al.* Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens* 2011; 29:922–927.
1109. Amraoui F, Van Der Hoeven NV, Van Valkengoed IG, Vogt L, Van Den Born BJ. Mortality and cardiovascular risk in patients with a history of malignant hypertension: a case-control study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16:122–126.
1110. Shantsila A, Lip GYH. Malignant Hypertension Revisited-Does This Still Exist? *Am J Hypertens* 2017; 30:543–549.
1111. Astarita A, Covella M, Vallelonga F, Cesareo M, Totaro S, Ventre L, *et al.* Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38:1203–1210.
1112. Salvetti M, Paini A, Colonetti E, Tarozzi L, Bertacchini F, Aggiusti C, *et al.* Hypertensive emergencies and urgencies: a single-centre experience in Northern Italy 2008-2015. *J Hypertens* 2020; 38:52–58.
1113. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008; 22:596–607.
1114. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, Rodriguez P, Turri D, *et al.* Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:662–667.
1115. Backer HD, Decker L, Ackerson L. Reproducibility of increased blood pressure during an emergency department or urgent care visit. *Ann Emerg Med* 2003; 41:507–512.
1116. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009; 22:1199–1204.
1117. Oras P, Habel H, Skoglund PH, Svensson P. Elevated blood pressure in the emergency department: a risk factor for incident cardiovascular disease. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:229–236.
1118. Shin JH, Kim BS, Lyu M, Kim HJ, Lee JH, Park JK, *et al.* Clinical Characteristics and Predictors of All-Cause Mortality in Patients with Hypertensive Urgency at an Emergency Department. *J Clin Med* 2021; 10:.
1119. Skoglund PH, Svensson P. Asking the patient or measuring blood pressure in the emergency department: which one is best? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18:53.
1120. Brody AM, Miller J, Polevoy R, Nakhle A, Levy PD. Institutional Pathways to Improve Care of Patients with Elevated Blood Pressure in the Emergency Department. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:30.
1121. Goldberg EM, Wilson T, Saucier C, Brody AM, Levy PD, Eaton CB, *et al.* Achieving the BpTRUth: emergency department hypertension screening and the Centers for Medicare & Medicaid Services quality measure. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11:290–294.
1122. Koutsaki M, Patoulias D, Tsinivizov P, Doumas M, Kallistratos M, Thomopoulos C, *et al.* Evaluation, risk stratification and management of hypertensive patients in the perioperative period. *Eur J Intern Med* 2019; 69:1–7.
1123. Hartle A, McCormack T, Carlisle J, Anderson S, Pichel A, Beckett N, *et al.* The measurement of adult blood pressure and management of hypertension before elective surgery: Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Hypertension Society. *Anaesthesia* 2016; 71:326–337.
1124. Koutsaki M, Thomopoulos C, Achimastos A, Kallistratos M, Batistaki C, Chatziagelaki E, *et al.* Perioperative SBP changes during orthopedic surgery in the elderly: clinical implications. *J Hypertens* 2019; 37:1705–1713.
1125. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, *et al.* Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non- cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–1847.
1126. Walden RJ, Tomlinson B, Graham B, Liu JB, Prichard BN. Withdrawal phenomena after atenolol and bopindolol: haemodynamic responses in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:557–565.
1127. London MJ. Perioperative beta-blockade, discontinuation, and complications: do you really know it when you see it? *Anesthesiology* 2009; 111:690–694.

1128. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, *et al.* Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1346– 1357.
1129. Kozarek K, Sanders RD, Head D. Perioperative blood pressure in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020; 33:122–120.
1130. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, *et al.* The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6:e1000058.
1131. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774.
1132. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–838.
1133. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, *et al.* Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388:2142–2152.
1134. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, *et al.* INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1329–1340.
1135. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, *et al.* No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press* 2016; 25:83–92.
1136. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn E, Mahfoud F, Mann JFE, *et al.* Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018; 39:3105–3114.
1137. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, *et al.* Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017; 389:2226–2237.
1138. Messerli FH, Bangalore S, Messerli AW, Räber L. The muddy waters of the J-curve and coronary revascularization. *Eur Heart J* 2020; 41:1684–1686.
1139. 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.
1140. 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.
1141. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, *et al.* J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897–2908.
1142. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018; 61:517– 525.
1143. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, *et al.* Prognostic Impact of *b*-Blocker Dose After Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2019; 83:410–417.
1144. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, *et al. b*-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:247–252.
1145. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, *et al.* Clinical outcomes with *b*-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127:939–953.
1146. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, *et al.* State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021; 92:40–47.
1147. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, *et al. b* blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *Bmj* 2016; 354:i4801.
1148. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018; 38:546–554.
1149. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010; 105:905–911.
1150. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I: Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.
1151. Fox KM. Investigators EUtOrocewPiscAd 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.
1152. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1214–1218.
1153. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Stefanetti E, Bartolini C, Verdecchia P. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study. *J Hypertens* 2015; 33:2322–2330.
1154. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283:1967–1975.
1155. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2003; 42:239–246.
1156. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895–e1032.
1157. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599–3726.
1158. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS, *et al.* Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction.*Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:23–32.

1159. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089–1098.
1160. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–1461.
1161. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, *et al.* Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383–1392.
1162. Hjornholm U, Larstorp ACK, Andersen MH, Hoieggen A. Directly observed therapy prior to ambulatory blood pressure measurement (DOT-HTN) in uncontrolled hypertensive patients - Effect on blood pressure, safety and patient perception. *Blood Press* 2019; 28:327–335.
1163. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140: e125–e151.
1164. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42:373–498.
1165. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e56–e528.
1166. Kreutz R, Schmidt IM, Dräger D, Brüggen F, Hörter S, Zwillich C, *et al.* Atrial fibrillation and medication treatment among centenarians: Are all very old patients treated the same? *Geriatrics & gerontology international* 2018; 18:1634–1640.
1167. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacological research* 2018; 128:322–326.
1168. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2012; 59:198–204.
1169. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009; 119:2146–2152.
1170. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, *et al.* Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1233–1245.
1171. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Stergiou GS. Prognostic value of office blood pressure measurement in patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38:13–20.
1172. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955–962.
1173. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Destounis A, Karpettas N, Kalogeropoulos P, *et al.* Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens* 2019; 37:2430–2441.
1174. Kollias A, Destounis A, Kalogeropoulos P, Kyriakoulis KG, Ntineri A, Stergiou GS. Atrial fibrillation detection during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: comparison with 24-hour electrocardiography. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:110–115.
1175. Halfon M, Wuerzner G, Marques-Vidal P, Taffe P, Vaucher J, Waeber B, *et al.* Use of oscillometric devices in atrial fibrillation: a comparison of three devices and invasive blood pressure measurement. *Blood Press* 2018; 27:48–55.
1176. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, Stergiou GS. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203:465–473.
1177. Tang EWL, Yip BHK, Yu CP, Wong SYS, Lee EKP. Sensitivity and specificity of automated blood pressure devices to detect atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:956542.
1178. Lowe A, Oh TH, Stewart R. Screening for Atrial Fibrillation During Automatic Blood Pressure Measurements. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2018; 6:4400307.
1179. Brandes A, Stavrakis S, Freedman B, Antoniou S, Boriani G, Camm AJ, *et al.* Consumer-Led Screening for Atrial Fibrillation: Frontier Review of the AF- SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2022; 146:1461–1474.
1180. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388:818–828.
1181. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd005049.
1182. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, *et al.* Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
1183. 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 in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *American heart journal* 2006; 152:86–92.
1184. Schneider MP, Hua TA, Böhm 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.
1185. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, *et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242–1248.
1186. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, *et al.* Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6:689–697.
1187. Goette A, Schön N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG, *et al.* Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012; 5:43–51.
1188. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, *et al.* Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120:85–91.

1189. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, *et al.* Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1598 – 1603.
1190. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79:e145–e152.
1191. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, Belley-Cote EP, Wang J, Oraii A, *et al.* Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e022222.
1192. Zhuo M, D'Andrea E, Paik JM, Wexler DJ, Everett BM, Glynn RJ, *et al.* Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Incident Atrial Fibrillation in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open* 2022; 5:e2235995–e2235995.
1193. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens* 2013; 31:2109–2117; discussion 2117.
1194. Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Atrial fibrillation and the risk of cardiovascular disease and mortality in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2020; 38:839–844.
1195. Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot L, *et al.* The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402:27–40.
1196. Arima H, Chalmers J. PROGRESS: Prevention of Recurrent Stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13:693–702.
1197. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:752–759.
1198. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, *et al.* Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:.
1199. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093–1100.
1200. Badheka AO, Patel NJ, Grover PM, Shah N, Patel N, Singh V, *et al.* Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). *Am J Cardiol* 2014; 114:727–736.
1201. Böhm M, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz M, Fräßdorf M, Hijazi Z, *et al.* Cardiovascular outcomes, bleeding risk, and achieved blood pressure in patients on long-term anticoagulation with the thrombin antagonist dabigatran or warfarin: data from the RE-LY trial. *Eur Heart J* 2020; 41:2848–2859.
1202. Kreutz R. The role of blood pressure control in hypertensive patients with atrial fibrillation. *J Hypertens Res* 2021; 7:1–3.
1203. Washam JB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Berkowitz SD, Nessel CC, *et al.* Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients Taking Nondihydropyridine Calcium Channel Blockers for Atrial Fibrillation (from the ROCKET AF Trial). *Am J Cardiol* 2017; 120:588–594.
1204. Hanigan S, Das J, Pogue K, Barnes GD, Dorsch MP. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020; 49:636–643.
1205. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, *et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343–1356.
1206. Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, Greve AM, Olsen MH, Boman K, *et al.* Assessing Optimal Blood Pressure in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis: The Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS). *Circulation* 2016; 134:455–468.
1207. Sen J, Chung E, Neil C, Marwick T. Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10:e036960.
1208. Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, *et al.* Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7:242–250.
1209. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994; 331:689–694.
1210. Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M, *et al.* Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med* 2017; 14:e1002404.
1211. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, *et al.* Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013; 20:1277–1283.
1212. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, *et al.* Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement- intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2013; 44:1846–1851.
1213. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368:2355–2365.
1214. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, *et al.* Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375:1033–1043.
1215. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, *et al.* Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol* 2019; 18:857–864.
1216. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6:; XLVIII-LXXXIX.
1217. Wang X, Di Tanna GL, Moullaali TJ, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, *et al.* J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: A pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke* 2022; 17:1129–1136.
1218. Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, Woodhouse LJ, Law ZK, Arima H, *et al.* Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93:6–13.
1219. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014; 83:1523–1529.

1220. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, *et al.* Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:1355–1365.
1221. Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986; 17:861–864.
1222. Ankolekar S, Fuller M, Cross I, Renton C, Cox P, Sprigg N, *et al.* Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra- acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke* 2013; 44:3120–3128.
1223. Investigators R. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:1009–1020.
1224. Bath PM, Martin RH, Palesch Y, Cotton D, Yusuf S, Sacco R, *et al.* Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PRoFESS subgroup analysis. *Stroke* 2009; 40:3541–3546.
1225. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, *et al.* The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377:741–750.
1226. Zhang R, Zhong C, Zhang Y, Xie X, Zhu Z, Wang A, *et al.* Immediate Antihypertensive Treatment for Patients With Acute Ischemic Stroke With or Without History of Hypertension: A Secondary Analysis of the CATIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198103.
1227. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, *et al.* Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke* 2015; 46:1883–1889.
1228. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B, *et al.* Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e896.
1229. Gasecki D, Coca A, Cunha P, Hering D, Manios E, Lovic D, *et al.* Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management: position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain. *J Hypertens* 2018; 36:1212–1221.
1230. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E, Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial Study G. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke* 2012; 43:2108–2114.
1231. Investigators ET. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:617–628.
1232. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, *et al.* Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40:2442–2449.
1233. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, *et al.* Relationship between Blood Pressure and Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Administered Lytic Medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016; 11:e0144260.
1234. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6:; I-LXII.
1235. Katsanos AH, Malhotra K, Ahmed N, Seitidis G, Mistry EA, Mavridis D, *et al.* Blood Pressure After Endovascular Thrombectomy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology* 2022; 98:e291–e301.
1236. Yang P, Song L, Zhang Y, Zhang X, Chen X, Li Y, *et al.* Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet* 2022; 400:1585–1596.
1237. Mazighi M, Richard S, Lapergue B, Sibon I, Gory B, Berge J, *et al.* Safety and efficacy of intensive blood pressure lowering after successful endovascular therapy in acute ischaemic stroke (BP-TARGET): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20:265–274.
1238. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, *et al.* Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:767 –775.
1239. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
1240. Pats Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710–717.
1241. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50:e344–e418.
1242. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, *et al.* Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 352:i708.
1243. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, *et al.* Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67:63–69.
1244. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160–2236.
1245. 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.
1246. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, *et al.* Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382:507–515.
1247. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, *et al.* Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the Pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One* 2017; 12:e0164608.
1248. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, *et al.* Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76:1309–1318.

1249. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, *et al.* Blood Pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:171–179.
1250. Dawson J, Bejot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J* 2022; 7:I–II.
1251. Collier DJ, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Buch J, *et al.* Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011; 29:583–591.
1252. Excellence. NIfHaC. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults www.nice.org.uk/guidance/CG127 (April 2018). www.nice.org.uk/guidance/CG1272018.
1253. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res* 2015; 116:1058–1073.
1254. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs–overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33:195–211.
1255. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB, *et al.* Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002; 33:901–906.
1256. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Lauder L, Mancia G, *et al.* Cardiovascular outcomes in patients at high cardiovascular risk with previous myocardial infarction or stroke. *J Hypertens* 2021; 39:1602–1610.
1257. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, *et al.* Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3302.
1258. Collaborators GBDD Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18:88–106.
1259. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022; 7:e105–e125.
1260. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, *et al.* Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke* 2016; 47:1429–1435.
1261. Siedlinski M, Carnevale L, Xu X, Carnevale D, Evangelou E, Caulfield MJ, *et al.* Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. *Eur Heart J* 2023; 44:2114–2125.
1262. Sierra C, De La Sierra A, Salamero M, Sobrino J, Gomez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:529–534.
1263. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, *et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11:710–717.
1264. de Roos A, van der Grond J, Mitchell G, Westenberg J. Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Function and the Brain: Is Dementia a Cardiovascular-Driven Disease? *Circulation* 2017; 135:2178–2195.
1265. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, *et al.* Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:4980–4990.
1266. 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.
1267. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, *et al.* High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:1354–1359.
1268. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, Lee HH, Yeh YC, Wang JD, *et al.* Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32:938– 947.
1269. van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW, *et al.* Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* 2017; 35:2095–2101.
1270. van Dalen JW, Marcum ZA, Gray SL, Barthold D, Moll van Charante EP, van Gool WA, *et al.* Association of Angiotensin II-Stimulating Antihypertensive Use and Dementia Risk: Post Hoc Analysis of the PreDIVA Trial. *Neurology* 2021; 96:e67–e80.
1271. Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, *et al.* Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors With Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2145319.
1272. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, *et al.* Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ* 2015; 351:h4865.
1273. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39:763–816.
1274. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, *et al.* Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899–1911.
1275. Ya'qoub L, Peri-Okonny P, Wang J, Patel KK, Stone N, Smolderen K. Blood pressure management in patients with symptomatic peripheral artery disease: insights from the PORTRAIT registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5:79–81.
1276. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TI. Association of Blood Pressure Measurements With Peripheral Artery Disease Events. *Circulation* 2018; 138:1805–1814.
1277. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, *et al.* Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med* 2014; 29:1475–1483.
1278. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:66–70.
1279. 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.

1280. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, *et al*. beta-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 58:148– 154.
1281. Fudim M, Hopley CW, Huang Z, Kavanagh S, Rockhold FW, Baumgartner I, *et al*. Association of Hypertension and Arterial Blood Pressure on Limb and Cardiovascular Outcomes in Symptomatic Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13:e006512.
1282. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, *et al.* Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6:21–29.
1283. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35:2873–2926.
1284. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, *et al.* Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013; 34:3491–3500.
1285. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:1335–1341.
1286. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gonzalez Mirelis J, Gutierrez L, Sanchez V, *et al.* Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1613–1618.
1287. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, *et al*. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36:2160–2166.
1288. Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, *et al*. Angiotensin receptor blockers and beta blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2022; 400:822–831.
1289. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42:563–645.
1290. Hibino M, Otaki Y, Kobeissi E, Pan H, Hibino H, Taddese H, *et al*. Blood Pressure, Hypertension, and the Risk of Aortic Dissection Incidence and Mortality: Results From the J-SCH Study, the UK Biobank Study, and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation* 2022; 145:633–644.
1291. Chen SW, Chan YH, Lin CP, Wu VC, Cheng YT, Chen DY, *et al.* Association of Long-term Use of Antihypertensive Medications With Late Outcomes Among Patients With Aortic Dissection. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e210469.
1292. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, collaborators R. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012; 99:655–665.
1293. Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, Shpitser I, Brownrigg JR, Patterson BO, *et al.* Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2016; 103:1626–1633.
1294. Golledge J, Singh TP. Effect of blood pressure lowering drugs and antibiotics on abdominal aortic aneurysm growth: a systematic review and meta- analysis. *Heart* 2021; 107:1465–1471.
1295. Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, Cornuz J, Ghali WA. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2008; 3:e1895.
1296. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006; 368:659–665.
1297. Thompson A, Cooper JA, Fabricius M, Humphries SE, Ashton HA, Hafez H. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. *J Vasc Surg* 2010; 52:55–61; e52.
1298. Downie ml, Ulrich EH, Noone DG. An update on hypertension in children with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2018; 42:199–204.
1299. N rgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:407–410.
1300. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, *et al*. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1999; 16:41–48.
1301. Whalen KL, Stewart RD. Pharmacologic management of hypertension in patients with diabetes. *Am Fam Physician* 2008; 78:1277–1282.
1302. Grassi G, Biffi A, Dell'Oro R, Quarti Trevano F, Seravalle G, Corrao G, *et al*. Sympathetic neural abnormalities in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38:1436–1442.
1303. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:1197 – 1205.
1304. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, *et al*. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 45:1072–1077.
1305. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15019.
1306. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Egan BM, Kreutz R, Burnier M. Masked hypertension in type 2 diabetes: never take normotension for granted and always assess out-of-office blood pressure. *Blood Press* 2022; 31:207–209.
1307. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2016; 352:i717.
1308. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:922–944.
1309. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:603–615.
1310. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, *et al*. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e009326.

1311. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GFt, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT- Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017; 40:1733–1738.
1312. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799–2810.
1313. Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, *et al.* The Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on the Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:1878–1884.
1314. Olsen E, Holzhauer B, Julius S, Kjeldsen SE, Larstorp ACK, Mancia G, *et al.* Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Blood Press* 2021; 30:82–89.
1315. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, *et al.* Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145:e722–e759.
1316. Shen J, Huang YM, Song XN, Hong XZ, Wang M, Ling W, *et al.* Protection against death and renal failure by renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes and kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17.
1317. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, *et al.* Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites* 2022;12.
1318. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo- controlled trials. *Lancet* 2022; 400:1788–1801.
1319. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377:644–657.
1320. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380:2295–2306.
1321. Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, Pfarr E, Koitka-Weber A, Brand SB, *et al.* Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Am J Kidney Dis* 2022; 79:796–806.
1322. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41:255–323.
1323. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:205–216.
1324. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, *et al.* Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25:468–478.
1325. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334:13–18.
1326. Loutradis C, Sarafidis P. Hypertension in patients with advanced chronic kidney disease. In: Mancia G, Grassi G, Tsioufis K, Dominiczak A, Rosei EA, editors. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Boca Raton: CRC Press; 2019.
1327. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, *et al.* The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clinical Kidney Journal* 2022; 15:452–472.
1328. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, *et al.* US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2022; 79:A8–A12.
1329. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney International* 2011; 79:1331–1340.
1330. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, *et al.* Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2012; 380:1662–1673.
1331. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 2011; 80:17–28.
1332. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function–measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:2473–2483.
1333. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, *et al.* Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016; 11:642–652.
1334. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, *et al.* The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2015; 386:1588–1598.
1335. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, de la Sierra A, Sarafidis P, de la Cruz JJ, Gorostidi M, *et al.* Association Between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2016; 39:1729–1737.
1336. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol* 2014; 34:483–491.
1337. Schmieder RE. Renal denervation: where do we stand and what is the relevance to the nephrologist? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2022; 37:638–644.
1338. Phan O, Burnier M, Wuerzner G. Hypertension in Chronic Kidney Disease - Role of Arterial Calcification and Impact on Treatment. *Eur Cardiol* 2014; 9:115–119.
1339. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, *et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Journal of Hypertension* 2017; 35:657–676.

1340. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C: Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, *et al*. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2013; 347:f5680.
1341. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:365–374.
1342. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re- evaluation? *Kidney International* 2014; 85:536–546.
1343. Wu S, Li M, Lu J, Tang X, Wang G, Zheng R, *et al.* Blood Pressure Levels, Cardiovascular Events, and Renal Outcomes in Chronic Kidney Disease Without Antihypertensive Therapy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:640–649.
1344. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330:877–884.
1345. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123:754–762.
1346. Wright JT, 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.
1347. 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. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165:947–953.
1348. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363:918–929.
1349. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, *et al.* Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2017; 28:2812–2823.
1350. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ (Clinical research ed)* 1998; 317:703–713.
1351. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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 (London, England)* 1998; 351:1755–1762.
1352. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362:1575–1585.
1353. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163:1555–1565.
1354. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2005; 16:3027–3037.
1355. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, *et al.* Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2017; 177:1498–1505.
1356. Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:1275–1282.
1357. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2008; 19:999–1007.
1358. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329:828.
1359. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952–1961.
1360. 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.
1361. 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. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:851–860.
1362. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non- diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet (London, England)* 1997; 349:1857–1863.
1363. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:131–140.
1364. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, *et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369:1892–1903.
1365. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, *et al.* Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:907–917.
1366. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, *et al.* Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of Internal Medicine* 2005; 165:936–946.
1367. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, *et al.* Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387:2021–2032.
1368. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, *et al.* Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2012; 7:1234–1241.
1369. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, *et al.* The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:1156–1162.

1370. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21:S212–220.
1371. Yildirim T, Arici M, Piskinpasa S, Aybal-Kutlugun A, Yilmaz R, Altun B, *et al.* Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3-5 in clinical practice: a safety concern? *Ren Fail* 2012; 34:1095–1099.
1372. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, *et al.* Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:424–435.
1373. Walther CP, Winkelmayer WC, Richardson PA, Virani SS, Navaneethan SD. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36:1893–1899.
1374. Yang A, Shi M, Lau ESH, Wu H, Zhang X, Fan B, *et al.* Clinical outcomes following discontinuation of renin-angiotensin-system inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; 55:101751.
1375. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, *et al.* Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:151–161.
1376. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, *et al.* Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019; 50:473–480.
1377. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015; 16:2205–2215.
1378. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, Ferro CJ, Mallamaci F, Mark PB, *et al.* Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs* 2021; 81:1467–1489.
1379. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney International* 2022; 101:36–46.
1380. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2007; 49:12–26.
1381. 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 (Clinical research ed)* 2000; 321:412–419.
1382. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:243–257.
1383. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2006; 70:1905–1913.
1384. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, *et al.* Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 57:846–851.
1385. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50:1641–1650.
1386. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1997; 29:744–750.
1387. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351:1941–1951.
1388. Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? *Journal of Hypertension* 2015; 33:2185–2197.
1389. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, Kotsa K, Zografou I, Minopoulou I, *et al.* Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Hypertension* 2021; 39:749–758.
1390. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, *et al.* Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney International* 2018; 93:231–244.
1391. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, *et al.* Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 68:1355–1364.
1392. Piperidou A, Sarafidis P, Boutou A, Thomopoulos C, Loutradis C, Alexandrou ME, *et al.* The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2019; 37:1334–1343.
1393. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380:347–357.
1394. Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, Halimi J-M, Kreutz R, Mallamaci F, *et al.* Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *Journal of Hypertension* 2021; 39:1090–1097.
1395. Heerspink HJL, Stef ansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine* 2020; 383:1436–1446.
1396. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, *et al.* Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129:587–597.
1397. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, *et al.* SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34:208–230.
1398. Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, Giannakoulas G, Doumas M. Cardiovascular protection with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease: a milestone achieved. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:1442–1455.
1399. Lin Y-C, Lin J-W, Wu M-S, Chen K-C, Peng C-C, Kang Y-N. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta- analysis. *PloS One* 2017; 12:e0188975.

1400. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *American Journal of Hypertension* 2008; 21:922–929.
1401. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;CD007751.
1402. Alexandrou M-E, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, *et al*. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2019; 37:2307–2324.
1403. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, *et al*. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2006; 1:940–951.
1404. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2009; 20:2641–2650.
1405. Alexandrou M-E, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P. Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2022; 12:211–222.
1406. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O, Burnier M, Ekart R, Halimi J-M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2021:gfab167.
1407. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, *et al*. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:884–894.
1408. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, *et al*. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50:345–356.
1409. Filippatos G, Anker SD, August P, Coats AJS, Januzzi JL, Mankovsky B, *et al*. Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9:183–191.
1410. Alexandrou M-E, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis* 2022; 2:163–182.
1411. Anderson GH, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of Hypertension* 1994; 12:609–615.
1412. Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich Conn)* 2008; 10:522–533. 1413. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344:431–442.
1414. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengele J-P, Berra E, Sarafidis P, Persu A. Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? *Current Hypertension Reports* 2017; 19:5.
1415. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, *et al*. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117:e510–e526.
1416. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen S-C, *et al*. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney International* 2005; 68:293–301.
1417. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *Journal of Hypertension* 2009; 27:1333–1340.
1418. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhail ıs A´M, De Carlo M, Green D, *et al*. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2022; 79:289–301.
1419. Persu A, Giavarini A, Touzé E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, *et al*. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension* 2014; 32:1367–1378.
1420. Ritchie J, Green D, Alderson HV, Chiu D, Sinha S, Kalra PA. Risks for mortality and renal replacement therapy in atherosclerotic renovascular disease compared with other causes of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20:688–696.
1421. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2014; 63:186–197.
1422. Pappaccogli M, Robberechts T, Lengele JP, Van der Niepen P, Sarafidis P, Rabbia F, *et al*. Endovascular versus medical management of atherosclerotic renovascular disease: update and emerging concepts. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:1150–1161.
1423. Theodorakopoulou MP, Karagiannidis AG, Ferro CJ, Ortiz A, Sarafidis PA. Renal artery stenting in the correct patients with atherosclerotic renovascular disease: time for a proper renal and cardiovascular outcome study? *Clinical Kidney Journal* 2022;sfac140.
1424. Bax L, Woittiez A-JJ, Kouwenberg HJ, Mali WPTM, Buskens E, Beek FJA, *et al*. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150:840–848; W150-151.
1425. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, *et al*. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370:13–22.
1426. Investigators A, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, *et al*. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:1953–1962.
1427. Reinhard M, Schousboe K, Andersen UB, Buus NH, Rantanen JM, Bech JN, *et al*. Renal Artery Stenting in Consecutive High-Risk Patients With Atherosclerotic Renovascular Disease: A Prospective 2-Center Cohort Study. *Journal of the American Heart Association* 2022; 11:e024421.
1428. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, *et al*. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34:760–773.
1429. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2020; 31:2887–2899.
1430. Buus NH, Carlsen RK, Hughes AD, Skov K. Influence of Renal Transplantation and Living Kidney Donation on Large Artery Stiffness and Peripheral Vascular Resistance. *American Journal of Hypertension* 2020; 33:234–242.

1431. Xagas E, Sarafidis PA, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Korogiannou M, Argyris A, *et al.* A parallel evaluation of short- and mid-term changes of ambulatory blood pressure in kidney transplant recipients and kidney donors. *Clinical Kidney Journal* 2022;sfac162.
1432. Korogiannou M, Sarafidis P, Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Pella E, Xagas E, *et al.* Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal* 2022; 15:951–960.
1433. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Xagas E, Boletis IN, *et al.* Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2021; 52:548–558.
1434. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5:2725–2731.
1435. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, *et al.* Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 2021;gfab076.
1436. Halimi J-M, Ortiz A, Sarafidis PA, Mallamaci F, Wuerzner G, Pisano A, *et al.* Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2021; 39:1513–1521.
1437. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, *et al.* Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal* 2022; 15:31–42.
1438. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van Der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2001; 37:1170–1176.
1439. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, Porto G, Versace MC, Marino C, *et al.* Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019; 34:1558–1564.
1440. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrows R, Sharif A, *et al.* Role of hypertension in kidney transplant recipients. *Journal of Human Hypertension* 2021; 35:958–969.
1441. Chatzikyrkou C, Schmieder RE, Schiffer M. Update on Treatment of Hypertension After Renal Transplantation. *Current Hypertension Reports* 2021; 23:25.
1442. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010; 89:1–14.
1443. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Ther* 2017; 39:2216–2229.
1444. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, *et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:1974–1979.
1445. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi J-M, Persu A, *et al.* Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2020; 35:878–887.
1446. Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, Duncan N, Taube D, Hamady MS. A Systematic Review of Outcomes Following Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting in the Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:1573–1588.
1447. 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.
1448. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, *et al.* Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904–910.
1449. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, *et al.* Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393–404.
1450. Reisin E, Graves J, Yamal JM, Barzilay JI, Pressel S, Einhorn PT, *et al.* Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal, overweight, and obese hypertensives treated with three different anti-hypertensives in ALLHAT. *J Hypertens* 2014; 32:1503–1513.
1451. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, *et al.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1477–1490.
1452. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, *et al.* Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355:1551 – 1562.
1453. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest* 1975; 55:454–461.
1454. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2001; 37:250–254.
1455. 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.
1456. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67:1097–1107. 1457. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslinski GR, *et al.* Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141:81–85.
1458. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, *et al.* The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321:580–585.
1459. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2000; 36:538–542.
1460. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, *et al.* Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1125–1133.
1461. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, *et al.* Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381:537–545.

1462. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49:1047–1055.
1463. Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak EE, May M, *et al.* Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101:254–263.
1464. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, *et al.* Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17:1001–1011.
1465. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, *et al.* Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989; 262:1801–1807.
1466. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; 267:1213–1220.
1467. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith-West D, *et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1–11.
1468. Langford HG, Davis BR, Blaufox D, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Hawkins M, *et al.* Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure: The TAIM Research Group. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 1991; 17:210–217.
1469. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846.
1470. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2:Cd008274.
1471. Haufe S, Kaminski J, Utz W, Haas V, Mahler A, Daniels MA, *et al.* Differential response of the natriuretic peptide system to weight loss and exercise in overweight or obese patients. *J Hypertens* 2015; 33:1458–1464.
1472. Henke C, Haufe S, Ziehl D, Bornstein SR, Schulz-Menger J, Heni M, *et al.* Low-fat hypocaloric diet reduces neprilysin in overweight and obese human subjects. *ESC Heart Fail* 2021; 8:938–942.
1473. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:2257–2267.
1474. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, *et al.* Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:Cd007654.
1475. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens* 2014; 32:1178–1188.
1476. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity- related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring, Md)* 2013; 21:935–943.
1477. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, *et al.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373:11–22.
1478. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, *et al.* Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363:245–256.
1479. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, S rrig R, *et al.* Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:138–150.
1480. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105:1213–1223.
1481. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
1482. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, *et al.* Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307:56–65.
1483. Wiggins T, Guidozzi N, Welbourn R, Ahmed AR, Markar SR. Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003206.
1484. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, *et al.* Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:721–732.
1485. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, *et al.* Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017; 377:1143–1155.
1486. Seravalle G, Colombo M, Perego P, Giardini V, Volpe M, Dell'Oro R, *et al.* Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 64:431–437.
1487. Bonfils PK, Taskiran M, Damgaard M, Goetze JP, Floyd AK, Funch-Jensen P, *et al.* Roux-en-Y gastric bypass alleviates hypertension and is associated with an increase in mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in morbid obese patients. *J Hypertens* 2015; 33:1215–1225.
1488. Gabrielsen AM, Omland T, Brokner M, Fredheim JM, Jordan J, Lehmann S, *et al.* The effect of surgical and non-surgical weight loss on N-terminal pro- B-type natriuretic peptide and its relation to obstructive sleep apnea and pulmonary function. *BMC research notes* 2016; 9:440.
1489. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683–2693.
1490. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, *et al.* Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2020; 173:685–693.
1491. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011; 32:1484–1492.
1492. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* 2013; 144:1487–1494.
1493. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38:337–346.
1494. Andren A, Hedberg P, Walker-Engstrom ml, Wahlen P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath* 2013; 17:705–712.

1495. Kou C, Zhao X, Lin X, Fan X, Wang Q, Yu J. Effect of different treatments for obstructive sleep apnoea on blood pressure. *J Hypertens* 2022; 40:1071 –1084.
1496. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, *et al*. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;55.
1497. Kovacs DK, Gede N, Szabo L, Hegyi P, Szakacs Z, Faludi B, *et al.* Weight reduction added to CPAP decreases blood pressure and triglyceride level in OSA: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2022; 15:1238–1248.
1498. Cao MT, Sternbach JM, Guilleminault C. Continuous positive airway pressure therapy in obstuctive sleep apnea: benefits and alternatives. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11:259–272.
1499. Chalegre ST, Lins-Filho OL, Lustosa TC, Franca MV, Couto TLG, Drager LF, *et al.* Impact of CPAP on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Breath* 2021; 25:1195–1202.
1500. Green M, Ken-Dror G, Fluck D, Sada C, Sharma P, Fry CH, *et al.* Meta-analysis of changes in the levels of catecholamines and blood pressure with continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021; 23:12–20.
1501. Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of Hypertension in Patients with Asthma. *N Engl J Med* 2019; 381:1046–1057.
1502. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952–1959.
1503. Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, Chervin RD, *et al.* Factors associated with systemic hypertension in asthma. *Lung* 2014; 192:675–683.
1504. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1169–1179.
1505. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64:631–636.
1506. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 2007; 21:993–999.
1507. Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12:10–16.
1508. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (http://www.ginasthma.org).
1509. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007; 27:684–690.
1510. Bennett M, Chang CL, Tatley M, Savage R, Hancox RJ. The safety of cardioselective *b*(1)-blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open Res* 2021; 7:.
1511. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:353–363.
1512. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:982–988.
1513. Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, *et al.* Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107:1376–1384.
1514. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of *b*-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020; 41:4415–4422.
1515. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* 2021; 3:e58–e70.
1516. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49:298–303.
1517. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, *et al.* Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32:1237–1244.
1518. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Brisighella Heart Study g. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2014; 32:57–64.
1519. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:1927–1936.
1520. Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40:125–143. 1521. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2018; 484:150–163.
1522. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15:435–442.
1523. Chen JH, Lan JL, Cheng CF, Liang WM, Lin HY, Tsay GJ, *et al.* Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *J Rheumatol* 2015; 42:1694–1701.
1524. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V, *et al.* Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 77:383–392.
1525. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:768–779.
1526. Cebollada J, Buisan C. Therapeutic role of colchicine in reducing cardiovascular risk associated with inflammation. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022; 69:551–553.
1527. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, *et al.* Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200–1210.
1528. Burnier M. Gout and hyperuricaemia: modifiable cardiovascular risk factors? *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:.
1529. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, *et al.* Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med* 2020; 80:1–11.
1530. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344:d8190.
1531. Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, *et al.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65:1041–1049.
1532. Ikdahl E, Wibetoe G, Rollefstad S, Salberg A, Bergsmark K, Kvien TK, *et al.* Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol* 2019; 274:311–318.

1533. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* 2018; 2:10.
1534. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, *et al.* Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1286–1298.
1535. Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno 2022. *J Clin Med* 2022; 11:.
1536. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361: k1036.
1537. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78:179–183.
1538. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:640–644.
1539. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, *et al.* Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67:64–69.
1540. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1606–1615.
1541. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, *et al.* The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1895–1905.
1542. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, Gay S, Forster A, Neidhart M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117:2262–2269.
1543. Landgren AJ, Dehlin M, Jacobsson L, Bergsten U, Klingberg E. Cardiovascular risk factors in gout, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional survey of patients in Western Sweden. *RMD Open* 2021; 7:.
1544. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, *et al.* Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011; 124:775; e771–776.
1545. Azzouz B, De Guizelin A, Lambert A, Fresse A, Morel A, Trenque T. Psoriasis risk after beta-blocker exposure: Description of a pharmacovigilance signal. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88:3813–3818.
1546. Olszewski R, Cwiklinska K, Maslinska M, Kwiatkowska B. Prevention and risk assessment of cardiovascular events in a population of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia* 2022; 60:266–274.
1547. Frostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2023; 293:48–62.
1548. Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, *et al.* Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021; 94:107466.
1549. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, *et al.* Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1183.
1550. Bursztyn M, Many A, Rosenthal T. Nifedipine in the treatment of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1987; 38:359–362. 1551. Herlitz H, Edeno C, Mulec H, Westberg G, Aurell M. Captopril treatment of hypertension and renal failure in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1984; 38:253–256.
1552. Andrades C, Fuego C, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Management of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2017; 26:1407–1419.
1553. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121:2081–2090.
1554. Jin J. Screening for Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA* 2022; 327:2030.
1555. Van Keer K, Breda JB, Pinto LA, Stalmans I, Vandewalle E. Estimating Mean Ocular Perfusion Pressure Using Mean Arterial Pressure and Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:2260.
1556. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:615–627; e619.
1557. Levine RM, Yang A, Brahma V, Martone JF. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19:109.
1558. De Moraes CG, Cioffi GA, Weinreb RN, Liebmann JM. New Recommendations for the Treatment of Systemic Hypertension and their Potential Implications for Glaucoma Management. *J Glaucoma* 2018; 27:567–571.
1559. Costa VP, Harris A, Anderson D, Stodtmeister R, Cremasco F, Kergoat H, *et al.* Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: e252–e266.
1560. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93:141–155.
1561. Rim TH, Lee SY, Kim SH, Kim SS, Kim CY. Increased incidence of open-angle glaucoma among hypertensive patients: an 11-year nationwide retrospective cohort study. *J Hypertens* 2017; 35:729–736.
1562. Horwitz A, Klemp M, Jeppesen J, Tsai JC, Torp-Pedersen C, Kolko M. Antihypertensive medication postpones the onset of glaucoma: evidence from a Nationwide study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 69:202–210.
1563. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, Wells MT, Harmon G, Peterson JC, *et al.* Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014; 121:2004–2012.
1564. Melgarejo JD, Lee JH, Petitto M, Y epez JB, Murati FA, Jin Z, *et al.* Glaucomatous optic neuropathy associated with nocturnal dip in blood pressure: findings from the maracaibo aging study. *Ophthalmology* 2018; 125:807–814.
1565. Krasin´ska B, Karolczak-Kulesza M, Krasin´ski Z, Pawlaczyk-Gabriel K, Lopatka P, G»uszek J, *et al.* Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press* 2012; 21:240–248.
1566. Ho H, Shi Y, Chua J, Tham YC, Lim SH, Aung T, *et al.* Association of systemic medication use with intraocular pressure in a multiethnic asian population: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135:196–202.
1567. Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JL, *et al.* Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121:1501–1507.

1568. Zheng W, Dryja TP, Wei Z, Song D, Tian H, Kahler KH, *et al.* Systemic medication associations with presumed advanced or uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2018; 125:984–993.
1569. Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the diagnosis and management of glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2022; 6:618 – 635.
1570. Huber M, Kölzsch M, Stahlmann R, Hofmann W, Bolbrinker J, Dräger D, *et al.* Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging* 2013; 30:31–38.
1571. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, *et al.* Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res* 2021; 128:1040–1061.
1572. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, Dent S, van Dorst DCH, Herrmann SM, *et al.* Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:e46–e57.
1573. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, *et al.* Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167:438–446.
1574. Kim CS, Han KD, Choi HS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2020; 75:1439–1446.
1575. Alcala K, Mariosa D, Smith-Byrne K, Nasrollahzadeh Nesheli D, Carreras-Torres R, Ardanaz Aicua E, *et al.* The relationship between blood pressure and risk of renal cell carcinoma. *Int J Epidemiol* 2022; 51:1317–1327.
1576. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Ropert S, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol* 2011; 6:253–258.
1577. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, *et al.* Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.
1578. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15:385–403.
1579. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res* 2019; 115:904–914.
1580. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016; 375:1457–1467.
1581. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23:460–468.
1582. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta- analysis. *Acta Oncol* 2009; 48:9–17.
1583. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta- analysis. *The Lancet Oncology* 2008; 9:117–123.
1584. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008; 358:95–97.
1585. Baek Moller N, Budolfsen C, Grimm D, Kruger M, Infanger M, Wehland M, *et al.* Drug-Induced Hypertension Caused by Multikinase Inhibitors (Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib and Axitinib) in Renal Cell Carcinoma Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20.
1586. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, *et al.* Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e579–e602.
1587. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, *et al.* Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94:228–237.
1588. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, *et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358:1129–1136.
1589. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1381–1389.
1590. van Dorst DCH, van Doorn L, Mirabito Colafella KM, Manintveld OC, Hassing HC, Danser AHJ, *et al.* Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors: synergistic anti-tumour effects at the cost of increased cardiovascular risk? *Clin Sci (Lond)* 2021; 135:1649– 1668.
1591. Roviello G, Sigala S, Danesi R, Re MD, Bonetta A, Cappelletti MR, *et al.* Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: A meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 101:12–20.
1592. Attard G, Reid AH, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, *et al.* Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:507– 516.
1593. Izzedine H, Cluzel P, Deray G. Renal radiation-induced arterial stenosis. *Kidney Int* 2007; 71:1188.
1594. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1237–1239.
1595. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, *et al.* Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *American heart journal* 2012; 163:156–163.
1596. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, *et al.* Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145:e811–e838.
1597. van Doorn L, Visser WJ, van Dorst DCH, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, de Mik AVE, *et al.* Dietary sodium restriction prevents vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension. *Br J Cancer* 2023; 128:354–362.
1598. van Dorst DCH, Kabadayi S, Oomen-de Hoop E, Danser AHJ, Mathijssen RHJ, Versmissen J. Treatment and Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Blood Pressure Rise: A Clinical Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2023; 12:e028050.
1599. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava D, *et al.* Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude lifetime cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:1705–1713.
1600. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, *et al.* Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation* 2022; 146:892–906.
1601. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28:583–590.
1602. Khairy Y, Naghibi D, Moosavi A, Sardareh M, Azami-Aghdash S. Prevalence of hypertension and associated risks in hospitalized patients with COVID- 19: a meta-analysis of meta-analyses with 1468 studies and 1,281,510 patients. *Syst Rev* 2022; 11:242.
1603. Pavey H, Kulkarni S, Wood A, Ben-Shlomo Y, Sever P, McEniery C, *et al.* Primary hypertension, anti-hypertensive medications and the risk of severe COVID-19 in UK Biobank. *PLoS One* 2022; 17:e0276781.

1604. Corrao G, Rea F, Carle F, Scondotto S, Allotta A, Lepore V, *et al.* Stratification of the risk of developing severe or lethal Covid-19 using a new score from a large Italian population: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2021; 11:e053281.
1605. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res* 2021; 128:1062–1079. 1606. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19:517–532.
1607. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020; 116:1688–1699.
1608. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2431–2440.
1609. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2441–2448.
1610. Zhang K, Cao L, Xuan N, Huang T, Tian B, Cui W, *et al.* The effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with hypertension and COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score-matched studies. *J Intensive Med* 2022; 2:282–290.
1611. Bavishi C, Whelton PK, Mancia G, Corrao G, Messerli FH. Renin-angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2021; 39:784–794.
1612. Loader J, Taylor FC, Lampa E, Sundström J. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Revealing Critical Bias Across a Body of Observational Research. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e025289.
1613. The corona-virus disease 2019 pandemic compromised routine care for hypertension: a survey conducted among excellence centers of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:190–195.
1614. Weber T, Amar J, de Backer T, Burkard T, van der Giet M, Gosse P, *et al.* Covid-19 associated reduction in hypertension-related diagnostic and therapeutic procedures in Excellence Centers of the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2022; 31:71–79.
1615. Nielsen VM, Song G, Ojamaa LS, Blodgett RP, Rocchio CM, Pennock JN. The COVID-19 Pandemic and Access to Selected Ambulatory Care Services Among Populations With Severely Uncontrolled Diabetes and Hypertension in Massachusetts. *Public Health Rep* 2022; 137:344–351.
1616. Gotanda H, Liyanage-Don N, Moran AE, Krousel-Wood M, Green JB, Zhang Y, *et al.* Changes in Blood Pressure Outcomes Among Hypertensive Individuals During the COVID-19 Pandemic: A Time Series Analysis in Three US Healthcare Organizations. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:2733–2742.
1617. Steiner JF, Powers JD, Malone A, Lyons J, Olson K, Paolino AR, *et al.* Hypertension care during the COVID-19 pandemic in an integrated health care system. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023; 25:315–325.
1618. Lee SG, Blood AJ, Cannon CP, Gordon WJ, Nichols H, Zelle D, *et al.* Remote Cardiovascular Hypertension Program Enhanced Blood Pressure Control During the COVID-19 Pandemic. *J Am Heart Assoc* 2023;e027296.
1619. Laffin LJ, Kaufman HW, Chen Z, Niles JK, Arellano AR, Bare LA, *et al.* Rise in Blood Pressure Observed Among US Adults During the COVID-19 Pandemic. *Circulation* 2022; 145:235–237.
1620. Shah NP, Clare RM, Chiswell K, Navar AM, Shah BR, Peterson ED. Trends of blood pressure control in the U.S. during the COVID-19 pandemic. *American heart journal* 2022; 247:15–23.
1621. Pengo MF, Albini F, Guglielmi G, Mollica C, Soranna D, Zambra G, *et al.* Home blood pressure during COVID-19-related lockdown in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:e94–e96.
1622. Jiang J, Chan L, Kauffman J, Narula J, Charney AW, Oh W, *et al.* Impact of Vaccination on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:928–930.
1623. Kim YE, Huh K, Park YJ, Peck KR, Jung J. Association Between Vaccination and Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke After COVID-19 Infection. *JAMA* 2022; 328:887–889.
1624. Buso G, Agabiti-Rosei C, Muiesan ml. The relationship between COVID-19 vaccines and increased blood pressure: A word of caution. *Eur J Intern Med* 2023.
1625. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, Santilli G, Zappa M, Verdecchia P. Blood pressure increase following COVID-19 vaccination: a systematic overview and meta-analysis. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9:.
1626. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374:n1648.
1627. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, *et al.* Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 2022; 13:3528.
1628. Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmarin˜as MC, Jubilo KG, Guo Y, *et al.* Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ* 2022; 376:e068414.
1629. Matsumoto C, Shibata S, Kishi T, Morimoto S, Mogi M, Yamamoto K, *et al.* Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19. *Hypertens Res* 2023; 46:601–619.
1630. Godwin M, Birtwhistle R, Seguin R, Lam M, Casson I, Delva D, *et al.* Effectiveness of a protocol-based strategy for achieving better blood pressure control in general practice. *Fam Pract* 2010; 27:55–61.
1631. Morrison F, Shubina M, Turchin A. Encounter frequency and serum glucose level, blood pressure, and cholesterol level control in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2011; 171:1542–1550.
1632. Sherman L, Pelter MA, Deamer RL, Duan L, Batech M. Association between encounter frequency and time to blood pressure control among patients with newly diagnosed hypertension: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2018; 20:429–437.
1633. Turchin A, Goldberg SI, Shubina M, Einbinder JS, Conlin PR. Encounter frequency and blood pressure in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2010; 56:68–74.
1634. Roos NP, Carriere KC, Friesen D. Factors influencing the frequency of visits by hypertensive patients to primary care physicians in Winnipeg. *CMAJ* 1998; 159:777–783.
1635. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald 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.
1636. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, *et al.* Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2020; 38:1235–1243.

1637. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ml, Zanchetti A, *et al.* Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni. *J Hypertens* 1998; 16:1585–1592.
1638. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, *et al.* Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2013; 61:908–914.
1639. Gepts T, Nguyen AM, Cleland C, Wu W, Pham-Singer H, Shelley D. Accounting for Blood Pressure Seasonality Alters Evaluation of Practice-Level Blood Pressure Control Intervention. *Am J Hypertens* 2020; 33:220–222.
1640. Goyal A, Narang K, Ahluwalia G, Sohal PM, Singh B, Chhabra ST, *et al.* Seasonal variation in 24 h blood pressure profile in healthy adults- A prospective observational study. *J Hum Hypertens* 2019; 33:626–633.
1641. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, *et al.* Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J* 2018; 39:1546–1554.
1642. Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Rector T, Olson K, Koeller E, *et al.* Pharmacist-Led Chronic Disease Management: A Systematic Review of Effectiveness and Harms Compared With Usual Care. *Ann Intern Med* 2016; 165:30–40.
1643. Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, *et al.* Are community-based nurse-led self-management support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0173617.
1644. Mundinger MO, Kane RL, Lenz ER, Totten AM, Tsai WY, Cleary PD, *et al.* Primary care outcomes in patients treated by nurse practitioners or physicians: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283:59–68.
1645. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, *et al.* Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation* 2015; 132:93–100.
1646. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:691–705.
1647. Tajeu GS, Kent ST, Huang L, Bress AP, Cuffee Y, Halpern MT, *et al.* Antihypertensive Medication Nonpersistence and Low Adherence for Adults <65 Years Initiating Treatment in 2007–2014. *Hypertension (Dallas Tex: 1979)* 2019; 74:35–46.
1648. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancia G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. *Am J Hypertens* 2012; 25:549–555.
1649. Bruno A, Brooks DD, Abrams TA, Poorak MD, Gunio D, Kandhal PK, *et al.* Left ventricular hypertrophy in acute stroke patients with known hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39:502–504.
1650. Kim YS, Kim HS, Oh HY, Lee MK, Kim CH, Kim YS, *et al.* Prevalence of microalbuminuria and associated risk factors among adult Korean hypertensive patients in a primary care setting. *Hypertens Res* 2013; 36:807–823.
1651. 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.
1652. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 66:742–749.
1653. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, *et al.* Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. *Kidney Int Rep* 2018; 3:645–651.
1654. Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013; 84:570–577.
1655. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, Bo Y, Zhu MT, Yu CP, *et al.* Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e026582.
1656. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1192–1201.
1657. Pareja-Martinez E, Esquivel-Prados E, Martinez-Martinez F, Garcia-Corpas JP. Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *Int J Clin Pharm* 2020; 42:355–365.
1658. Glasser SP, Vitolins M, Rocco MV, Still CH, Cofield SS, Haley WE, *et al.* Is Medication Adherence Predictive of Cardiovascular Outcomes and Blood Pressure Control? The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Hypertens* 2022; 35:182–191.
1659. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, *et al.* Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2014; 63:991–999.
1660. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18:89.
1661. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003:ISBN: 9241545992.
1662. Simpson J, Jackson CE, Haig C, Jhund PS, Tomaszewski M, Gardner RS, *et al.* Adherence to prescribed medications in patients with heart failure: insights from liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based urine analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7:296–301.
1663. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest* 2014; 44:933–939.
1664. Patel P, Gupta PK, White CM, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens* 2016; 30:368–373.
1665. van Schoonhoven AV, van Asselt ADI, Tomaszewski M, Patel P, Khunti K, Gupta P, *et al.* Cost-utility of an objective biochemical measure to improve adherence to antihypertensive treatment. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:1117–1124.
1666. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and interprofessional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2022.
1667. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:1748–1755.
1668. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse, and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:51–65.

1669. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM, *et al.* Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e181617.
1670. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, *et al.* Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135:825–834.
1671. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310:959–968.
1672. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, *et al.* Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2004; 43:10–17.
1673. Ali DH, Kilic B, Hart HE, Bots ml, Biermans MCJ, Spiering W, *et al.* Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens* 2021; 39:1238–1245.
1674. 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 (Dallas, Tex: 1979)* 2004; 43:1338–1344.
1675. De Backer T, Van Nieuwenhuyse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PLoS One* 2021; 16:e0248471.
1676. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007; 335:542–544.
1677. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2006; 47:345–351.
1678. 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.
1679. Ferrari P, Hess L, Pechere-Bertschi A, Muggli F, Burnier M. Reasons for not intensifying antihypertensive treatment (RIAT): a primary care antihypertensive intervention study. *J Hypertens* 2004; 22:1221–1229.
1680. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
1681. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:2284–2309.
1682. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2011; 57:29–38.
1683. Egan BM, Sutherland SE, Rakotz M, Yang J, Hanlin RB, Davis RA, *et al.* Improving hypertension control in primary care with the measure accurately, act rapidly, and partner with patients protocol. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 72:1320–1327.
1684. Petersen LA, Simpson K, Pietz K, Urech TH, Hysong SJ, Profit J, *et al.* Effects of individual physician-level and practice-level financial incentives on hypertension care: a randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1042–1050.
1685. Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E, *et al.* The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract* 2014; 15:130.
1686. Zhao J, Hu Y, Zhang X, Zhang G, Lin M, Chen X, *et al.* Efficacy of empowerment strategies for patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2020; 103:898–907.
1687. Johnson RA, Huntley A, Hughes RA, Cramer H, Turner KM, Perkins B, *et al.* Interventions to support shared decision making for hypertension: A systematic review of controlled studies. *Health Expect* 2018; 21:1191–1207.
1688. Pathak A, Poulter NR, Kavanagh M, Kreutz R, Burnier M. Improving the management of hypertension by tackling awareness, adherence, and clinical inertia: a symposium report. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22:251–261.
1689. King CC, Bartels CM, Magnan EM, Fink JT, Smith MA, Johnson HM. The importance of frequent return visits and hypertension control among US young adults: a multidisciplinary group practice observational study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19:1288–1297.
1690. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885–888.
1691. 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.
1692. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697.
1693. 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.
1694. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do clinicians tell patients they have prehypertension? *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM* 2011; 24:117–118.
1695. McLean G, Band R, Saunderson K, Hanlon P, Murray E, Little P, *et al.* Digital interventions to promote self-management in adults with hypertension systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2016; 34:600–612.
1696. 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.
1697. Widmer RJ, Collins NM, Collins CS, West CP, Lerman LO, Lerman A. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:469–480.
1698. Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9:130–136.
1699. Parati G, Torlasco C, Omboni S, Pellegrini D. Smartphone applications for hypertension management: a potential game-changer that needs more control. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19:48.
1700. Rossi GP, Bisogni V, European Society of Hypertension Working Group on Endocrine H. A useful tool to improve the case detection rate of primary aldosteronism: the aldosterone-renin ratio (ARR)-App. *J Hypertens* 2016; 34:1019–1021.
1701. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, *et al.* Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens* 2017; 31:427–437.
1702. Omboni S, Padwal RS, Alessa T, Benczu r B, Green BB, Hubbard I, *et al.* The worldwide impact of telemedicine during COVID-19: current evidence and recommendations for the future. *Connect Health* 2022; 1:7–35.

1703. Johansson M, Guyatt G, Montori V. Guidelines should consider clinicians' time needed to treat. *BMJ* 2023; 380:e072953.
1704. He J, Ouyang N, Guo X, Sun G, Li Z, Mu J, *et al.* Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (CRHCP): an open-label, blinded-endpoint, cluster-randomised trial. *Lancet* 2023; 401:928– 938.
1705. Schwalm JD, McCready T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, *et al.* A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1231–1242.
1706. Albasri A, Prinjha S, McManus RJ, Sheppard JP. Hypertension referrals from community pharmacy to general practice: multivariate logistic regression analysis of 131 419 patients. *Br J Gen Pract* 2018; 68:e541–e550.
1707. Fenna J, Chu C, Hassan R, Gomes T, Tadrous M. Extent of a valsartan drug shortage and its effect on antihypertensive drug use in the Canadian population: a national cross-sectional study. *CMAJ Open* 2021; 9:E1128–E1133.
1708. Pharmaceutical group of the European Union: https://www.pgeu.eu/ (visited on October 28th).
1709. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:1238–1247.
1710. Manouchehri M, Fern andez-Alfonso MS, Gil-Ortega M. Impact of intervention of community pharmacists on cardiovascular outcomes in Spain: A systematic review. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2022; 10:952–976.
1711. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 2018; 26:387–397.
1712. Reeves L, Robinson K, McClelland T, Adedoyin CA, Broeseker A, Adunlin G. Pharmacist Interventions in the Management of Blood Pressure Control and Adherence to Antihypertensive Medications: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pract* 2021; 34:480–492.
1713. Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, Platt RW, Taffé P, Burnier M, *et al.* Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta- analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000718.
1714. Steed L, Sohanpal R, Todd A, Madurasinghe VW, Rivas C, Edwards EA, *et al*. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12:CD011207.
1715. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011; 171:1441–1453.
1716. So R, Al Hamarneh YN, Oleksyn C, Purschke M, Tsuyuki RT. Impact of a ''Pharmacist First'' innovative workflow plan in patients with hypertension and/or diabetes. *Can Pharm J (Ott)* 2021; 154:376–380.
1717. Viigimaa M, Farsang C, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Mancia G. ESH Hypertension Excellence Centres: a new strategy to combat an old foe. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1744–1748.
1718. Burnier M, Prejbisz A, Weber T, Azizi M, Cunha V, Versmissen J, *et al.* Hypertension healthcare professional beliefs and behaviour regarding patient medication adherence: a survey conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence. *Blood Press* 2021; 30:282–290.
1719. Li Q, Li R, Zhang S, Zhang Y, He P, Zhang Z, *et al*. Occupational Physical Activity and New-Onset Hypertension: A Nationwide Cohort Study in China. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2021; 78:220–229.
1720. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Herrmann SM. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35:1929–1937.
1721. Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, Santos Moreira C, Caldeira D. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18.
1722. Badr HE, Rao S, Manee F. Gender differences in quality of life, physical activity, and risk of hypertension among sedentary occupation workers. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2021; 30:1365–1377.
1723. Faruque MO, Framke E, Sorensen JK, Madsen IEH, Rugulies R, Vonk JM, *et al*. Psychosocial work factors and blood pressure among 63 800 employees from The Netherlands in the Lifelines Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2022; 76:60–66.
1724. Liu X, Matthews TA, Chen L, Li J. The associations of job strain and leisure-time physical activity with the risk of hypertension: the population-based Midlife in the United States cohort study. *Epidemiol Health* 2022; 44:e2022073.
1725. Fu W, Wang C, Zou L, Liu Q, Gan Y, Yan S, *et al*. Association between exposure to noise and risk of hypertension: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Hypertens* 2017; 35:2358–2366.
1726. Moretti Anfossi C, Ahumada Munoz M, Tobar Fredes C, Perez Rojas F, Ross J, Head J, *et al*. Work Exposures and Development of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Ann Work Expo Health* 2022; 66:698–713.
1727. Lecours A, Major M, Lederer V, Vincent C, Lamontagne M, Drolet AA. Integrative Prevention at Work: A Concept Analysis and Meta-Narrative Review. *J Occup Rehabil* 2022;1–15.
1728. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, *et al*. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34:2940–2948.
1729. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials–a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:312–316.
1730. Zhang C, Lu Y. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *Journal of Industrial Information Integration* 2021; 23:100224. 1731. Dong S, Wang P, Abbas K. A survey on deep learning and its applications. *Computer Science Review* 2021; 40:100379.
1732. Breiman L. Statistical Modeling: The Two Cultures (with comments and a rejoinder by the author). *Statistical Science* 2001;16.
1733. Silva GFS, Fagundes TP, Teixeira BC, Chiavegatto Filho ADP. Machine Learning for Hypertension Prediction: a Systematic Review. *Current Hypertension Reports* 2022; 24:523–533.
1734. Niu M, Wang Y, Zhang L, Tu R, Liu X, Hou J, *et al*. Identifying the predictive effectiveness of a genetic risk score for incident hypertension using machine learning methods among populations in rural China. *Hypertens Res* 2021; 44:1483–1491.
1735. Oikonomou EK, Spatz ES, Suchard MA, Khera R. Individualising intensive systolic blood pressure reduction in hypertension using computational trial phenomaps and machine learning: a post-hoc analysis of randomised clinical trials. *Lancet Digit Health* 2022; 4:e796–e805.
1736. Koren G, Nordon G, Radinsky K, Shalev V. Machine learning of big data in gaining insight into successful treatment of hypertension. *Pharmacol Res Perspect* 2018; 6:e00396.